

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 1 ml di Kaletra soluzione orale contiene 80 mg di lopinavir co-formulato con 20 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Eccipienti con effetti noti

Ogni 1 ml contiene 356,3 mg di alcool (42,4% v/v), 168,6 mg di sciroppo di mais ad elevato contenuto di fruttosio, 152,7 mg di glicole propilenico (15,3% p/v) (vedere paragrafo 4.3), 10,2 mg di olio di ricino idrogenato poliossile 40 e 4,1 mg di acesulfame potassio (vedere paragrafo 4.4)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

La soluzione è di colore da giallo chiaro ad arancione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kaletra è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 14 giorni di età con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

La scelta di Kaletra per il trattamento di pazienti con infezione HIV-1 e con precedente esperienza di inibitori della proteasi deve basarsi su test di resistenza virale individuale e sulla storia dei trattamenti precedenti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kaletra deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti e adolescenti

La dose raccomandata di Kaletra è di 5 ml di soluzione orale (400/100 mg) due volte al giorno per via orale da assumere con i pasti.

Popolazione pediatrica a partire dai 14 giorni di età

L'utilizzo della formulazione in soluzione orale è raccomandato nei bambini, poiché consente di adeguare la dose alla superficie corporea o al peso corporeo. Comunque, qualora si ritenesse opportuno ricorrere all'utilizzo di forme solide orali nei bambini di peso inferiore a 40 kg, o con superficie corporea (BSA) compresa tra 0,5 e 1,4 m² ed in grado di deglutire le compresse, è possibile impiegare Kaletra 100 mg/25 mg compresse. La dose di Kaletra compresse per gli adulti (400/100 mg due volte al giorno) può essere impiegata nei bambini di peso pari o superiore a 40 kg o con superficie corporea (Body Surface Area = BSA)* maggiore di 1,4 m². Le compresse di Kaletra sono somministrate per via orale e devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Kaletra 100 mg/25 mg compresse rivestite con film.

Le quantità totali di alcol e glicole propilenico contenute in tutti i medicinali, compreso Kaletra soluzione orale per somministrazione pediatrica, devono essere prese in considerazione onde evitare effetti tossici dovuti a tali eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

Dosi raccomandate per pazienti pediatrici di età compresa tra 14 giorni e 6 mesi

Linee guida per il dosaggio pediatrico da 2 settimane a 6 mesi di età		
In base al peso (mg/kg)	In base alla BSA (mg/m²)*	Frequenza
16/4 mg/kg (corrispondenti a 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (corrispondenti a 3,75 ml/m ²)	Due volte al giorno con il cibo

*La superficie corporea viene calcolata con la seguente equazione:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Altezza (cm) \times Peso (kg) / 3600)}$$

Si raccomanda di non somministrare Kaletra in associazione con efavirenz o nevirapina in pazienti di età inferiore a 6 mesi.

Dosi raccomandate per pazienti pediatrici di età compresa fra 6 mesi e 18 anni

Senza co-somministrazione di efavirenz o nevirapina

Le seguenti tabelle contengono le linee guida del dosaggio di Kaletra soluzione orale in base al peso corporeo e alla BSA.

Schema di dosaggio pediatrico basato sul peso corporeo* da > 6 mesi a 18 anni		
Peso Corporeo (kg)	Dose soluzione orale due volte al giorno (dose in mg/kg)	Volume di soluzione orale due volte al giorno con i pasti (80 mg di lopinavir/20 mg di ritonavir per ml)**
da 7 a < 15 kg da 7 a 10 kg da > 10 a < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
da 15 a 40 kg da 15 a 20 kg da > 20 a 25 kg da > 25 a 30 kg da > 30 a 35 kg da > 35 a 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Vedere le raccomandazioni di dosaggio per gli adulti	

*le raccomandazioni di dosaggio in base al peso sono basate su dati limitati

**il volume (ml) di soluzione orale rappresenta la dose media per l'intervallo di peso

Schema di dosaggio pediatrico per la dose 230/57,5 mg/m² da > 6 mesi a < 18 anni	
BSA* (m²)	Dose soluzione orale due volte al giorno (dose in mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

* la superficie corporea viene calcolata con la seguente equazione:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Altezza (cm) \times Peso (kg) / 3600)}$$

Terapia concomitante: efavirenz o nevirapina

In alcuni bambini, la dose di 230/57,5 mg/m² somministrata con nevirapina o efavirenz potrebbe non essere sufficiente. Pertanto, in questi pazienti è necessario aumentare la dose di Kaletra a 300/75 mg/m². Non superare la dose raccomandata di 533/133 mg o 6,5 ml due volte al giorno.

Bambini di età inferiore a 14 giorni e neonati prematuri

Kaletra soluzione orale non deve essere somministrato ai neonati prima di un'età post-mestruale (il primo giorno dell'ultimo ciclo mestruale della madre fino alla nascita più il tempo trascorso dopo la nascita) di 42 settimane e un'età post-natale di almeno 14 giorni (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti HIV positivi che presentano una compromissione epatica di grado lieve o moderato, è stato osservato un incremento di circa il 30% della concentrazione di lopinavir, ma non è atteso che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 5.2). Non si dispone di dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica severa. Kaletra non deve essere somministrato a questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti affetti da compromissione renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

Modo di somministrazione:

Kaletra è somministrato per via orale e deve essere assunto sempre con il cibo (vedere paragrafo 5.2). La dose deve essere somministrata mediante la siringa dosatrice orale calibrata di 2 ml o 5 ml che corrisponda meglio al volume prescritto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Insufficienza epatica severa.

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir che sono entrambi inibitori di CYP3A1' isoforma del citocromo P450.

Kaletra non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche si associano ad eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita. Questi medicinali comprendono:

Classe farmacologica del medicinale	Medicinale all'interno della classe farmacologica	Razionale
Concomitante incremento dei livelli del medicinale		
Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa ₁	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che possono portare a grave ipotensione. La co-somministrazione con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Antianginosi	Ranolazina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
Antiaritmici	Amiodarone, dronedarone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone e dronedarone. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o altre gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Classe farmacologica del medicinale	Medicinale all'interno della classe farmacologica	Razionale
Antibiotici	Acido fusidico	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico. La co-somministrazione con acido fusidico è controindicata nelle infezioni dermatologiche (vedere paragrafo 4.5).
Antitumorali	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che può aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
	Venetoclax	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.5)
Antigottosi	Colchicina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di colchicina. Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).
Antipsicotici/ Neurolettici	Lurasidone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
	Pimozide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche, o altri gravi effetti avversi da parte di questo medicinale (vedere paragrafo 4.5).
	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che può portare al coma. La co-somministrazione con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5)
Alcaloidi dell'ergotamina	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergotamina che portano a tossicità acuta da ergotamina, incluso vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.5).
Medicinali per la motilità gastrointestinale	Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questo medicinale (vedere paragrafo 4.5).
Antivirali ad azione diretta per il trattamento del virus	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).

Classe farmacologica del medicinale	Medicinale all'interno della classe farmacologica	Razionale
dell'epatite C	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di paritaprevir; pertanto, aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).
Farmaci che modificano il profilo lipidico		
Inibitori della HMG Co-A Reduttasi	Lovastatina, simvastatina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia inclusa rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)	Lomitapide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	Avanafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
	Sildenafil	Controindicato solamente quando impiegato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento della possibilità di reazioni avverse associate a sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil nei pazienti con disfunzione erettile.
	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Sedativi/Ipnotici	Midazolam orale, triazolam	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di estrema sedazione e di depressione respiratoria da parte di questi medicinali. Per le precauzioni nella somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5.
Diminuzione del livello di lopinavir/ritonavir		
Preparazioni a base di erbe	Erba di S. Giovanni	Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di lopinavir e ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Kaletra soluzione orale è controindicato in bambini di età inferiore ai 14 giorni, nelle donne in stato di gravidanza, nei pazienti con malattia epatica o renale ed in pazienti trattati con disulfiram o metronidazole a causa del possibile rischio di tossicità dell'eccepiante glicole propilenico (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con condizioni coesistenti

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Kaletra non è stata stabilita in pazienti con significative e concomitanti patologie epatiche. Kaletra è controindicato in pazienti con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con epatite cronica di tipo B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di associazione (CART) hanno un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di concomitante terapia antivirale per epatiti di tipo B o C, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a questi tipi di medicinali.

Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa l'epatite cronica, hanno una maggiore frequenza di anomalie della funzione epatica, nel corso di CART e devono essere monitorati seguendo le pratiche standard. Se in tali pazienti si evidenzia un peggioramento della patologia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Elevati livelli delle transaminasi con o senza elevati livelli di bilirubina sono stati riportati in soggetti HIV-1 monoinfetti ed in individui trattati per profilassi post esposizione già da 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con lopinavir/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali. In alcuni casi la disfunzione epatica era grave.

Prima di iniziare la terapia con lopinavir/ritonavir devono essere condotti appropriati test di laboratorio e deve essere eseguito uno stretto monitoraggio durante il trattamento.

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

Emofilia

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Pancreatite

Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con Kaletra, inclusi quelli che hanno sviluppato una ipertrigliceridemia. Nella maggior parte di questi casi i pazienti hanno avuto una storia precedente di pancreatite e/o terapia concomitante con altri medicinali associati alla pancreatite. Marcati aumenti dei trigliceridi sono un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatiti. Pazienti affetti da malattia da HIV in stadio avanzato possono essere a rischio di aumento dei trigliceridi e pancreatite.

Una pancreatite deve essere presa in considerazione qualora si verificano sintomi clinici (quali nausea, vomito, dolore addominale) o anomalie nei parametri di laboratorio (quali aumento del valore della lipasi o dell'amilasi sierica) che suggeriscano una pancreatite. Pazienti che manifestano questi segni o sintomi devono essere valutati e la terapia con Kaletra deve essere sospesa se c'è una diagnosi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della immunoricostruzione è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Prolungamento dell'intervallo PR

In alcuni soggetti adulti sani è stato dimostrato che lopinavir/ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. Sono stati riportati rari casi di blocco atrio-ventricolare di 2° o 3° grado in soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir, tra i pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e anomalie del sistema di conduzione pre-esistenti o in pazienti che assumevano medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo PR (quali verapamil o atazanavir). In questi pazienti, Kaletra deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.1).

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Interazioni con altri medicinali

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori del citocromo P450, l'isoforma del citocromo P450.

Kaletra può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A. Questi aumenti delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati possono aumentare o prolungare sia i loro effetti terapeutici che quelli indesiderati (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).

La co-somministrazione di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (come lopinavir/ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QTc. Pertanto, se la co-somministrazione di delamanid con lopinavir/ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).

Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e forti inibitori del CYP3A come il ritonavir. La co-somministrazione di colchicina è controindicata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La combinazione di Kaletra con:

- tadalafil, indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- riociguat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- vorapaxar non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- acido fusidico nelle infezioni osteo-articolari non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- rivaroxaban non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di Kaletra con atorvastatina non è raccomandata. Se l'utilizzo di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza. Deve essere inoltre prestata cautela e considerata una riduzione del dosaggio se Kaletra è usato in concomitanza con rosuvastatina. Se fosse necessaria una terapia con inibitori della reduttasi HMG-CoA, è raccomandato l'uso di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della PDE5

Deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrive sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti che assumono Kaletra. Si prevede che la co-somministrazione di Kaletra con questi medicinali aumenti sostanzialmente la loro concentrazione e può risultare in effetti indesiderati associati quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista e prolungata erezione (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di avanafil o vardenafil e lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di sildenafil prescritto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere prestata particolare cautela quando si prescrive Kaletra con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT come: clorfeniramina, chinidina, eritromicina e claritromicina. Inoltre Kaletra può aumentare le concentrazioni dei medicinali somministrati contemporaneamente e questo può dare luogo ad un aumento delle reazioni avverse cardiache a loro associate. Sono stati riportati eventi cardiaci negli studi preclinici con Kaletra; pertanto attualmente non possono escludersi i potenziali effetti cardiaci di Kaletra (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

La co-somministrazione di Kaletra e rifampicina non è raccomandata. La rifampicina in combinazione con Kaletra determina importanti riduzioni nelle concentrazioni di lopinavir cui può conseguire una significativa riduzione dell'effetto terapeutico di lopinavir. Un'adeguata esposizione a lopinavir/ritonavir si può ottenere impiegando una più alta dose di Kaletra, ma questo è associato ad un più alto rischio di tossicità epatica e gastrointestinale. Pertanto, tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non sia giudicata strettamente necessaria (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di Kaletra e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati da CYP3A4, come il budesonide ed il triamcinolone, non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

Altro

I pazienti in trattamento con la soluzione orale, in modo particolare quelli con insufficienza renale o con diminuita capacità di metabolizzare il glicole propilenico (es. quelli di origine asiatica), devono essere monitorati per le reazioni avverse potenzialmente correlate alla tossicità del glicole propilenico (es. convulsioni, stupore, tachicardia, iperosmolarità, acidosi lattica, tossicità renale, emolisi) (vedere paragrafo 4.3).

Kaletra non è una cura per l'infezione da HIV o l'AIDS. Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Devono essere prese precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. Coloro che assumono Kaletra possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie correlate con la malattia da HIV e l'AIDS.

Oltre al glicole propilenico sopra citato, Kaletra soluzione orale contiene alcool (42% v/v) che è potenzialmente dannoso per coloro che soffrono di disturbi epatici, alcolismo, epilessia, danni o malattie cerebrali così come per le donne in stato di gravidanza ed i bambini. Può modificare o aumentare gli effetti di altri medicinali. Kaletra soluzione orale contiene fino a 0,8 g di fruttosio per dose se assunto secondo il dosaggio raccomandato. Questo può essere dannoso per l'intolleranza ereditaria al fruttosio. Kaletra soluzione orale contiene fino a 0,3 g di glicerolo per dose. Solo ad alti dosaggi, può causare emicrania e disturbi gastrointestinali. Inoltre, l'olio di ricino poliossile 40 idrogenato ed il potassio presenti nel Kaletra soluzione orale possono causare disturbi gastrointestinali solo a dosaggi accidentalmente elevati.

Devono usare cautela pazienti in regime di dieta a basso contenuto di potassio.

Particolare rischio di tossicità in relazione alla quantità di alcool e glicole propilenico contenuto in Kaletra soluzione orale

Gli operatori sanitari devono essere consapevoli che Kaletra soluzione orale è altamente concentrata e contiene alcool al 42,4% (v/v) e glicole propilenico al 15,3% (p/v). Ogni ml di soluzione orale di Kaletra contiene 356,3 mg di alcool e 152,7 mg di glicole propilenico

Deve essere prestata particolare attenzione al calcolo accurato della dose di Kaletra, alla trascrizione della prescrizione, alle informazioni sulla dispensazione e alle istruzioni sul dosaggio per minimizzare il rischio di errori terapeutici e overdose. Ciò è particolarmente importante per i neonati e i bambini piccoli.

Le quantità totali di alcool e glicole propilenico derivanti da tutti i medicinali che devono essere somministrati ai neonati devono essere presi in considerazione al fine di evitare la tossicità di questi eccipienti. I neonati devono essere strettamente monitorati per la tossicità correlata alla soluzione orale di Kaletra, tra cui: iperosmolarità, con o senza acidosi lattica, tossicità renale, depressione del sistema nervoso centrale (SNC) (tra cui stupore, coma, e apnea), crisi convulsive, ipotonia, aritmie cardiache e modifiche dell'ECG, emolisi. Sono stati riportati casi successivi all'immissione in commercio di tossicità cardiaca potenzialmente fatali (compresi blocco atrioventricolare completo (AV), bradicardia e cardiomiopatia), acidosi lattica, insufficienza renale acuta, depressione del SNC e complicazioni respiratorie che hanno portato a morte soprattutto nei neonati pretermine che ricevevano Kaletra soluzione orale (vedere paragrafi 4.3 e 4.9).

Sulla base dei risultati di uno studio pediatrico (le esposizioni osservate sono state approssimativamente una AUC₁₂ inferiore del 35% e una C_{min} inferiore del 75% rispetto agli adulti), i bambini piccoli di età dai 14 giorni ai 3 mesi potrebbero avere un'esposizione non ottimale con un potenziale rischio di soppressione virologica inadeguata ed emergenza di resistenza (vedere paragrafo 5.2).

Considerato che Kaletra soluzione orale contiene alcol, si raccomanda di non usarlo con tubi per l'alimentazione in poliuretano a causa di una potenziale incompatibilità.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450, *in vitro*. La co-somministrazione di Kaletra con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'altro medicinale che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse di quest'ultimo. Kaletra a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (vedere paragrafo 4.3).

Kaletra ha mostrato *in vivo* di indurre il proprio metabolismo e di incrementare la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (inclusi CYP2C9 e CYP2C19) e dalla glucuronidazione. Questo può risultare in diminuite concentrazioni plasmatiche e potenziale diminuzione dell'efficacia dei medicinali co-somministrati.

I medicinali che sono controindicati in modo specifico, a causa dell'importanza attesa delle interazioni e della potenzialità di provocare effetti indesiderati gravi sono elencati nel paragrafo 4.3.

Le interazioni conosciute e teoriche con medicinali antiretrovirali e non-antiretrovirali selezionati sono elencate nella tabella sottostante. Questo elenco non intende essere inclusivo o completo. Devono essere consultati i singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra Kaletra e medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella sottostante (l'aumento è indicato con "↑", la diminuzione con "↓", nessuna variazione con "↔", una volta al giorno con "QD", due volte al giorno con "BID" e tre volte al giorno con "TID").

Se non diversamente indicato, gli studi sotto riportati sono stati condotti con il dosaggio raccomandato di lopinavir/ritonavir (cioè 400/100 mg due volte al giorno).

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della media geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Kaletra
Agenti antiretrovirali		
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
Stavudina, lamivudina	Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Abacavir, zidovudina	Abacavir, zidovudina: le concentrazioni potrebbero essere ridotte a causa di un aumento della glucuronidazione	Il significato clinico delle concentrazioni ridotte di abacavir e zidovudina non è noto.

	da parte di lopinavir/ritonavir.	
Tenofovir disoproxil fumarato (DF), 300 mg QD (equivalenti a 245 mg di tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose. Le maggiori concentrazioni di tenofovir potrebbero potenziare gli effetti indesiderati associati a tenofovir, inclusi i disturbi renali.
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Il dosaggio di Kaletra compresse deve essere aumentato a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relativa a 400/100 mg BID somministrato da solo)	
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	La dose di Kaletra compresse deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con nevirapina.
Etravirina (lopinavir/ritonavir compresse 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Rilpivirina (lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inibizione dell'enzima CYP3A)	L'uso concomitante di Kaletra con rilpivirina causa un incremento nelle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto nessun aggiustamento della dose.
<i>HIV CCR5 – antagonista</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno durante la co-somministrazione con Kaletra 400/100 mg due volte al giorno.
<i>Inibitore dell'integrasi</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.

	C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	
<i>Co-somministrazione con altri inibitori della proteasi HIV (PIs)</i>		
In accordo alle attuali linee guida, la duplice terapia con inibitori della proteasi è generalmente non raccomandata.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) (lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) o Fosamprenavir (1400 mg BID) (lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Le concentrazioni di amprenavir sono significativamente ridotte.	La co-somministrazione di dosi incrementate di fosamprenavir (1400 mg BID) con Kaletra (533/133 mg BID) nei pazienti pre-trattati con inibitori della proteasi comportava una maggiore incidenza di eventi avversi gastrointestinali e un aumento dei trigliceridi nel sangue con il regime combinato senza aumenti nell'efficacia virologica, se comparati con dosi standard di fosamprenavir/ritonavir. La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 volte C _{max} : ↓ (relativa ad indinavir 800 mg TID da solo) lopinavir: ↔ (relativa al confronto storico)	Le dosi appropriate per questa combinazione, per quanto riguarda efficacia e sicurezza, non sono state stabilite.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata
<i>Antiacidi</i>		
Omeprazolo (40 mg QD)	Omeprazolo: ↔ Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg dose singola)	Ranitidina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa₁</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, sono attesi	La co- somministrazione di Kaletra e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poichè può aumentare la tossicità correlata all'alfuzosina,

	aumenti delle concentrazioni di alfuzosina.	inclusa l'ipotensione.
<i>Analgesici</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aumentato rischio di effetti indesiderati (depressione respiratoria, sedazione) dovuti alle maggiori concentrazioni plasmatiche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda un attento monitoraggio degli eventi avversi (in particolare la depressione respiratoria ma anche la sedazione) quando il fentanyl è co-somministrato con Kaletra.
<i>Antianginosi</i>		
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di ranolazina dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiarritmici</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e amiodarone o dronedarone è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poiché può aumentare il rischio di aritmia o di altre gravi reazioni avverse.
Digossina	Digossina: Le concentrazioni plasmatiche possono essere aumentate a causa dell'inibizione della glicoproteina-P da parte di lopinavir/ritonavir. L'aumento del livello di digossina può diminuire nel tempo poiché si sviluppa induzione della P-gp.	In caso di co-somministrazione di Kaletra e digossina, si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina. La prescrizione di Kaletra in pazienti già in terapia con digossina deve essere eseguita con particolare cautela, in quanto è atteso che l'effetto inibitorio acuto di ritonavir sulla P-gp determini un incremento significativo dei livelli di digossina. L'inizio della terapia con digossina in pazienti che già assumono Kaletra può determinare un incremento inferiore al previsto delle concentrazioni di digossina.
Bepridil, lidocaina sistemica, e chinidina	Bepridil, lidocaina sistemica, chinidina: Le concentrazioni possono essere aumentate quando co-somministrati con lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio della concentrazione terapeutica del medicinale.

<i>Antibiotici</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Moderati aumenti nella AUC della claritromicina sono attesi a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Per i pazienti con insufficienza renale (CrCL < 30 ml/min) deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere paragrafo 4.4). Deve essere prestata attenzione alla somministrazione di claritromicina con Kaletra in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.
<i>Agenti antitumorali e inibitori della chinasi</i>		
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	La co-somministrazione di abemaciclib e Kaletra deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di lopinavir/ritonavir. Le concentrazioni plasmatiche di apalutamide possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La riduzione dell'esposizione di Kaletra può comportare una potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, la co-somministrazione di apalutamide e Kaletra può portare a eventi avversi gravi, tra cui crisi convulsive dovute a livelli più elevati di apalutamide. L'uso concomitante di Kaletra con apalutamide non è raccomandato.
Afatinib (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ L'entità degli aumenti dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. Dovuto alla BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) e all'inibizione acuta di P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando afatinib viene somministrato con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di afatinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando ceritinib viene somministrato con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.
La maggior parte degli	La maggior parte degli inibitori	Attento monitoraggio della tolleranza

inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, e anche vincristina e vinblastina: Rischio di aumento degli eventi avversi dovuti alle maggiori concentrazioni sieriche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	di questi agenti antitumorali.
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di encorafenib con Kaletra può aumentare l'esposizione a encorafenib, con conseguente aumento del rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Kaletra deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.
Fostamatinib	Aumento dell'esposizione al metabolita di fostamatinib R406.	La co-somministrazione di fostamatinib con Kaletra può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.

Ibrutinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di ibrutinib e Kaletra può aumentare l'esposizione ad ibrutinib che può aumentare il rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Kaletra deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.
Neratinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	L'uso concomitante di neratinib con Kaletra è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).
Venetoclax	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir /ritonavir.	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax). Per i pazienti che hanno completato la fase di titolazione verso l'alto della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio). I pazienti devono essere attentamente controllati per i sintomi correlati alle tossicità di venetoclax.
<i>Anticoagulanti</i>		
Warfarin	Warfarin: Le concentrazioni possono essere influenzate quando è co-somministrato con lopinavir/ritonavir a causa dell'induzione del CYP2C9.	Si raccomanda monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg due volte al giorno)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% A causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di rivaroxaban e Kaletra può aumentare l'esposizione al rivaroxaban che può determinare un incremento del rischio di sanguinamento. L'uso di rivaroxaban non è raccomandato in pazienti che stanno ricevendo un trattamento concomitante con Kaletra (vedere paragrafo 4.4).
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di vorapaxar con Kaletra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di vorapaxar).
<i>Antiepilettici</i>		
Fenitoina	Fenitoina Le concentrazioni allo stato stazionario sono moderatamente diminuite a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19 da parte di lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Le concentrazioni sono diminuite a causa dell'induzione del CYP3A da parte della fenitoina.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di fenitoina con Kaletra. I livelli di fenitoina devono essere monitorati quando viene co-somministrata con Kaletra. Quando co-somministrato con fenitoina, può essere considerato un aumento della dose di Kaletra. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica.
Carbamazepina e fenobarbitale	Carbamazepina: Le concentrazioni sieriche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Le concentrazioni possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A da parte della carbamazepina e del fenobarbitale.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di carbamazepina o fenobarbitale con Kaletra. I livelli di carbamazepina e fenobarbitale devono essere monitorati quando vengono co-somministrati con Kaletra. Quando co-somministrato con carbamazepina o fenobarbitale può essere considerato un aumento della dose di Kaletra. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica.

Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>A causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>I pazienti devono essere strettamente monitorati per una diminuzione dell'effetto VPA quando Kaletra e l'acido valproico o valproato sono co-somministrati.</p> <p><u>In pazienti che iniziano o interrompono Kaletra mentre stanno assumendo una dose di mantenimento di lamotrigina:</u> è possibile che sia necessario aumentare la dose di lamotrigina se Kaletra viene aggiunto o diminuirla se Kaletra è interrotto; di conseguenza deve essere effettuato il monitoraggio plasmatico di lamotrigina, in particolar modo prima e durante le 2 settimane successive all'inizio o all'interruzione di Kaletra in modo da valutare se è necessario un aggiustamento della dose di lamotrigina.</p> <p><u>In pazienti che stanno assumendo Kaletra ed iniziano il trattamento con lamotrigina:</u> non è necessario alcun aggiustamento dell'incremento progressivo raccomandato della dose di lamotrigina.</p>
-------------------------	--	--

<i>Antidepressivi e Ansiolitici</i>		
Trazodone dose singola (ritonavir, 200 mg BID)	Trazodone: AUC: ↑ 2,4 volte Eventi avversi quali nausea, capogiri, ipotensione e sincope sono stati osservati in seguito alla co-somministrazione di trazodone e ritonavir.	Non è noto se la combinazione di Kaletra determini un simile incremento nell'esposizione al trazodone. La combinazione deve essere usata con cautela e deve essere considerata la dose più bassa di trazodone.
<i>Antifungini</i>		
Ketoconazolo e itraconazolo	Le concentrazioni sieriche di ketoconazolo e itraconazolo possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dosi elevate di ketoconazolo e itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate.
Voriconazolo	Voriconazolo: Le concentrazioni possono diminuire.	La co-somministrazione di voriconazolo e una bassa dose di ritonavir (100 mg BID) così come contenuto in Kaletra deve essere evitata a meno che la valutazione del rapporto beneficio/rischio nel paziente giustifichi l'utilizzo del voriconazolo.
<i>Agenti anti gotta:</i>		
Colchicina dose singola (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Colchicina: AUC: ↑ 3 volte C _{max} : ↑ 1,8 volte A causa dell'inibizione della P-gp e/o del CYP3A4 da parte di ritonavir.	La somministrazione di Kaletra con colchicina in pazienti con compromissione renale e/o epatica è controindicata a causa di reazioni avverse serie e/o potenzialmente fatali correlate alla colchicina come l'aumento della tossicità neuromuscolare (inclusa rabdomiolisi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda una riduzione della dose di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con regolare funzionalità renale o epatica nel caso sia richiesto il trattamento con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto della colchicina.
<i>Antistaminici</i>		
Astemizolo Terfenadina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e astemizolo e terfenadina è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi aritmie causate da questi agenti (vedere paragrafo 4.3).

<i>Antinfettivi</i>		
Acido fusidico	Acido fusidico: Le concentrazioni possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra con acido fusidico è controindicata nelle indicazioni dermatologiche a causa dell'aumento del rischio di eventi avversi correlati all'acido fusidico, in particolare rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3). Quando utilizzato per le infezioni osteo articolari, laddove la co-somministrazione risulta inevitabile, è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio clinico per gli eventi avversi muscolari (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antimicobatterici</i>		
Bedaquilina (dose singola) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose multipla)	Bedaquilina AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Un effetto più pronunciato sulle esposizioni plasmatiche alla bedaquilina può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir. Inibizione del CYP3A4 probabilmente dovuta a lopinavir/ritonavir.	A causa del rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina, la combinazione della bedaquilina e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con Kaletra deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (metabolita attivo di delamanid): AUC: ↑ 30% Un effetto più pronunciato sull'esposizione a DM-6705 può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.	A causa del rischio di prolungamento del QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con Kaletra è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).

Rifabutina 150 mg QD	Rifabutina (medicinale precursore e metabolita attivo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7 volte C _{max} : ↑ 3,5 volte	Quando somministrata con Kaletra la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte alla settimana in giorni prestabiliti (per esempio Lunedì-Mercoledì-Venerdì). A causa di un previsto aumento nella esposizione alla rifabutina è opportuno un controllo maggiore delle reazioni avverse correlate alla rifabutina, ivi compresa la neutropenia e l'uveite. Una ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina a 150 mg due volte a settimana in giorni stabiliti è raccomandata per i pazienti nei quali la dose da 150 mg 3 volte a settimana non è tollerata. Va tenuto presente che il dosaggio due volte a settimana di 150 mg potrebbe non garantire una esposizione ottimale alla rifabutina portando così ad un rischio di resistenza alle rifamicine e ad un fallimento terapeutico. Nessun aggiustamento della dose è necessario per Kaletra.
----------------------	--	--

Rifampicina	Lopinavir: Possono essere osservate grandi diminuzioni nelle concentrazioni di lopinavir a causa dell'induzione del CYP3A da parte della rifampicina.	La co-somministrazione di Kaletra con rifampicina non è raccomandata poiché la diminuzione delle concentrazioni di lopinavir può significativamente diminuire l'effetto terapeutico del lopinavir. Un aggiustamento della dose di Kaletra a 400 mg/400 mg (cioè Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) due volte al giorno ha permesso di compensare l'effetto induttore della rifampicina sul CYP3A4. Comunque, tale aggiustamento di dose potrebbe essere associato all'aumento del rapporto ALT/AST e all'aumento dei disturbi gastrointestinali. Pertanto, questa co-somministrazione deve essere evitata a meno che non venga giudicata strettamente necessaria. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, la dose di Kaletra aumentata a 400 mg/400 mg due volte al giorno può essere somministrata con rifampicina sotto stretto monitoraggio terapeutico e della sicurezza. La dose di Kaletra deve essere aumentata solo dopo che sia stata intrapresa la terapia con rifampicina (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antipsicotici</i>		
Lurasidone	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di lurasidone dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Pimozide	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di pimozide dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e pimozide è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi anomalie ematologiche o altri eventi avversi gravi dovuti a questo agente (vedere paragrafo 4.3).
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di quetiapina dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina.

<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam per via orale: AUC: ↑ 13 volte Midazolam per via parenterale: AUC: ↑ 4 volte a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir	Kaletra non deve essere somministrato con midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna prestare attenzione alla co-somministrazione di Kaletra e midazolam per via parenterale. Se Kaletra è co-somministrato con midazolam per via parenterale, ciò deve essere effettuato in un'unità di terapia intensiva (UTI) o analogo reparto che garantisca uno stretto monitoraggio clinico ed un appropriato trattamento medico nel caso di depressione dell'attività respiratoria e/o prolungata sedazione. Deve essere considerato un aggiustamento della dose di midazolam specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.
<i>Agonisti dell'adrenorecettore Beta₂ (a lunga durata)</i>		
Salmeterolo	Salmeterolo: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni dovrebbero aumentare.	La combinazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, incluso prolungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale. Di conseguenza, la co-somministrazione di Kaletra con salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<i>Calcio antagonisti</i>		
Felodipina, nifedipina, e nicardipina	Felodipina, nifedipina, nicardipina: Le concentrazioni possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli effetti avversi quando questi medicinali vengono co-somministrati con Kaletra.
<i>Corticosteroidi</i>		
Desametasone	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte a causa dell'induzione del CYP3A da parte del desametasone.	Il monitoraggio clinico dell'efficacia antivirale è raccomandato quando questi medicinali sono co-somministrati con Kaletra.

<p>Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, iniettabile o intranasale</p>	<p>Fluticasone propionato, 50 microgrammi per via intranasale 4 volte al giorno: Concentrazioni nel plasma ↑ Livelli di cortisolo ↓ 86%</p>	<p>Gli effetti maggiori possono manifestarsi quando il fluticasone propionato è inalato. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi comprendenti la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica sono stati osservati in pazienti trattati con ritonavir e con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o per via intranasale; ciò potrebbe anche verificarsi con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via del P450 3A per esempio budesonide e triamcinolone. Conseguentemente, la co-somministrazione di Kaletra e questi glucocorticoidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il rischio degli effetti sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della dose dei glucocorticoidi deve essere presa in considerazione con l'attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici così come il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (per esempio beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi la riduzione di dose progressiva può essere effettuata attraverso un periodo più lungo.</p>
<p><i>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13 volte A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir</p>	<p>L'uso di avanafil con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	<p><u>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa:</u> la co-somministrazione di Kaletra con sildenafil è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di Kaletra con tadalafil non è raccomandata.</p> <p><u>Per la disfunzione erettile:</u> Deve essere prestata particolare cautela quando viene prescritto sildenafil o tadalafil in pazienti trattati con Kaletra incrementando il monitoraggio nei confronti di eventi avversi quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista, ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.4). Quando co-somministrate con Kaletra, le dosi di sildenafil non devono superare i 25 mg nelle 48 ore e le dosi di tadalafil non devono superare i 10 mg nelle 72 ore.</p>
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	L'uso di vardenafil con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<i>Alcaloidi dell'ergotamina</i>		
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e alcaloidi dell'ergotamina è controindicata poichè può portare a tossicità acuta da ergotamina, compresi vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.3)
<i>Medicinali per la motilità gastrointestinale</i>		
Cisapride	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e cisapride è controindicata poichè può aumentare il rischio di gravi aritmie dovute a questo agente (vedere paragrafo 4.3)

<i>Antivirali ad azione diretta contro HCV</i>		
<p>Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 volte C_{max}: ↑ 1,87 volte C₂₄: ↑ 3,58 volte</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 volte C_{max}: ↑ 6,31 volte C₂₄: ↑ 20,70 volte</p> <p>(combinazioni di meccanismi compreso l'inibizione del CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di elbasvir/grazoprevir con Kaletra è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di lopinavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Kaletra non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 volte C_{max}: ↑ 2,04 volte C_{trough}: ↑ 2,36 volte</p> <p>(inibizione del CYP3A/trasportatori di efflusso)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD è stato somministrato anche con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir. L'effetto sui farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) e su lopinavir è stato simile a quello osservato quando è stato somministrato lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 volte C_{max}: ↑ 4,76 volte C_{trough}: ↑ 12,33 volte</p> <p>(inibizione del CYP3A/trasportatori di efflusso)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Sofosbuvir/velpatasvir/v oxilaprevir	Le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B1/3 da parte di lopinavir/ritonavir. Tuttavia, solo l'aumento dell'esposizione a voxilaprevir è considerato clinicamente rilevante.	La co-somministrazione di Kaletra e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata.
<i>Inibitori della proteasi dell'HCV</i>		
Simeprevir 200 mg al giorno (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 volte C _{max} : ↑ 4,7 volte C _{min} : ↑ 14,4 volte	La co-somministrazione di Kaletra e Simeprevir non è raccomandata.
<i>Prodotti a base di erbe</i>		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte dall'induzione del CYP3A da parte della preparazione a base di Erba di San Giovanni.	Le preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni non devono essere combinate con lopinavir e ritonavir. Se un paziente sta già prendendo Erba di San Giovanni, è necessario interrompere l'assunzione dell'Erba di San Giovanni e se possibile controllare i livelli virali. I livelli di lopinavir e ritonavir possono aumentare se si interrompe l'assunzione dell'Erba di San Giovanni. Può essere necessario aggiustare la dose di Kaletra. Gli effetti indotti possono persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3). Dunque, Kaletra può essere assunto nuovamente in modo sicuro 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con Erba di San Giovanni.
<i>Immunosoppressori</i>		
Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), e tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Un monitoraggio più frequente della concentrazione terapeutica è raccomandato fino a quando i livelli plasmatici di questi medicinali non siano stati ristabiliti.
<i>Agenti ipolipidizzanti</i>		
Lovastatina e simvastatina	Lovastatina, simvastatina: concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dal momento che l'aumento delle concentrazioni di inibitori della HMG-CoA reduttasi può causare miopatia, compresa rhabdomiolisi, la combinazione di questi medicinali con Kaletra è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

<i>Farmaci che modificano il profilo lipidico</i>		
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano la concentrazione di lomitapide, causando un forte aumento dell'esposizione pari a circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A causata da lopinavir/ritonavir, ci si aspetta che le concentrazioni di lomitapide aumentino.	L'uso concomitante di Kaletra con lomitapide è controindicato(vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 volte Cmax: ↑ 4,7 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La combinazione di Kaletra con atorvastatina non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 volte Cmax: ↑ 5 volte Sebbene rosuvastatina sia poco metabolizzata dal CYP3A4, è stato osservato un incremento della sua concentrazione plasmatica. Il meccanismo di questa interazione può essere dovuto ad un'inibizione delle proteine di trasporto.	Deve essere prestata attenzione e devono essere prese in considerazione dosi ridotte quando Kaletra è co-somministrato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
Fluvastatina o pravastatina	Fluvastatina, pravastatina: Non è attesa alcuna interazione clinica rilevante. Pravastatina non è metabolizzata dal CYP450. Fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.	Se è indicato un trattamento con un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi, si raccomanda fluvastatina o pravastatina.
<i>Oppioidi</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Metadone	Metadone: ↓	È raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di metadone.

<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinilestradiolo	Etinilestradiolo: ↓	In caso di co-somministrazione di Kaletra con contraccettivi contenenti etinilestradiolo (qualunque sia la formulazione contraccettiva p. es. orale o cerotto), devono essere utilizzati metodi aggiuntivi di contraccezione.
<i>Medicinali per la disassuefazione dall'abitudine al fumo</i>		
Bupropione	Bupropione e il suo metabolita attivo, idrossibupropione: AUC e C _{max} ↓ ~50% Questo effetto può essere dovuto all'induzione del metabolismo del bupropione.	Se la co-somministrazione di Kaletra con bupropione è giudicata inevitabile, questo deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio clinico per l'efficacia del bupropione, senza eccedere la dose raccomandata, nonostante l'induzione osservata.
<i>Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo</i>		
Levotiroxina	Sono stati segnalati casi successivi all'immissione in commercio indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina.	Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di lopinavir/ritonavir.
<i>Agenti vasodilatatori:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: le concentrazioni plasmatiche di lopinavir/ritonavir possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A4 da parte del bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5 volte C _{max} : ↑ 6 volte Inizialmente, bosentan C _{min} : ↑ approssimativamente di 48 volte a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di Kaletra con bosentan. Quando Kaletra è co-somministrato con bosentan, l'efficacia della terapia HIV deve essere monitorata e i pazienti devono essere strettamente osservati per la tossicità del bosentan, specialmente durante la prima settimana di co-somministrazione.
Riociguat	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di riociguat con Kaletra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di riociguat).
<i>Altri prodotti medicinali</i>		
In base ai profili metabolici conosciuti, non si attendono interazioni clinicamente significative tra Kaletra e dapsons, trimetoprim/sulfametossazolo, azitromicina o fluconazolo.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sugli animali come anche l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

Lopinavir/ritonavir è stato valutato in oltre 3000 donne durante la gravidanza, includendone oltre 1000 durante il primo trimestre.

Nel corso della sorveglianza successiva all'immissione in commercio attraverso l'Antiretroviral Pregnancy Register, istituito dal Gennaio 1989, non è stato riportato un aumento del rischio di difetti alla nascita associati a Kaletra tra le oltre 1000 donne esposte durante il primo trimestre. La prevalenza di difetti alla nascita dopo esposizione a lopinavir ad ogni trimestre è paragonabile alla prevalenza osservata nella popolazione generale. Non è stato osservato alcun esempio di difetto alla nascita indicativo di una eziologia comune. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati menzionati, il rischio di malformazione negli uomini è improbabile. Lopinavir può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Allattamento

Studi sui ratti rivelano che il lopinavir è escreto nel latte. Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come regola generale, per evitare la trasmissione dell'HIV si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso.

Fertilità

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Non sono disponibili dati sull'effetto di lopinavir/ritonavir sulla fertilità sull'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Kaletra è stata riportata nausea (vedere paragrafo 4.8).

Kaletra soluzione orale contiene approssimativamente il 42% v/v di alcool.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Kaletra è stata valutata su oltre 2600 pazienti in studi clinici di fase II-IV, di questi più di 700 hanno assunto una dose di 800/200 mg (6 capsule o 4 compresse) una volta al giorno. Insieme agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), in alcuni studi Kaletra è stato usato in associazione con efavirenz o nevirapina.

Le più comuni reazioni avverse associate alla terapia con Kaletra durante gli studi clinici sono state diarrea, nausea, vomito, ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia. Diarrea, nausea e vomito possono presentarsi all'inizio del trattamento mentre l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia possono presentarsi in seguito. Eventi avversi emergenti dal trattamento hanno portato alla prematura interruzione dello studio per il 7% dei soggetti dagli studi di fase II-IV.

È importante notare che sono stati riportati alcuni casi di pancreatite in pazienti in terapia con Kaletra,

inclusi coloro che hanno sviluppato ipertrigliceridemia. Sono stati riportati inoltre rari casi di aumento dell'intervallo PR durante la terapia con Kaletra (vedere paragrafo 4.4).

b. Tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse dagli studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio in pazienti adulti e pediatrici:

I seguenti eventi sono stati identificati come reazioni avverse. La categoria di frequenza include tutti gli eventi riportati di grado da moderato a grave, a prescindere dalla valutazione della causalità individuale. Le reazioni avverse sono riportate per tipologia di organo. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti Indesiderati verificatisi in pazienti adulti durante studi clinici e successivi all'immissione in commercio		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	Infezione delle basse vie aeree, infezioni della cute incluse cellulite, follicolite e foruncolosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria e angioedema
	Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione
Patologie endocrine	Non comune	Ipogonadismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disturbi del metabolismo del glucosio inclusi diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito
	Non comune	Aumento di peso, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
	Non comune	Sogni anormali, diminuzione della libido

Effetti Indesiderati verificatisi in pazienti adulti durante studi clinici e successivi all'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea (inclusa emicrania), neuropatia (inclusa neuropatia periferica), vertigini, insonnia
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, convulsioni, disgeusia, ageusia, tremore
Patologie dell'occhio	Non comune	Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Aterosclerosi come infarto del miocardio, blocco atrioventricolare, incompetenza della valvola tricuspide
Patologie vascolari	Comune	Iperensione
	Non comune	Trombosi venosa profonda
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea
	Comune	Pancreatite ¹ , vomito, malattia da reflusso gastroesofageo, gastroenterite e colite, dolore addominale (superiore e inferiore), distensione addominale, dispepsia, emorroidi, flatulenza
	Non comune	Emorragia gastrointestinale inclusa ulcera gastrointestinale, duodenite, gastrite ed emorragia rettale, stomatite e ulcere orali, incontinenza fecale, costipazione, bocca secca
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite incluso incremento delle AST, ALT e GGT
	Non comune	Ittero, steatosi epatica, epatomegalia, colangite, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea incluso eruzione maculo-papulosa, dermatite/eruzione cutanea incluso eczema e dermatite seborroica, sudorazioni notturne, prurito
	Non comune	Alopecia, capillarite, vasculite
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme

Effetti Indesiderati verificatisi in pazienti adulti durante studi clinici e successivi all'immissione in commercio		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, dolore muscoloscheletrico inclusi artralgia e dolore dorsale, patologie muscolari come debolezza e spasmi
	Non comune	Rabdomiolisi, osteonecrosi
Patologie renali e urinarie	Non comune	Diminuzione della clearance della creatinina, nefrite, ematuria
	Non nota	Nefrolitiasi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile, disturbi mestruali, amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza inclusa astenia

¹ Vedere paragrafo 4.4: pancreatite e lipidi

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

È stata riportata Sindrome di Cushing in pazienti che assumevano ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o intranasale; ciò può anche avvenire con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A es. budesonide (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Aumento della creatin fosfochinasi (CPK), mialgia, miosite, e raramente rabdomiolisi, sono state riportate con gli inibitori della proteasi, in particolare in combinazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale (ART) si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV avanzata o esposti per lungo tempo a CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 14 giorni, la natura del profilo di sicurezza è simile a quella osservata negli adulti (vedere tabella di cui al punto b).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi, l'esperienza di sovradosaggio acuto con Kaletra nell'uomo è limitata.

Sono stati riportati casi di sovradosaggio con Kaletra soluzione orale (incluso esito fatale). I seguenti eventi sono stati riportati in associazione a sovradosaggi non intenzionali in neonati pretermine: blocco atrioventricolare completo, cardiomiopatia, acidosi lattica ed insufficienza renale acuta.

Le reazioni avverse di rilevanza clinica osservate nei cani comprendono la salivazione, l'emesi e la diarrea/alterazioni fecali.

I segni di tossicità osservati nei topi, nei ratti e nei cani comprendono ridotta attività, atassia, cachessia, disidratazione e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da Kaletra. Il trattamento del sovradosaggio con Kaletra consiste in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con emesi o lavanda gastrica. Anche la somministrazione di carbone attivo può essere utilizzata quale ausilio per rimuovere il farmaco non assorbito. Poiché Kaletra è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

Comunque la dialisi può rimuovere sia l'alcool che il glicole propilenico nei casi di sovradosaggio con Kaletra soluzione orale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR10

Meccanismo d'azione

Il lopinavir determina l'azione antivirale di Kaletra. Il lopinavir è un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e HIV-2. L'inibizione della proteasi dell'HIV previene il clivaggio della poliproteina gag-pol, con conseguente produzione di un virus immaturo, non infettivo.

Effetti sull'elettrocardiogramma

L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato, crossover, controllato verso placebo e medicinale attivo (moxifloxacin 400 mg una volta al giorno) condotto su 39 adulti sani, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco di 12 ore al Giorno 3. Le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo sono risultate pari a 3,6 (6,3) e 13,1(15,8) per il dosaggio di LPV/r 400/100 mg due volte al giorno e quello sovratrapeutico di 800/200 mg due volte al giorno, rispettivamente. L'induzione del prolungamento dell'intervallo QRS da 6 ms a 9,5 ms con un alto dosaggio lopinavir/ritonavir (800/200 mg due volte al giorno) contribuisce al prolungamento QT. Al Giorno 3 i due regimi hanno determinato una esposizione più elevata di circa 1,5 e 3 volte rispetto a quella osservata allo stato stazionario con la dose raccomandata di LPV/r, una volta al

giorno o due volte al giorno. Nessun soggetto ha presentato un incremento del QTcF di ≥ 60 ms rispetto al valore al basale o un intervallo QTcF superiore alla soglia considerata potenzialmente significativa da un punto di vista clinico di 500 ms.

Nello stesso studio al Giorno 3 è stato osservato anche un modesto prolungamento dell'intervallo PR nei soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir. Le variazioni medie rispetto al basale dell'intervallo PR variavano, nell'intervallo di 12 h post-dose, da 11,6 ms a 24,4 ms. La misurazione più elevata dell'intervallo PR è stata di 286 ms e non si è accompagnata all'osservazione di blocco cardiaco di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro ceppi di HIV clinici e di laboratorio è stata testata rispettivamente in una linea cellulare linfoblastica con infezione acuta e in linfociti periferici.

In assenza di siero umano, la IC₅₀ media di lopinavir contro cinque ceppi di laboratorio differenti di HIV-1 è stata di 19 nM. In assenza e presenza del 50% di siero umano, la IC₅₀ media di lopinavir contro l'HIV-1_{IIIB} nelle cellule MT4 è stata rispettivamente di 17 nM e 102 nM. In assenza di siero umano, la IC₅₀ media del lopinavir è di 6,5 nM contro isolati clinici di HIV-1.

Resistenza

*Selezione di resistenze *in vitro**

Sono stati selezionati isolati di HIV-1 con sensibilità ridotta al lopinavir *in vitro*. HIV-1 è stato posto *in vitro* con il lopinavir da solo e con il lopinavir più ritonavir a concentrazioni che rappresentano il range delle concentrazioni plasmatiche osservate durante la terapia con Kaletra. L'analisi genotipica e fenotipica di virus selezionati in questi passaggi, suggerisce che la presenza del ritonavir, a questi livelli di concentrazione non influisce in maniera misurabile sulla selezione dei virus resistenti al lopinavir. In conclusione, la caratterizzazione *in vitro* della resistenza crociata fenotipica tra lopinavir e altri inibitori della proteasi, suggerisce una riduzione della sensibilità al lopinavir strettamente correlata con la diminuzione della sensibilità al ritonavir e all'indinavir, ma non strettamente correlata a una diminuzione della sensibilità all'amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

Analisi della resistenza nei pazienti che non sono mai stati sottoposti a terapia con medicinali antiretrovirali (naïve)

In studi clinici con un limitato numero di isolati analizzati, la selezione di resistenza al lopinavir non è stata osservata in pazienti naïve senza resistenza significativa all'inibitore della proteasi al basale. Vedere inoltre la descrizione dettagliata degli studi clinici.

Analisi della resistenza nei pazienti già trattati con inibitori della proteasi

La selezione della resistenza a lopinavir nei pazienti che avevano fallito una precedente terapia con inibitore della proteasi è stata caratterizzata mediante analisi longitudinale degli isolati provenienti da 19 soggetti già trattati con inibitori della proteasi in 2 studi di Fase II e Fase III che avevano presentato soppressione virologica incompleta o rebound virale dopo iniziale risposta a Kaletra e che hanno dimostrato *in vitro* una resistenza incrementale tra il basale ed il rebound (definita come emergenza di nuove mutazioni o cambiamento di 2 volte della sensibilità fenotipica a lopinavir). La resistenza incrementale è risultata più comune nei soggetti i cui isolati al basale presentavano numerose mutazioni associate agli inibitori della proteasi, ma presentavano una sensibilità a lopinavir ridotta < 40 volte rispetto al basale. Le mutazioni V82A, I54V e M46I sono comparse più frequentemente. Sono state anche osservate le mutazioni L33F, I50V e V32I associate alla I47V/A. I 19 isolati hanno dimostrato un aumento dell'IC₅₀ pari a 4,3 volte rispetto agli isolati al basale (da 6,2 volte a 43 volte, rispetto al virus *wild-type*).

Correlazioni genotipiche della ridotta sensibilità fenotipica al lopinavir in virus selezionati da altri inibitori della proteasi. È stata valutata l'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro 112 isolati clinici in pazienti sottoposti senza successo alla terapia con uno o più inibitori della proteasi. In questo quadro, le mutazioni

nella proteasi dell'HIV che seguono, sono state associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. La EC₅₀ mediana del lopinavir contro isolati con mutazioni 0 -3, 4 - 5, 6 - 7 e 8 -10 nelle posizioni di aminoacidi sopra riportate è stata rispettivamente di 0,8; 2,7; 13,5 e 44,0 volte più alta rispetto alla EC₅₀ contro il tipo selvaggio di HIV. I 16 virus che hanno mostrato un cambiamento > 20 volte nella sensibilità al medicinale contenevano le mutazioni alle posizioni 10, 54, 63 più 82 e/o 84. Inoltre, questi contenevano un valore mediano di 3 mutazioni nelle posizioni di aminoacidi 20, 24, 46, 53, 71 e 90. In aggiunta alle mutazioni sopra descritte, sono state osservate le mutazioni V32I e I47A in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi e in terapia con Kaletra, e le mutazioni I47A e L76V in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti in terapia con Kaletra.

Le conclusioni in merito alla rilevanza di particolari mutazioni o pattern mutazionali sono soggette a modifiche in base a dati aggiuntivi, e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

Attività antivirale di Kaletra in pazienti che hanno fallito la terapia con inibitori della proteasi

La rilevanza clinica della ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro* è stata valutata in 56 pazienti attraverso la risposta virologica alla terapia con Kaletra, rispetto al genotipo e al fenotipo virale basale. I 56 pazienti erano stati trattati senza successo con una terapia a base di inibitori multipli della proteasi. La EC₅₀ del lopinavir contro 56 isolati basali era da 0,6 a 96 volte più alta rispetto all'EC₅₀ contro il tipo selvaggio del virus HIV. Dopo 48 settimane di trattamento con Kaletra, efavirenz e NRTIs, un valore plasmatico di HIV RNA ≤ 400 copie/ml è stato osservato nel 93% (25/27), nel 73% (11/15) e nel 25% (2/8) dei pazienti con sensibilità ridotta al lopinavir al basale rispettivamente < 10 volte, tra 10 e 40 volte e > 40 volte. Inoltre, la risposta virologica è stata osservata nel 91% (21/23), nel 71% (15/21) e nel 33% (2/6) dei pazienti con mutazioni 0 - 5, 6 - 7, e 8 - 10 fra le mutazioni sopra descritte della proteasi dell'HIV associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*. Poiché questi pazienti non sono stati precedentemente esposti né a Kaletra né a efavirenz, parte del risultato può essere attribuito all'attività antivirale di efavirenz, in particolar modo nei pazienti portatori di virus altamente resistenti al lopinavir.

Lo studio non conteneva un braccio di controllo di pazienti che non assumevano Kaletra.

Resistenza crociata

Attività di altri inibitori della proteasi nei confronti di isolati virali che hanno sviluppato resistenza incrementale a lopinavir dopo terapia con Kaletra in soggetti che hanno utilizzato un trattamento con degli inibitori della proteasi: La presenza di resistenza crociata ad altri inibitori della proteasi è stata analizzata in 18 isolati al rebound che hanno mostrato evoluzione di resistenza a lopinavir nel corso di 3 studi di Fase II ed uno studio di Fase III su Kaletra condotti su pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi. Il valore mediano della IC₅₀ di lopinavir per questi 18 isolati al basale e al rebound è stato, rispettivamente, di 6,9- e 63 volte, rispetto al virus di tipo selvaggio. In generale, gli isolati di rebound hanno mantenuto (se con resistenza crociata al basale) o hanno sviluppato una resistenza crociata significativa a indinavir, saquinavir e atazanavir. Una modesta riduzione dell'attività di amprenavir è stata evidenziata con un incremento mediano della IC₅₀ da 3,7 a 8 volte negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente. Gli isolati hanno mantenuto la sensibilità a tipranavir con un incremento mediano della IC₅₀ negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente, di 1,9 e 1,8 volte rispetto al virus di tipo selvaggio. Si suggerisce di far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Aptivus per ulteriori informazioni sull'utilizzo di tipranavir, compresi i predittori genotipici di risposta, per il trattamento dell'infezione da HIV-1 resistente a lopinavir.

Risultati clinici

Gli effetti di Kaletra (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui marker biologici, quali la conta dei linfociti T CD4+ e i livelli di HIV RNA, sono stati valutati in studi controllati su Kaletra della durata da 48 a 360 settimane.

Uso negli adulti

Pazienti senza una precedente terapia antiretrovirale

Lo studio M98-863 è stato uno studio randomizzato in doppio cieco su 653 pazienti naïve al trattamento antiretrovirale con Kaletra (400/100 mg due volte al giorno) comparato con nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) più stavudina e lamivudina. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era 259 cellule/mm³ (range: da 2 a 949 cellule/mm³) e la media al basale di RNA di HIV-1 nel plasma era 4,9 log₁₀ copie/ml (range: da 2,6 a 6,8 log₁₀ copie/ml).

Tabella 1

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-863		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNA < 400 copie/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 copie/ml*†	67%	52%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	207	195

* analisi intent-to-treat dove i pazienti con valori mancanti sono stati considerati insuccessi virologici

† p<0,001

Centotredici pazienti trattati con nelfinavir e 74 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir avevano un HIV RNA superiore a 400 copie/ml in corso di trattamento dalla Settimana 24 fino alla Settimana 96. Di questi, gli isolati provenienti da 96 pazienti trattati con nelfinavir e da 51 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir sono stati amplificati per l'esecuzione del test di resistenza. La resistenza a nelfinavir, definita come presenza della mutazione D30N o L90M nella proteasi, è stata osservata in 41/96 pazienti (43%). Resistenza a lopinavir, definita come presenza di qualsiasi mutazione primaria o mutazione nel sito attivo della proteasi (vedere sopra), è stata osservata in 0/51 pazienti (0%). L'assenza di resistenza a lopinavir è stata confermata dall'analisi fenotipica.

E' stata inoltre osservata una prolungata risposta virologica al Kaletra (in associazione con gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa) in un piccolo studio di fase II (M97-720) della durata di 360 settimane. Inizialmente, sono stati trattati con Kaletra cento pazienti (comprendenti 51 pazienti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno e 49 pazienti trattati con la dose di 200/100 mg due volte al giorno o 400/200 mg due volte al giorno). Tra la 48^a e la 72^a Settimana, tutti i pazienti sono passati a Kaletra somministrato in aperto alla dose di 400/100 mg due volte al giorno. Trentanove pazienti (39%) hanno interrotto lo studio, incluse 16 (16%) interruzioni dovute ad eventi avversi, una delle quali è stata associata a decesso. 61 pazienti hanno completato lo studio (35 pazienti hanno ricevuto la dose raccomandata di 400/100 mg due volte al giorno per tutta la durata dello studio).

Tabella 2

Risultati alla Settimana 360: Studio M97-720	
	Kaletra (N = 100)
HIV RNA < 400 copie/ml	61%
HIV RNA < 50 copie/ml	59%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	501

Nelle 360 settimane di trattamento, l'analisi genotipica degli isolati virali è stata eseguita con successo in 19 dei 28 pazienti con valore confermato di HIV RNA superiore a 400 copie/ml e non ha evidenziato mutazioni primarie o al sito attivo della proteasi (aminoacidi alle posizioni 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84, 90) o resistenza fenotipica all'inibitore della proteasi.

Pazienti trattati con una precedente terapia antiretrovirale

M97-765 è uno studio randomizzato, in doppio cieco per valutare Kaletra a due livelli di dose (400/100 mg e 400/200 mg, entrambi due volte al giorno), più nevirapina (200 mg due volte al giorno) e due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, su 70 pazienti con singola esperienza di inibitori della proteasi, mai precedentemente trattati con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. La conta mediana di cellule CD₄ al basale è stata di 349 cellule/mm³ (range: da 72 a 807 cellule/mm³) e il valore mediano al basale di RNA dell'HIV-1 plasmatico era di 4,0 log₁₀ copie/ml (range: da 2,9 a 5,8 log₁₀ copie/ml).

Tabella 3

Risultati alla Settimana 24: Studio M97-765	
	Kaletra 400/100 mg (N = 36)
HIV RNA < 400 copie/ml (ITT)*	75%
HIV RNA < 50 copie/ml (ITT)*	58%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	174

* analisi intent-to-treat dove i pazienti con valori mancanti sono considerati insuccessi virologici

Lo studio M98-957 è uno studio in aperto randomizzato, per la valutazione del trattamento con Kaletra a due livelli di dose (400/100 mg e 533/133 mg, entrambi due volte al giorno), più efavirenz (600 mg una volta al giorno) e inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, condotto in 57 pazienti pluri-trattati precedentemente con inibitori della proteasi e mai trattati con inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa. Fra la 24^a e la 48^a Settimana, i pazienti randomizzati alla dose di 400/100 mg sono passati al trattamento con la dose di 533/133 mg. La conta mediana di cellule CD₄ al basale è stata di 220 cellule/mm³ (range: da 13 a 1030 cellule/mm³).

Tabella 4

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-957	
	Kaletra 400/100 mg (N = 57)
HIV RNA < 400 copie/ml*	65%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	94

* analisi intent-to-treat dove i pazienti con valori mancanti sono considerati insuccessi virologici

Popolazione pediatrica

Lo studio M98-940 è stato uno studio in aperto che ha valutato Kaletra, in una formulazione liquida, in 100 pazienti pediatrici naïve al trattamento antiretrovirale (44%) e già trattati (56%). Tutti i pazienti non erano mai stati trattati con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

I pazienti sono stati randomizzati alla dose di 230 mg di lopinavi/ 57,5 mg di ritonavir per m², oppure alla dose di 300 mg di lopinavi/75 mg di ritonavir per m². I pazienti naïve sono stati inoltre trattati anche con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. I pazienti già trattati hanno ricevuto dosi di nevirapina insieme ad un massimo di due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

La sicurezza, l'efficacia e i profili farmacocinetici dei due regimi terapeutici sono stati valutati dopo 3 settimane di terapia, in ciascun paziente.

Successivamente, tutti i pazienti hanno continuato il trattamento alla dose di 300/75 mg per m².

I pazienti reclutati avevano un'età media di 5 anni, (range: da 6 mesi a 12 anni) con 14 pazienti di età inferiore a 2 anni e 6 pazienti di età di un anno o meno. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era di 838 cellule/mm³ e il valore plasmatico medio al basale di RNA dell'HIV-1 era di 4,7 log₁₀ copie/ml.

Tabella 5

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-940*		
	Naïve antiretrovirale (N = 44)	Con esperienza antiretrovirale (N = 56)
HIV RNA < 400 copie/ml*	84%	75%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	404	284

*Analisi intent-to-treat dove i pazienti con valori mancanti sono considerati insuccessi virologici.

Lo studio P1030 è stata una sperimentazione per la ricerca della dose, condotta in aperto, che ha valutato il profilo farmacocinetico, la tollerabilità, la sicurezza e l'efficacia di Kaletra soluzione orale a una dose di 300 mg di lopinavir/75 mg di ritonavir per m² due volte al giorno più 2 NRTI in bambini di età ≥ 14 giorni e < 6 mesi affetti da HIV-1. All'ingresso nello studio, l'HIV-1 RNA mediano (intervallo) è risultato pari a 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ copie/ml e la mediana (intervallo) delle percentuali di cellule T CD4+ è risultata pari a 41 (16-59).

Tabella 6

Esiti alla Settimana 24: Studio P1030		
	Età: tra ≥ 14 giorni e < 6 settimane (N=10)	Età: tra ≥ 6 settimane e < 6 mesi (N=21)
HIV RNA < 400 copie/ml*	70%	48%
Variatione mediana rispetto al basale nella conta delle cellule T CD4+ (cellule/mm ³)	- 1% (IC al 95%: -10, 18) (n=6)	+ 4% (IC al 95%: -1, 9) (n=19)

*Proporzione di soggetti con HIV-1 < 400 copie/ml che hanno continuato il trattamento in studio

Lo Studio P1060 è stata una sperimentazione randomizzata controllata della terapia a base di nevirapina rispetto a lopinavir/ritonavir in soggetti di età compresa fra 2 e 36 mesi infetti da HIV-1 esposti (coorte I)

e non esposti (coorte II) a nevirapina durante la gravidanza per la prevenzione della trasmissione madre-figlio.

Lopinavir/ritonavir è stato somministrato due volte al giorno in dosi da 16/4 mg/kg ai soggetti di età compresa tra 2 mesi e < 6 mesi, 12/3 mg/kg ai soggetti di età ≥ 6 mesi e peso < 15 kg, 10/2,5 mg/kg ai soggetti di età ≥ 6 mesi e peso ≥ 15 kg e < 40 kg, oppure 400/100 mg ai soggetti con peso ≥ 40 kg. Il regime basato su nevirapina consisteva in 160-200 mg/m² una volta al giorno per 14 giorni, e successivamente in 160-200 mg/m² ogni 12 ore. Entrambi i bracci di trattamento assumevano anche zidovudina 180 mg/m² ogni 12 ore e lamivudina 4 mg/kg ogni 12 ore. Il follow-up mediano è stato di 48 settimane nella coorte I e 72 settimane nella coorte II. All'ingresso nello studio, l'età mediana era di 0,7 anni, la conta mediana delle cellule T CD4 era di 1147 cellule/mm³, la mediana delle percentuali di cellule T CD4 era del 19% e l'HIV-1 RNA mediano era > 750.000 copie/ml. Nei 13 soggetti con fallimento virologico nel gruppo lopinavir/ritonavir per i quali erano disponibili dati sulla resistenza, non sono stati riscontrati casi di resistenza a lopinavir/ritonavir.

Tabella 7

Esiti alla Settimana 24: Studio P1060				
	Coorte I		Coorte II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapina (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapina (N=147)
Fallimento virologico*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

*Definito come livello plasmatico confermato di RNA di HIV-1 > 400 copie/ml alla Settimana 24 oppure rebound virale > 4000 copie/ml dopo la Settimana 24. Tasso di fallimento complessivo che combina le differenze di trattamento fra strati di età, ponderato in base alla precisione della stima in ciascuno strato di età.

p=0,015 (coorte I); p<0,001 (coorte II).

Lo studio CHER è stato uno studio randomizzato, condotto in aperto che ha messo a confronto 3 strategie terapeutiche (trattamento differito, trattamento precoce per 40 settimane o trattamento precoce per 96 settimane) in bambini con infezione perinatale da HIV-1. Il regime terapeutico era costituito da zidovudina più lamivudina più 300 mg di lopinavir/75 mg di ritonavir per m² due volte al giorno fino a 6 mesi di età, quindi 230 mg di lopinavir/57,5 mg di ritonavir per m² due volte al giorno. Non sono stati riportati eventi di fallimento attribuibili alla tossicità limitante la terapia.

Tabella 8

Rapporto di rischio per decesso o fallimento della terapia di prima linea relativo al trattamento ART differito: Studio CHER		
	Braccio 40 settimane (N=13)	Braccio 96 settimane (N=13)
Rapporto di rischio per decesso o fallimento della terapia*	0,319	0,332

*Fallimento definito come progressione clinica della malattia immunologica, fallimento virologico o tossicità ART limitante la terapia.

p=0,0005 (braccio 40 settimane); p<0,0008 (braccio 96 settimane)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche del lopinavir somministrato in associazione con il ritonavir sono state studiate in volontari sani adulti e in pazienti affetti da HIV; non sono state rilevate differenze sostanziali fra i due gruppi. Il lopinavir è, in pratica, completamente metabolizzato dal CYP3A. Il ritonavir inibisce il metabolismo del lopinavir, aumentando di conseguenza i livelli plasmatici dello stesso.

Nei vari studi, la somministrazione di Kaletra alla dose di 400/100 mg due volte al giorno produce concentrazioni plasmatiche di lopinavir allo stato stazionario da 15 a 20 volte superiori rispetto a quelle del ritonavir in pazienti affetti da HIV. I livelli plasmatici del ritonavir sono più bassi del 7% rispetto a quelli ottenuti dopo una dose di 600 mg di ritonavir due volte al giorno.

L'EC₅₀ antivirale del lopinavir *in vitro* è di circa 10 volte inferiore rispetto a quella del ritonavir. Di conseguenza, l'attività antivirale di Kaletra è da attribuire al lopinavir.

Assorbimento

Dosi multiple di 400/100 mg di Kaletra due volte al giorno per 2 settimane e senza restrizioni alimentari hanno prodotto valori medi di concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di lopinavir (± DS) pari a 12,3 µg/ml (± 5,4), dopo circa 4 ore dalla somministrazione. La concentrazione media di valle allo stato stazionario prima della dose del mattino è stata di 8,1 µg/ml (± 5,7). L'AUC del lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 113,2 µg•h/ml (± 60,5). Nell'uomo non è stata stabilita la biodisponibilità assoluta del lopinavir in associazione fissa con il ritonavir.

Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Le capsule molli e la soluzione di Kaletra sono risultate bioequivalenti in condizioni di non digiuno (pasto a moderato contenuto di grassi). La somministrazione di una dose singola (400/100 mg) di Kaletra capsule molli con un pasto a moderato contenuto di grassi (500-682 kcal; 22,7-25,1% di grassi) è stata associata ad un aumento medio del 48% e del 23% rispettivamente dell'AUC e della C_{max} del lopinavir, rispetto alla somministrazione a digiuno. Per la soluzione orale di Kaletra, gli aumenti corrispondenti dell'AUC e della C_{max} del lopinavir sono stati rispettivamente dell'80% e del 54%. La somministrazione di Kaletra con un pasto ad elevato contenuto di grassi (872 kcal; 55,8% di grassi) ha determinato un incremento dell'AUC e della C_{max} del lopinavir, rispettivamente, del 96% e del 43% per le capsule molli, e del 130% e 56% per la soluzione orale. Al fine di potenziare la biodisponibilità e ridurre al minimo la variabilità, Kaletra deve essere assunto con i pasti.

Distribuzione

Allo stato stazionario, circa il 98–99% di lopinavir è legato alle proteine sieriche. Il lopinavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG) sia all'albumina, tuttavia ha una maggiore affinità per la AAG. Allo stato stazionario, il legame proteico di lopinavir rimane costante nel range delle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di 400/100 mg di Kaletra due volte al giorno ed è simile fra volontari sani e pazienti HIV positivi.

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il lopinavir subisce principalmente un metabolismo ossidativo. Lopinavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A. Il ritonavir è un potente inibitore del CYP3A per cui inibisce il metabolismo del lopinavir aumentando i livelli plasmatici del lopinavir stesso. Uno studio su esseri umani con ¹⁴C-lopinavir ha dimostrato che l'89% della radioattività plasmatica dopo una dose singola di Kaletra da 400/100 mg è dovuta al principio attivo progenitore. Nell'uomo sono stati identificati almeno 13 metaboliti ossidativi di lopinavir. I due metaboliti epimerici (4-oxo e 4-idrossi) sono i maggiori metaboliti con attività antivirale, ma comprendono solo minuscole quantità di radioattività plasmatica. Il ritonavir ha dimostrato di indurre gli enzimi metabolici, il che determina un'induzione del proprio metabolismo, e probabilmente un'induzione del metabolismo del lopinavir. Le concentrazioni pre-dose di lopinavir diminuiscono con il tempo durante la somministrazione di dosi multiple, stabilizzandosi dopo un periodo compreso fra 10 giorni e 2 settimane.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose da 400/100 mg di ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, circa il 10,4% ($\pm 2,3$) e il 82,6% ($\pm 2,5$) della dose somministrata di ¹⁴C-lopinavir può essere recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Circa il 2,2% e il 19,8% della dose somministrata di lopinavir immodificato è recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dopo la somministrazione di dosi multiple, una percentuale di lopinavir inferiore al 3% viene escreta immodificata nelle urine. L'emivita effettiva (dal valore di picco al valore minimo) di lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 5-6 ore, e la clearance orale apparente (CL/F) di lopinavir è tra 6 e 7 l/h.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

I dati di sperimentazioni cliniche condotte su bambini di età inferiore ai 2 anni riguardano la farmacocinetica di Kaletra somministrato in dosi da 300/75 mg/m² due volte al giorno studiata in un totale di 31 pazienti pediatrici di età compresa fra 14 giorni e 6 mesi. La farmacocinetica di Kaletra 300/75 mg/m² due volte al giorno con nevirapina e 230/57,5 mg/m² due volte al giorno da solo è stata studiata in 53 pazienti pediatrici di età compresa fra 6 mesi e 12 anni. La media (DS) relativa agli studi è riportata nella tabella seguente. Lo schema terapeutico da 230/57,5 mg/m² due volte al giorno senza nevirapina e 300/75 mg/m² due volte al giorno con nevirapina ha prodotto concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a quelle ottenute in pazienti adulti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno senza nevirapina.

C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	AUC₁₂ (µg•h/ml)
Coorte di età da ≥ 14 giorni a < 6 settimane (N = 9):		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Coorte di età da ≥ 6 settimane a < 6 mesi (N = 18):		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Coorte di età da ≥ 6 mesi a < 12 anni (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
Adulto^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Regime con Kaletra soluzione orale 230/57,5 mg/m² due volte al giorno senza nevirapina

b. Regime con Kaletra soluzione orale 300/75 mg/m² due volte al giorno con nevirapina

c. Kaletra compresse rivestite con film 400/100 mg due volte al giorno allo stato stazionario

Sesso, etnia ed età

La farmacocinetica di Kaletra non è stata studiata nei pazienti anziani. Non sono state osservate differenze farmacocinetiche dovute all'età o al sesso nei pazienti adulti. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche dovute all'etnia.

Insufficienza renale

La farmacocinetica di Kaletra non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale; tuttavia, poiché la clearance renale del lopinavir è trascurabile, non è prevista una diminuzione della clearance totale in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di lopinavir sono stati valutati in uno studio clinico che ha confrontato gli effetti di lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno, nei pazienti con infezione da HIV affetti da insufficienza epatica di grado lieve o moderato, e nei pazienti con infezione da HIV con funzionalità epatica normale. È stato riscontrato un aumento limitato delle concentrazioni totali di

lopinavir, approssimativamente del 30%; non è atteso che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su roditori e cani hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la milza, la ghiandola tiroidea, il rene e gli eritrociti circolanti. Le alterazioni epatiche indicano un edema cellulare con degenerazione focale. Mentre l'esposizione che ha determinato questi cambiamenti è paragonabile o inferiore all'esposizione clinica nell'uomo, le dosi usate negli animali sono state 6 volte più alte rispetto alla dose clinica raccomandata. Una lieve degenerazione renale tubulare è stata limitata ai topi esposti almeno a una dose doppia rispetto all'esposizione raccomandata nell'uomo; il rene non è stato colpito negli studi su ratti e cani. La riduzione della tiroxina sierica ha portato all'aumento del rilascio di TSH con la conseguente ipertrofia cellulare e follicolare nella ghiandola tiroidea dei ratti. Queste alterazioni si sono dimostrate reversibili dopo interruzione del trattamento ed assenti nei topi e nei cani. L'anisocitosi e la poichilocitosi negative al test di Coombs sono state osservate nei ratti, ma non nei topi e nei cani. Nei ratti, ma non in altre specie, si è verificato un ingrossamento della milza con istiocitosi. Il colesterolo sierico è aumentato nei roditori ma non nei cani, mentre il livello dei trigliceridi è aumentato solo nei topi.

Durante studi *in vitro*, i canali del potassio (HERG) di cellule cardiache umane clonate, sono stati inibiti del 30%, alle concentrazioni più alte di lopinavir/ritonavir studiate, corrispondenti ad una esposizione a lopinavir 7 volte e 15 volte superiore, rispettivamente, per il picco totale e il picco dei livelli plasmatici di lopinavir libero, raggiunti nell'uomo alla massima dose terapeutica raccomandata. Contrariamente, simili concentrazioni di lopinavir/ritonavir non hanno evidenziato ritardo della ripolarizzazione nelle fibre cardiache canine del Purkinje. Concentrazioni minori di lopinavir/ritonavir non hanno provocato blocchi significativi della corrente del potassio (HERG). Studi sulla distribuzione tissutale condotti nei ratti, non suggeriscono una significativa ritenzione a livello cardiaco del principio attivo; l'AUC cardiaca a 72 ore è stata approssimativamente il 50% dell'AUC plasmatica rilevata. Pertanto è ragionevole attendersi che i livelli cardiaci di lopinavir non siano significativamente più elevati dei livelli plasmatici

Nei cani sono state osservate onde U prominenti nell'elettrocardiogramma, associate con prolungato intervallo PR e bradicardia. Si presume che questi effetti siano stati causati da disturbi elettrolitici.

La rilevanza clinica di questi dati preclinici è sconosciuta, tuttavia non possono essere esclusi i potenziali effetti cardiaci di questo medicinale nell'uomo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nei ratti, a dosi tossiche per la gravidanza, sono stati osservati embriotossicità fetale (aborto, diminuzione della vitalità fetale, diminuzione del peso corporeo dei feti, aumento della frequenza delle variazioni scheletriche) e tossicità di sviluppo post-natale (diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli). L'esposizione sistemica a dosi di lopinavir/ritonavir tossiche per la gravidanza e per lo sviluppo è stata inferiore all'esposizione considerata terapeutica per l'uomo.

Gli studi a lungo termine con lopinavir/ritonavir sulla carcinogenicità nei topi hanno rivelato una induzione non genotossica, mitogenica di tumori al fegato, considerati generalmente di scarsa rilevanza per l'uomo.

Studi di carcinogenicità in ratti non hanno dato luogo all'insorgenza di tumori. Non è stata dimostrata mutagenicità o clastogenicità dovuta al lopinavir/ritonavir in una serie di test *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames, il test del linfoma murino, il test del micronucleo murino ed i test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

La soluzione orale contiene:

alcool (42,4% v/v),
sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio,
propilenglicole (15,3% p/v),
acqua depurata,
glicerolo,
polivinilpirrolidone,
aroma Magnasweet 110 (miscela di monoammonio glicirrinato e glicerolo),
aroma alla vaniglia (contenente acido p-idrossibenzoico, p-idrossibenzaldeide, acido vanillico, vanillina, eliotropina, etilvanillina),
olio di ricino poliossile 40 idrogenato,
aroma allo zucchero filato (contenente etilmaltolo, etilvanillina, acetoina, diidrocumarina, glicole propilenico),
acesulfame potassio,
saccarina sodica,
sodio cloruro,
essenza di menta piperita,
sodio citrato,
acido citrico,
levomentolo.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Conservazione durante l'uso: se tenuto fuori dal frigorifero, non conservare a temperatura superiore ai 25°C e gettare il contenuto non utilizzato dopo 42 giorni (6 settimane). È consigliabile scrivere sulla confezione la data in cui il medicinale viene posto fuori dal frigorifero.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Kaletra soluzione orale è distribuito in flaconi color ambra da 60 ml in polietilene tereftalato (PET) per dosi multiple.

Kaletra soluzione orale è disponibile in due diverse confezioni:

- 120 ml (2 flaconi x 60 ml) con 2 siringhe da 2 ml graduate per 0,1 ml.

Per volumi fino a 2 ml. Per volumi più grandi è disponibile una confezione alternativa.

- 300 ml (5 flaconi x 60 ml) con 5 siringhe da 5 ml graduate per 0,1 ml.

Per volumi superiori a 2 ml. Per volumi più piccoli è disponibile una confezione alternativa.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/003
EU/1/01/172/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Marzo 2001
Data del rinnovo più recente: 20 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co-formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Gialle con impresso il [logo Abbott] e "KA".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kaletra è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 2 anni con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

La scelta di Kaletra per il trattamento di pazienti con infezione HIV-1 e con precedente esperienza di inibitori della proteasi deve basarsi su test di resistenza virale individuale e sulla storia dei trattamenti precedenti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kaletra deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Le compresse rivestite con film di Kaletra devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

Posologia

Adulti e adolescenti

La dose standard raccomandata di Kaletra compresse rivestite con film è 400/100 mg (2 compresse da 200/50 mg) due volte al giorno con o senza cibo. Nei pazienti adulti, nei casi in cui la somministrazione una volta al giorno è considerata necessaria per la gestione del paziente, Kaletra compresse può essere somministrato alla dose di 800/200 mg (4 compresse da 200/50 mg) una volta al giorno con o senza cibo.

La somministrazione della dose una volta al giorno deve essere limitata ai pazienti adulti che hanno pochissime mutazioni associate all'inibitore della proteasi (PI) (es. meno di 3 mutazioni PI in accordo ai risultati degli studi clinici, vedere paragrafo 5.1 per la descrizione completa della popolazione) e deve essere considerato il rischio di una minore sostenibilità della soppressione virologica (vedere paragrafo 5.1) e di un maggiore rischio di diarrea (vedere paragrafo 4.8) rispetto alla dose standard raccomandata somministrata due volte al giorno. È disponibile una soluzione orale per pazienti che hanno difficoltà di deglutizione. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per il dosaggio di Kaletra soluzione orale.

Popolazione pediatrica (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose di Kaletra compresse raccomandata per gli adulti (400/100 mg due volte al giorno) può essere utilizzata anche nei bambini che hanno un peso di 40 kg o superiore, oppure se la superficie corporea (Body Surface Area = BSA)* risulta superiore a 1,4 m². Per i bambini che hanno un peso inferiore a 40 kg o che presentano una BSA compresa tra 0,5 e 1,4 m², e in grado di deglutire le compresse, fare riferimento al Riassunto Caratteristiche del Prodotto di Kaletra 100 mg/25 mg compresse. Per bambini che non sono in grado di deglutire le compresse, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Kaletra soluzione orale. Sulla base dei dati attuali disponibili, Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

* la superficie corporea può essere calcolata con la seguente equazione:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Altezza(cm) \times Peso (kg)/3600)}$$

Bambini di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Kaletra non sono ancora state stabilite nei bambini di età inferiore ai 2 anni. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina

La tabella seguente contiene le indicazioni di dosaggio in base al BSA per Kaletra compresse quando somministrato nei bambini in combinazione con efavirenz o nevirapina.

Linea guida per il dosaggio pediatrico se in combinazione con efavirenz o nevirapina	
BSA (m²)	Dose raccomandato di lopinavir/ritonavir (mg) due volte al giorno
	La dose adeguata può essere ottenuta con le due formulazioni disponibili di Kaletra compresse: 100/25 mg e 200/50 mg*:
≥ 0,5 a < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 a < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 a < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

*Le compresse di Kaletra non devono essere masticate, divise o frantumate.

Compromissione epatica

Nei pazienti HIV positivi che presentano una compromissione epatica di grado lieve o moderato, è stato osservato un incremento di circa il 30% della concentrazione di lopinavir, ma non è atteso che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 5.2). Non si dispone di dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica severa. Kaletra non deve essere somministrato a questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti affetti da compromissione renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

Gravidanza e postparto

- Non è richiesto un aggiustamento della dose di lopinavir/ritonavir durante la gravidanza e il postparto.
- La monosomministrazione giornaliera di lopinavir/ritonavir non è raccomandata per donne in gravidanza a causa della mancanza di dati farmacocinetici e clinici.

Modo di somministrazione

Le compresse di Kaletra sono somministrate per via orale e devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate. Le compresse di Kaletra possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Insufficienza epatica severa.

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir che sono entrambi inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450. Kaletra non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche si associano ad eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita. Questi medicinali comprendono:

Classe farmacologica del medicinale	Medicinale all'interno della classe farmacologica	Razionale
<i>Concomitante incremento dei livelli del medicinale</i>		
Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa ₁	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che possono portare a grave ipotensione. La co-somministrazione con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Antianginosi	Ranolazina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
Antiaritmici	Amiodarone, dronedarone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone e dronedarone. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o altre gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Antibiotici	Acido fusidico	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico. La co-somministrazione con acido fusidico è controindicata nelle infezioni dermatologiche (vedere paragrafo 4.5).
Antitumorali	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
	Venetoclax	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.5).
Antigottosi	Colchicina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di colchicina. Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).
Antipsicotici/ Neurolettici	Lurasidone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
	Pimozide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche, o altri gravi effetti avversi da parte di questo medicinale (vedere paragrafo 4.5).
	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che può portare al coma. La co-somministrazione con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5)
Alcaloidi dell'ergotamina	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergotamina che portano a tossicità acuta da ergotamina, incluso vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.5).
Medicinali per la motilità gastrointestinale	Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questo medicinale (vedere paragrafo 4.5).
Antivirali ad azione diretta per il trattamento del virus dell'epatite C	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di paritaprevir; pertanto, aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci che modificano il profilo lipidico		
Inibitori della HMG Co-A Reduttasi	Lovastatina, simvastatina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia inclusa rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)	Lomitapide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	Avanafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
	Sildenafil	Controindicato solamente quando impiegato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento della possibilità di reazioni avverse associate a sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil nei pazienti con disfunzione erettile.
	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Sedativi/Ipnotici	Midazolam orale, triazolam	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di estrema sedazione e di depressione respiratoria da parte di questi medicinali. Per le precauzioni nella somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5.
Diminuzione del livello di lopinavir/ritonavir		
Preparazioni a base di erbe	Erba di S. Giovanni	Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di lopinavir e ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con condizioni coesistenti

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Kaletra non è stata stabilita in pazienti con significative e concomitanti patologie epatiche. Kaletra è controindicato in pazienti con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con epatite cronica di tipo B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di associazione (CART) hanno un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente

fatali. In caso di concomitante terapia antivirale per epatiti di tipo B o C, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a questi tipi di medicinali.

Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa l'epatite cronica, hanno una maggiore frequenza di anomalie della funzione epatica, nel corso di CART e devono essere monitorati seguendo le pratiche standard. Se in tali pazienti si evidenzia un peggioramento della patologia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Elevati livelli delle transaminasi con o senza elevati livelli di bilirubina sono stati riportati in soggetti HIV-1 monoinfetti ed in individui trattati per profilassi post esposizione già da 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con lopinavir/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali. In alcuni casi la disfunzione epatica era grave.

Prima di iniziare la terapia con lopinavir/ritonavir devono essere condotti appropriati test di laboratorio e deve essere eseguito uno stretto monitoraggio durante il trattamento.

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

Emofilia

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Pancreatite

Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con Kaletra, inclusi quelli che hanno sviluppato una ipertrigliceridemia.

Nella maggior parte di questi casi i pazienti hanno avuto una storia precedente di pancreatite e/o terapia concomitante con altri medicinali associati alla pancreatite.

Marcati aumenti dei trigliceridi sono un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatiti. Pazienti affetti da malattia da HIV in stadio avanzato possono essere a rischio di aumento dei trigliceridi e pancreatite.

Una pancreatite deve essere presa in considerazione qualora si verificano sintomi clinici (quali nausea, vomito, dolore addominale) o anomalie nei parametri di laboratorio (quali aumento del valore della lipasi o dell'amilasi sierica) che suggeriscano una pancreatite. Pazienti che manifestano questi segni o sintomi devono essere valutati e la terapia con Kaletra deve essere sospesa se c'è una diagnosi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della immunoricostruzione è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Prolungamento dell'intervallo PR

In alcuni soggetti adulti sani è stato dimostrato che lopinavir/ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. Sono stati riportati rari casi di blocco atrio-ventricolare di 2° o 3° grado in soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir, tra i pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e anomalie del sistema di conduzione pre-esistenti o in pazienti che assumevano medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo PR (quali verapamil o atazanavir). In questi pazienti, Kaletra deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.1).

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale (ART) si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Interazioni con altri medicinali

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450. Kaletra può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A. Questi aumenti delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati possono aumentare o prolungare sia i loro effetti terapeutici che quelli indesiderati (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).

La co-somministrazione di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (come lopinavir/ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QTc. Pertanto, se la co-somministrazione di delamanid con lopinavir/ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).

Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e forti inibitori del CYP3A come il ritonavir. La co-somministrazione di colchicina è controindicata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La combinazione di Kaletra con:

- tadalafil, indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- riociguat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- vorapaxar non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- acido fusidico nelle infezioni osteo-articolari non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- rivaroxaban non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di Kaletra con atorvastatina non è raccomandata. Se l'utilizzo di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza. Deve essere inoltre prestata cautela e considerata una riduzione del dosaggio se Kaletra è usato in concomitanza con rosuvastatina. Se fosse necessaria una terapia con inibitori della reduttasi HMG-CoA, è raccomandato l'uso di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della PDE5

Deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrive sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti che assumono Kaletra. Si prevede che la co-somministrazione di Kaletra con questi medicinali aumenti sostanzialmente la loro concentrazione e può risultare in effetti indesiderati associati quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista e prolungata erezione (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di avanafil o vardenafil e lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di sildenafil prescritto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere prestata particolare cautela quando si prescrive Kaletra con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT come: clorfeniramina, chinidina, eritromicina e claritromicina. Inoltre Kaletra può aumentare le concentrazioni dei medicinali somministrati contemporaneamente e questo può dare luogo ad un aumento delle reazioni avverse cardiache a loro associate. Sono stati riportati eventi cardiaci negli studi preclinici con Kaletra; pertanto attualmente non possono escludersi i potenziali effetti cardiaci di Kaletra (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

La co-somministrazione di Kaletra e rifampicina non è raccomandata. La rifampicina in combinazione con Kaletra determina importanti riduzioni nelle concentrazioni di lopinavir cui può conseguire una significativa riduzione dell'effetto terapeutico di lopinavir. Un'adeguata esposizione a lopinavir/ritonavir si può ottenere impiegando una più alta dose di Kaletra, ma questo è associato ad un più alto rischio di tossicità epatica e gastrointestinale. Pertanto, tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non sia giudicata strettamente necessaria (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di Kaletra e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati da CYP3A4, come il budesonide ed il triamcinolone, non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

Altro

Kaletra non è una cura per l'infezione da HIV o l'AIDS. Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Devono essere prese precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. Coloro che assumono Kaletra possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie correlate con la malattia da HIV e l'AIDS.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450, *in vitro*. La co-somministrazione di Kaletra con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'altro medicinale che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse di quest'ultimo. Kaletra a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (vedere paragrafo 4.3).

Kaletra ha mostrato *in vivo* di indurre il proprio metabolismo e di incrementare la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (inclusi CYP2C9 e CYP2C19) e dalla glucuronidazione. Questo può risultare in diminuite concentrazioni plasmatiche e potenziale diminuzione dell'efficacia dei medicinali co-somministrati.

I medicinali che sono controindicati in modo specifico a causa dell'importanza attesa delle interazioni e della potenzialità di provocare effetti indesiderati gravi sono elencati nel paragrafo 4.3.

Tutti gli studi di interazione, fatto salvo laddove diversamente specificato, sono stati eseguiti utilizzando Kaletra capsule, formulazione che da un'esposizione di lopinavir all'incirca il 20% inferiore rispetto alle compresse da 200/50 mg.

Le interazioni conosciute e teoriche con medicinali antiretrovirali e non-antiretrovirali selezionati sono elencate nella tabella sottostante. Questo elenco non intende essere inclusivo o completo. Devono essere consultati i singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra Kaletra e medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella sottostante (l'aumento è indicato con "↑", la diminuzione con "↓", nessuna variazione con "↔", una volta al giorno con "QD", due volte al giorno con "BID" e tre volte al giorno con "TID").

Se non diversamente indicato, gli studi sotto riportati sono stati condotti con il dosaggio raccomandato di lopinavir/ritonavir (cioè 400/100 mg due volte al giorno).

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variatione della media geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Kaletra
<i>Agenti antiretrovirali</i>		
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
Stavudina, lamivudina	Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Abacavir, zidovudina	Abacavir, zidovudina: Le concentrazioni potrebbero essere ridotte a causa di un aumento della glucuronidazione da parte di lopinavir/ritonavir.	Il significato clinico delle concentrazioni ridotte di abacavir e zidovudina non è noto.

Tenofovir disoproxil fumarato (DF), 300 mg QD (equivalenti a 245 mg di tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose. Le maggiori concentrazioni di tenofovir potrebbero potenziare gli effetti indesiderati associati a tenofovir, inclusi i disturbi renali.
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Il dosaggio di Kaletra compresse deve essere aumentato a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con efavirenz. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relativa a 400/100 mg BID somministrato da solo)	
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	La dose di Kaletra compresse deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con nevirapina. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con nevirapina.
Etravirina (lopinavir/ritonavir compresse 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Rilpivirina (lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inibizione dell'enzima CYP3A)	L'uso concomitante di Kaletra con rilpivirina causa un incremento nelle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto nessun aggiustamento della dose.
<i>HIV CCR5 - antagonista</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno durante la co-somministrazione con Kaletra 400/100 mg due volte al giorno.

<i>Inibitore dell'integrasi</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Co-somministrazione con altri inibitori della proteasi HIV (PIs)</i> In accordo alle attuali linee guida, la duplice terapia con inibitori della proteasi è generalmente non raccomandata.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) (lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) o Fosamprenavir (1400 mg BID) (lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Le concentrazioni di amprenavir sono significativamente ridotte.	La co-somministrazione di dosi incrementate di fosamprenavir (1400 mg BID) con Kaletra (533/133 mg BID) nei pazienti pre-trattati con inibitori della proteasi comportava una maggiore incidenza di eventi avversi gastrointestinali e un aumento dei trigliceridi nel sangue con il regime combinato senza aumenti nell'efficacia virologica, se comparati con dosi standard di fosamprenavir/ritonavir. La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 volte C _{max} : ↓ (relativa ad indinavir 800 mg TID da solo) lopinavir: ↔ (relativa al confronto storico)	Le dosi appropriate per questa combinazione, per quanto riguarda efficacia e sicurezza, non sono state stabilite.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata
<i>Antiacidi</i>		
Omeprazolo (40 mg QD)	Omeprazolo: ↔ Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg dose singola)	Ranitidina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa₁</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, sono attesi aumenti delle concentrazioni di alfuzosina.	La co-somministrazione di Kaletra e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poichè può aumentare la tossicità correlata all'alfuzosina, inclusa l'ipotesione.

<i>Analgesici</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aumentato rischio di effetti indesiderati (depressione respiratoria, sedazione) dovuti alle maggiori concentrazioni plasmatiche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda un attento monitoraggio degli eventi avversi (in particolare la depressione respiratoria ma anche la sedazione) quando il fentanyl è co-somministrato con Kaletra.
<i>Antianginosi</i>		
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di ranolazina dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiarritmici</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e amiodarone o dronedarone è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poichè può aumentare il rischio di aritmia o di altre gravi reazioni avverse.
Digossina	Digossina: Le concentrazioni plasmatiche possono essere aumentate a causa dell'inibizione della glicoproteina-P da parte di lopinavir/ritonavir. L'aumento del livello di digossina può diminuire nel tempo poichè si sviluppa induzione della P-gp.	In caso di co-somministrazione di Kaletra e digossina, si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina. La prescrizione di Kaletra in pazienti già in terapia con digossina deve essere eseguita con particolare cautela, in quanto è atteso che l'effetto inibitorio acuto di ritonavir sulla P-gp determini un incremento significativo dei livelli di digossina. L'inizio della terapia con digossina in pazienti che già assumono Kaletra può determinare un incremento inferiore al previsto delle concentrazioni di digossina.
Bepiridil, lidocaina sistemica, e chinidina	Bepiridil, lidocaina sistemica, chinidina: Le concentrazioni possono essere aumentate quando co-somministrati con lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio della concentrazione terapeutica del medicinale.

<i>Antibiotici</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Moderati aumenti nella AUC della claritromicina sono attesi a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Per i pazienti con insufficienza renale (CrCL < 30 ml/min) deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere paragrafo 4.4). Deve essere prestata attenzione alla somministrazione di claritromicina con Kaletra in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.
<i>Agenti antitumorali e inibitori della chinasi</i>		
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	La co-somministrazione di abemaciclib e Kaletra deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di lopinavir/ritonavir. Le concentrazioni plasmatiche di apalutamide possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La riduzione dell'esposizione di Kaletra può comportare una potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, la co-somministrazione di apalutamide e Kaletra può portare a eventi avversi gravi, tra cui crisi convulsive dovute a livelli più elevati di apalutamide. L'uso concomitante di Kaletra con apalutamide non è raccomandato.
Afatinib (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ L'entità degli aumenti dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. Dovuto alla BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) e all'inibizione acuta di P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando afatinib viene somministrato con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di afatinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando ceritinib viene somministrato con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni

		avverse correlate a ceritinib.
La maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	La maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, e anche vincristina e vinblastina: Rischio di aumento degli eventi avversi dovuti alle maggiori concentrazioni sieriche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Attento monitoraggio della tolleranza di questi agenti antitumorali.
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di encorafenib con Kaletra può aumentare l'esposizione a encorafenib, con conseguente aumento del rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Kaletra deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.
Fostamatinib	Aumento dell'esposizione al metabolita di fostamatinib R406.	La co-somministrazione di fostamatinib con Kaletra può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.

Ibrutinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di ibrutinib e Kaletra può aumentare l'esposizione ad ibrutinib che può aumentare il rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Kaletra deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.
Neratinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	L'uso concomitante di neratinib con Kaletra è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).
Venetoclax	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir /ritonavir	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax). Per i pazienti che hanno completato la fase di titolazione verso l'alto della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio). I pazienti devono essere attentamente controllati per i sintomi correlati alle tossicità di venetoclax.
<i>Anticoagulanti</i>		
Warfarin	Warfarin: Le concentrazioni possono essere influenzate quando è co-somministrato con	Si raccomanda monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).

	lopinavir/ritonavir a causa dell'induzione del CYP2C9.	
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg due volte al giorno)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% A causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di rivaroxaban e Kaletra può aumentare l'esposizione al rivaroxaban che può determinare un incremento del rischio di sanguinamento. L'uso di rivaroxaban non è raccomandato in pazienti che stanno ricevendo un trattamento concomitante con Kaletra (vedere paragrafo 4.4).
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di vorapaxar con Kaletra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di vorapaxar).
<i>Antiepilettici</i>		
Fenitoina	Fenitoina: Le concentrazioni allo stato stazionario sono moderatamente diminuite a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19 da parte di lopinavir/ritonavir. Lopinavir: Le concentrazioni sono diminuite a causa dell'induzione del CYP3A da parte della fenitoina.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di fenitoina con Kaletra. I livelli di fenitoina devono essere monitorati quando viene co-somministrata con Kaletra. Quando co-somministrato con fenitoina, può essere considerato un aumento della dose di Kaletra. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con fenitoina.

<p>Carbamazepina e fenobarbitale</p>	<p>Carbamazepina: Le concentrazioni sieriche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Le concentrazioni possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A da parte della carbamazepina e del fenobarbitale.</p>	<p>Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di carbamazepina o fenobarbitale con Kaletra.</p> <p>I livelli di carbamazepina e fenobarbitale devono essere monitorati quando vengono co-somministrati con Kaletra.</p> <p>Quando co-somministrato con carbamazepina o fenobarbitale può essere considerato un aumento della dose di Kaletra.</p> <p>L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica.</p> <p>Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con carbamazepina e fenobarbitale.</p>
<p>Lamotrigina e Valproato</p>	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>A causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>I pazienti devono essere strettamente monitorati per una diminuzione dell'effetto VPA quando Kaletra e l'acido valproico o valproato sono co-somministrati.</p> <p><u>Pazienti che iniziano o interrompono Kaletra mentre stanno assumendo una dose di mantenimento di lamotrigina:</u> è possibile che sia necessario aumentare la dose di lamotrigina se Kaletra viene aggiunto o diminuirla se Kaletra è interrotto; di conseguenza deve essere effettuato il monitoraggio plasmatico di lamotrigina, in particolar modo prima e durante le 2 settimane successive all'inizio o all'interruzione di Kaletra in modo da valutare se è necessario un aggiustamento della dose di lamotrigina.</p> <p><u>Pazienti che stanno assumendo Kaletra ed iniziano il trattamento con lamotrigina:</u> non è necessario alcun aggiustamento dell'incremento progressivo raccomandato della dose di lamotrigina.</p>
<p><i>Antidepressivi e Ansiolitici</i></p>		

Trazodone dose singola (ritonavir, 200 mg BID)	Trazodone: AUC: ↑ 2,4 volte Eventi avversi quali nausea, capogiri, ipotensione e sincope sono stati osservati in seguito alla co-somministrazione di trazodone e ritonavir.	Non è noto se la combinazione di Kaletra determini un simile incremento nell'esposizione al trazodone. La combinazione deve essere usata con cautela e deve essere considerata la dose più bassa di trazodone.
<i>Antifungini</i>		
Ketoconazolo e itraconazolo	Le concentrazioni sieriche di ketoconazolo e itraconazolo possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dosi elevate di ketoconazolo e itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate.
Voriconazolo	Voriconazolo: Le concentrazioni possono diminuire.	La co-somministrazione di voriconazolo e una bassa dose di ritonavir (100 mg BID) così come contenuto in Kaletra deve essere evitata a meno che la valutazione del rapporto beneficio/rischio nel paziente giustifichi l'utilizzo del voriconazolo.
<i>Agenti anti gotta:</i>		
Colchicina dose singola (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Colchicina: AUC: ↑ 3 volte C _{max} : ↑ 1,8 volte A causa dell'inibizione della P-gp e/o del CYP3A4 da parte di ritonavir.	La somministrazione di Kaletra con colchicina in pazienti con compromissione renale e/o epatica è controindicata a causa di reazioni avverse serie e/o potenzialmente fatali correlate alla colchicina come l'aumento della tossicità neuromuscolare (inclusa rabdomiolisi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda una riduzione della dose di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con regolare funzionalità renale o epatica nel caso sia richiesto il trattamento con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto della colchicina.
<i>Antistaminici</i>		
Astemizolo Terfenadina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e astemizolo e terfenadina è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi aritmie causate da questi agenti (vedere paragrafo 4.3).

<i>Antinfettivi</i>		
Acido fusidico	<p>Acido fusidico: Le concentrazioni possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di Kaletra con acido fusidico è controindicata nelle indicazioni dermatologiche a causa dell'aumento del rischio di eventi avversi correlati all'acido fusidico, in particolare rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3). Quando utilizzato per le infezioni osteo articolari, laddove la co-somministrazione risulta inevitabile, è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio clinico per gli eventi avversi muscolari (vedere paragrafo 4.4).</p>
<i>Antimicobatterici</i>		
<p>Bedaquilina (dose singola)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose multipla)</p>	<p>Bedaquilina AUC: ↑ 22% Cmax: ↔</p> <p>Un effetto più pronunciato sulle esposizioni plasmatiche alla bedaquilina può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.</p> <p>Inibizione del CYP3A4 probabilmente dovuta a lopinavir/ritonavir.</p>	<p>A causa del rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina, la combinazione della bedaquilina e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con Kaletra deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (metabolita attivo di delamanid): AUC: ↑ 30%</p> <p>Un effetto più pronunciato sull'esposizione a DM-6705 può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.</p>	<p>A causa del rischio di prolungamento del QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con Kaletra è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).</p>

Rifabutina 150 mg QD	Rifabutina (medicinale precursore e metabolita attivo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7 volte C _{max} : ↑ 3,5 volte	Quando somministrata con Kaletra la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte alla settimana in giorni prestabiliti (per esempio Lunedì-Mercoledì-Venerdì). A causa di un previsto aumento nella esposizione alla rifabutina è opportuno un controllo maggiore delle reazioni avverse correlate alla rifabutina, ivi compresa la neutropenia e l'uveite. Una ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina a 150 mg due volte a settimana in giorni stabiliti è raccomandata per i pazienti nei quali la dose da 150 mg 3 volte a settimana non è tollerata. Va tenuto presente che il dosaggio due volte a settimana di 150 mg potrebbe non garantire una esposizione ottimale alla rifabutina portando così ad un rischio di resistenza alle rifamicine e ad un fallimento terapeutico. Nessun aggiustamento della dose è necessario per Kaletra.
----------------------	--	--

Rifampicina	Lopinavir: Possono essere osservate grandi diminuzioni nelle concentrazioni di lopinavir a causa dell'induzione del CYP3A da parte della rifampicina.	La co-somministrazione di Kaletra con rifampicina non è raccomandata poiché la diminuzione delle concentrazioni di lopinavir può significativamente diminuire l'effetto terapeutico del lopinavir. Un aggiustamento della dose di Kaletra a 400 mg/400 mg (cioè Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) due volte al giorno ha permesso di compensare l'effetto induttore della rifampicina sul CYP3A4. Comunque, tale aggiustamento di dose potrebbe essere associato all'aumento del rapporto ALT/AST e all'aumento dei disturbi gastrointestinali. Pertanto, questa co-somministrazione deve essere evitata a meno che non venga giudicata strettamente necessaria. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, la dose di Kaletra aumentata a 400 mg/400 mg due volte al giorno può essere somministrata con rifampicina sotto stretto monitoraggio terapeutico e della sicurezza. La dose di Kaletra deve essere aumentata solo dopo che sia stata intrapresa la terapia con rifampicina (vedere paragrafo 4.4)
<i>Antipsicotici</i>		
Lurasidone	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di lurasidone dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Pimozide	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di pimozide dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e pimozide è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi anomalie ematologiche o altri eventi avversi gravi dovuti a questo agente (vedere paragrafo 4.3).
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di quetiapina dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina.

<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam per via orale: AUC: ↑ 13 volte Midazolam per via parenterale: AUC: ↑ 4 volte a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir	Kaletra non deve essere somministrato con midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna prestare attenzione alla co-somministrazione di Kaletra e midazolam per via parenterale. Se Kaletra è co-somministrato con midazolam per via parenterale, ciò deve essere effettuato in un'unità di terapia intensiva (UTI) o analogo reparto che garantisca uno stretto monitoraggio clinico ed un appropriato trattamento medico nel caso di depressione dell'attività respiratoria e/o prolungata sedazione. Deve essere considerato un aggiustamento della dose di midazolam specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam
<i>Agonisti dell'adrenorecettore Beta₂ (a lunga durata)</i>		
Salmeterolo	Salmeterolo: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni dovrebbero aumentare.	La combinazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, incluso prolungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale. Di conseguenza, la co-somministrazione di Kaletra con salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<i>Calcio antagonisti</i>		
Felodipina, nifedipina, e nicardipina	Felodipina, nifedipina, nicardipina: Le concentrazioni possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli effetti avversi quando questi medicinali vengono co-somministrati con Kaletra
<i>Corticosteroidi</i>		
Desametasone	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte a causa dell'induzione del CYP3A da parte del desametasone.	Il monitoraggio clinico dell'efficacia antivirale è raccomandato quando questi medicinali sono co-somministrati con Kaletra.

<p>Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, iniettabile o intranasale</p>	<p>Fluticasone propionato, 50 microgrammi per via intranasale 4 volte al giorno: Concentrazioni nel plasma ↑ Livelli di cortisolo ↓ 86%</p>	<p>Gli effetti maggiori possono manifestarsi quando il fluticasone propionato è inalato. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi comprendenti la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica sono stati osservati in pazienti trattati con ritonavir e con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o per via intranasale; ciò potrebbe anche verificarsi con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via del P450 3A per esempio budesonide e triamcinolone. Conseguentemente, la co-somministrazione di Kaletra e questi glucocorticoidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il rischio degli effetti sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della dose dei glucocorticoidi deve essere presa in considerazione con l'attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici così come il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (per esempio beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi la riduzione di dose progressiva può essere effettuata attraverso un periodo più lungo.</p>
<p><i>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13 volte A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir</p>	<p>L'uso di avanafil con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3)</p>

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	<u>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa:</u> la co-somministrazione di Kaletra con sildenafil è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di Kaletra con tadalafil non è raccomandata.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	<u>Per la disfunzione erettile:</u> Deve essere prestata particolare cautela quando viene prescritto sildenafil o tadalafil in pazienti trattati con Kaletra incrementando il monitoraggio nei confronti di eventi avversi quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.4). Quando co-somministrate con Kaletra, le dosi di sildenafil non devono superare i 25 mg nelle 48 ore e le dosi di tadalafil non devono superare i 10 mg nelle 72 ore.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	L'uso di vardenafil con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<i>Alcaloidi dell'ergotamina</i>		
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e alcaloidi dell'ergotamina è controindicata poichè può portare a tossicità acuta da ergotamina, compresi vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.3)
<i>Medicinali per la motilità gastrointestinale</i>		
Cisapride	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e cisapride è controindicata poichè può aumentare il rischio di gravi aritmie dovute a questo agente (vedere paragrafo 4.3)

<i>Antivirali ad azione diretta contro HCV</i>		
<p>Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 volte C_{max}: ↑ 1,87 volte C₂₄: ↑ 3,58 volte</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 volte C_{max}: ↑ 6,31 volte C₂₄: ↑ 20,70 volte</p> <p>(combinazioni di meccanismi compreso l'inibizione del CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di elbasvir/grazoprevir con Kaletra è controindicata (vedere paragrafo 4.3)</p>
<p>Glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di lopinavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Kaletra non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 volte C_{max}: ↑ 2,04 volte C_{trough}: ↑ 2,36 volte</p> <p>(inibizione del CYP3A/trasportatori di efflusso)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD è stato somministrato anche con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir. L'effetto sui farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) e su lopinavir è stato simile a quello osservato quando è stato somministrato lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 volte C_{max}: ↑ 4,76 volte C_{trough}: ↑ 12,33 volte</p> <p>(inibizione del CYP3A/trasportatori di efflusso)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B1/3 da parte di lopinavir/ritonavir. Tuttavia, solo l'aumento dell'esposizione a voxilaprevir è considerato clinicamente rilevante.	La co-somministrazione di Kaletra e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata.
<i>Inibitori della proteasi dell'HCV</i>		
Simeprevir 200 mg al giorno (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 volte C _{max} : ↑ 4,7 volte C _{min} : ↑ 14,4 volte	La co-somministrazione di Kaletra e Simeprevir non è raccomandata.
<i>Prodotti a base di erbe</i>		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte dall'induzione del CYP3A da parte della preparazione a base di Erba di San Giovanni.	Le preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni non devono essere combinate con lopinavir e ritonavir. Se un paziente sta già prendendo Erba di San Giovanni, è necessario interrompere l'assunzione dell'Erba di San Giovanni e se possibile controllare i livelli virali. I livelli di lopinavir e ritonavir possono aumentare se si interrompe l'assunzione dell'Erba di San Giovanni. Può essere necessario aggiustare la dose di Kaletra. Gli effetti indotti possono persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3). Dunque, Kaletra può essere assunto nuovamente in modo sicuro 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con Erba di San Giovanni.
<i>Immunosoppressori</i>		
Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), e tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Un monitoraggio più frequente della concentrazione terapeutica è raccomandato fino a quando i livelli plasmatici di questi medicinali non siano stati ristabiliti.

<i>Agenti ipolipidizzanti</i>		
Lovastatina e simvastatina	Lovastatina, simvastatina: concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dal momento che l'aumento delle concentrazioni di inibitori della HMG-CoA riduttasi può causare miopatia, compresa rhabdomiolisi, la combinazione di questi medicinali con Kaletra è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Farmaci che modificano il profilo lipidico</i>		
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano la concentrazione di lomitapide, causando un forte aumento dell'esposizione pari a circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A causata da lopinavir/ritonavir, ci si aspetta che le concentrazioni di lomitapide aumentino.	L'uso concomitante di Kaletra con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 volte C _{max} : ↑ 4,7 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La combinazione di Kaletra con atorvastatina non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 volte C _{max} : ↑ 5 volte Sebbene rosuvastatina sia poco metabolizzata dal CYP3A4, è stato osservato un incremento della sua concentrazione plasmatica. Il meccanismo di questa interazione può essere dovuto ad un'inibizione delle proteine di trasporto.	Deve essere prestata attenzione e devono essere prese in considerazione dosi ridotte quando Kaletra è co-somministrato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
Fluvastatina o pravastatina	Fluvastatina, pravastatina: Non è attesa alcuna interazione clinica rilevante. Pravastatina non è metabolizzata dal CYP450. Fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.	Se è indicato un trattamento con un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi, si raccomanda fluvastatina o pravastatina.
<i>Oppioidi</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Metadone	Metadone: ↓	È raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di metadone.

<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinilestradiolo	Etinilestradiolo: ↓	In caso di co-somministrazione di Kaletra con contraccettivi contenenti etinilestradiolo (qualunque sia la formulazione contraccettiva p. es. orale o cerotto), devono essere utilizzati metodi aggiuntivi di contraccezione.
<i>Medicinali per la disassuefazione dall'abitudine al fumo</i>		
Bupropione	Bupropione e il suo metabolita attivo, idrossibupropione: AUC e C _{max} ↓ ~50% Questo effetto può essere dovuto all'induzione del metabolismo del bupropione.	Se la co-somministrazione di Kaletra con bupropione è giudicata inevitabile, questo deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio clinico per l'efficacia del bupropione, senza eccedere la dose raccomandata, nonostante l'induzione osservata.
<i>Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo</i>		
Levotiroxina	Sono stati segnalati casi successivi all'immissione in commercio indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina.	Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di lopinavir/ritonavir.
<i>Agenti vasodilatatori:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: le concentrazioni plasmatiche di lopinavir/ritonavir possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A4 da parte del bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5 volte C _{max} : ↑ 6 volte Inizialmente, bosentan C _{min} : ↑ approssimativamente di 48 volte a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di Kaletra con bosentan. Quando Kaletra è co-somministrato con bosentan, l'efficacia della terapia HIV deve essere monitorata e i pazienti devono essere strettamente osservati per la tossicità del bosentan, specialmente durante la prima settimana di co-somministrazione
Riociguat	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di riociguat con Kaletra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di riociguat).
<i>Altri prodotti medicinali</i>		
In base ai profili metabolici conosciuti, non si attendono interazioni clinicamente significative tra Kaletra e dapsons, trimetoprim/sulfametossazolo, azitromicina o fluconazolo.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sugli animali come anche l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

Lopinavir/ritonavir è stato valutato in oltre 3000 donne durante la gravidanza, includendone oltre 1000 durante il primo trimestre.

Nel corso della sorveglianza successiva all'immissione in commercio attraverso l'Antiretroviral Pregnancy Register, istituito dal Gennaio 1989, non è stato riportato un aumento del rischio di difetti alla nascita associati a Kaletra tra le oltre 1000 donne esposte durante il primo trimestre. La prevalenza di difetti alla nascita dopo esposizione a lopinavir ad ogni trimestre è paragonabile alla prevalenza osservata nella popolazione generale. Non è stato osservato alcun esempio di difetto alla nascita indicativo di una eziologia comune. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati menzionati, il rischio di malformazione negli uomini è improbabile. Lopinavir può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Allattamento

Studi sui ratti rivelano che il lopinavir è escreto nel latte. Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come regola generale, per evitare la trasmissione dell'HIV si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso.

Fertilità

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Non sono disponibili dati sull'effetto di lopinavir/ritonavir sulla fertilità sull'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Kaletra è stata riportata nausea (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Kaletra è stata valutata su oltre 2600 pazienti in studi clinici di fase II-IV, di questi più di 700 hanno assunto una dose di 800/200 mg (6 capsule o 4 compresse) una volta al giorno. Insieme agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), in alcuni studi, Kaletra è stato usato in associazione con efavirenz o nevirapina.

Le più comuni reazioni avverse associate alla terapia con Kaletra durante gli studi clinici sono state diarrea, nausea, vomito, ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia. Il rischio di diarrea può essere maggiore con il dosaggio di Kaletra una volta al giorno. Diarrea, nausea e vomito possono presentarsi all'inizio del trattamento mentre l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia possono presentarsi in seguito. Eventi avversi emergenti dal trattamento hanno portato alla prematura interruzione dello studio per il 7% dei soggetti dagli studi di fase II-IV.

È importante notare che sono stati riportati alcuni casi di pancreatite in pazienti in terapia con Kaletra, inclusi coloro che hanno sviluppato ipertrigliceridemia. Sono stati riportati inoltre rari casi di aumento

dell'intervallo PR durante la terapia con Kaletra (vedere paragrafo 4.4).

b. Tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse dagli studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio in pazienti adulti e pediatrici:

I seguenti eventi sono stati identificati come reazioni avverse. La categoria di frequenza include tutti gli eventi riportati di grado da moderato a grave, a prescindere dalla valutazione della causalità individuale. Le reazioni avverse sono riportate per tipologia di organo. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti Indesiderati verificatisi in pazienti adulti durante studi clinici e successivi all'immissione in commercio		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	Infezione delle basse vie aeree, infezioni della cute incluse cellulite, follicolite e foruncolosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria e angioedema,
	Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostituzione
Patologie endocrine	Non comune	Ipogonadismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disturbi del metabolismo del glucosio inclusi diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito
	Non comune	Aumento di peso, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
	Non comune	Sogni anormali, diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea (inclusa emicrania), neuropatia (inclusa neuropatia periferica), vertigini, insonnia
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, convulsioni disgeusia, ageusia, tremore

Patologie dell'occhio	Non comune	Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Aterosclerosi come infarto del miocardio, blocco atrioventricolare, incompetenza della valvola tricuspide
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
	Non comune	Trombosi venosa profonda
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea
	Comune	Pancreatite ¹ , vomito, reflusso gastroesofageo, gastroenterite e colite, dolore addominale (superiore e inferiore), distensione addominale, dispepsia, emorroidi, flatulenza
	Non comune	Emorragia gastrointestinale inclusa ulcera gastrointestinale, duodenite, gastrite ed emorragia rettale, stomatite e ulcere orali, incontinenza fecale, costipazione, bocca secca
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite incluso incremento delle AST, ALT e GGT
	Non comune	Ittero, steatosi epatica, epatomegalia, colangite, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea incluso eruzione maculo-papulosa, dermatite/eruzione cutanea incluso eczema e dermatite seborroica, sudorazioni notturne, prurito
	Non comune	Alopecia, capillarite, vasculite
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, dolore muscoloscheletrico inclusi artralgia e dolore dorsale, patologie muscolari come debolezza e spasmi
	Non comune	Rabdomiolisi, osteonecrosi
Patologie renali e urinarie	Non comune	Diminuzione della clearance della creatinina, nefrite, ematuria
	Non nota	Nefrolitiasi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile, disturbi mestruali, amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza inclusa astenia

¹ Vedere paragrafo 4.4: pancreatite e lipidi

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

È stata riportata Sindrome di Cushing in pazienti che assumevano ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o intranasale; ciò può anche avvenire con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A es. budesonide (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Aumento della creatin fosfochinasi (CPK), mialgia, miosite, e raramente rabdomioli, sono state riportate con gli inibitori della proteasi, in particolare in combinazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV avanzata o esposti per lungo tempo a CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, la natura del profilo di sicurezza è simile a quella osservata negli adulti (vedere tabella di cui al punto b).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**.

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi, l'esperienza di sovradosaggio acuto con Kaletra nell'uomo è limitata.

Le reazioni avverse di rilevanza clinica osservate nei cani comprendono la salivazione, l'emesi e la diarrea/alterazioni fecali.

I segni di tossicità osservati nei topi, nei ratti e nei cani comprendono ridotta attività, atassia, cachessia, disidratazione e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da Kaletra. Il trattamento del sovradosaggio con Kaletra consiste in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con emesi o lavanda gastrica. Anche la somministrazione di carbone attivo può essere utilizzata quale ausilio per rimuovere il farmaco non assorbito. Poiché Kaletra è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR10

Meccanismo d'azione

Il lopinavir determina l'azione antivirale di Kaletra. Il lopinavir è un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e HIV-2. L'inibizione della proteasi dell'HIV previene il clivaggio della poliproteina *gag-pol*, con conseguente produzione di un virus immaturo, non infettivo.

Effetti sull'elettrocardiogramma

L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato, crossover, controllato verso placebo e medicinale attivo (moxifloxacin 400 mg una volta al giorno) condotto su 39 adulti sani, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco di 12 ore al Giorno 3. Le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo sono risultate pari a 3,6 (6,3) e 13,1(15,8) per il dosaggio di LPV/r 400/100 mg due volte al giorno e quello sovratrapeutico di 800/200 mg due volte al giorno, rispettivamente. L'induzione del prolungamento dell'intervallo QRS da 6 ms a 9,5 ms con un alto dosaggio lopinavir/ritonavir (800/200 mg due volte al giorno) contribuisce al prolungamento QT. Al Giorno 3 i due regimi hanno determinato una esposizione più elevata di circa 1,5 e 3 volte rispetto a quella osservata allo stato stazionario con la dose raccomandata di LPV/r, una volta al giorno o due volte al giorno. Nessun soggetto ha presentato un incremento del QTcF di ≥ 60 ms rispetto al valore al basale o un intervallo QTcF superiore alla soglia considerata potenzialmente significativa da un punto di vista clinico di 500 ms.

Nello stesso studio al Giorno 3 è stato osservato anche un modesto prolungamento dell'intervallo PR nei soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir. Le variazioni medie rispetto al basale dell'intervallo PR variavano, nell'intervallo di 12 h post-dose, da 11,6 ms a 24,4 ms. La misurazione più elevata dell'intervallo PR è stata di 286 ms e non si è accompagnata all'osservazione di blocco cardiaco di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro ceppi di HIV clinici e di laboratorio è stata testata rispettivamente in una linea cellulare linfoblastica con infezione acuta e in linfociti periferici. In assenza di siero umano, la IC₅₀ media di lopinavir contro cinque ceppi di laboratorio differenti di HIV-1 è stata di 19 nM. In assenza e presenza del 50% di siero umano, la IC₅₀ media di lopinavir contro l'HIV-1_{IIIB} nelle cellule MT4 è stata rispettivamente di 17 nM e 102 nM. In assenza di siero umano, la IC₅₀ media del lopinavir è di 6,5 nM contro isolati clinici di HIV-1.

Resistenza

Selezione di resistenze in vitro

Sono stati selezionati isolati di HIV-1 con sensibilità ridotta al lopinavir *in vitro*. HIV-1 è stato posto *in vitro* con il lopinavir da solo e con il lopinavir più ritonavir a concentrazioni che rappresentano il range delle concentrazioni plasmatiche osservate durante la terapia con Kaletra. L'analisi genotipica e fenotipica di virus selezionati in questi passaggi, suggerisce che la presenza del ritonavir, a questi livelli di concentrazione non influisce in maniera misurabile sulla selezione dei virus resistenti al lopinavir. In conclusione, la caratterizzazione *in vitro* della resistenza crociata fenotipica tra lopinavir e altri inibitori della proteasi, suggerisce una riduzione della sensibilità al lopinavir strettamente correlata con la diminuzione della sensibilità al ritonavir e all'indinavir, ma non strettamente correlata a una diminuzione della sensibilità all'amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

Analisi della resistenza nei pazienti che non sono mai stati sottoposti a terapia con medicinali antiretrovirali (naïve)

In studi clinici con un limitato numero di isolati analizzati, la selezione di resistenza al lopinavir non è stata osservata in pazienti naïve senza resistenza significativa all'inibitore della proteasi al basale. Vedere inoltre la descrizione dettagliata degli studi clinici.

Analisi della resistenza nei pazienti già trattati con inibitori della proteasi

La selezione della resistenza a lopinavir nei pazienti che avevano fallito una precedente terapia con inibitore della proteasi è stata caratterizzata mediante analisi longitudinale degli isolati provenienti da 19 soggetti già trattati con inibitori della proteasi in 2 studi di Fase II e Fase III che avevano presentato soppressione virologica incompleta o rebound virale dopo iniziale risposta a Kaletra e che hanno dimostrato *in vitro* una resistenza incrementale tra il basale ed il rebound (definita come emergenza di nuove mutazioni o cambiamento di 2-volte della sensibilità fenotipica a lopinavir). La resistenza incrementale è risultata più comune nei soggetti i cui isolati al basale presentavano numerose mutazioni associate agli inibitori della proteasi, ma presentavano una sensibilità a lopinavir ridotta < 40 volte rispetto al basale. Le mutazioni V82A, I54V e M46I sono comparse più frequentemente. Sono state anche osservate le mutazioni L33F, I50V e V32I associate alla I47V/A. I 19 isolati hanno dimostrato un aumento dell'IC₅₀ pari a 4,3 volte rispetto agli isolati al basale (da 6,2 volte a 43 volte, rispetto al virus *wild-type*).

Correlazioni genotipiche della ridotta sensibilità fenotipica al lopinavir in virus selezionati da altri inibitori della proteasi. È stata valutata l'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro 112 isolati clinici in pazienti sottoposti senza successo alla terapia con uno o più inibitori della proteasi. In questo quadro, le mutazioni nella proteasi dell'HIV che seguono, sono state associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. La EC₅₀ mediana del lopinavir contro isolati con mutazioni 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 e 8 - 10 nelle posizioni di aminoacidi sopra riportate è stata rispettivamente di 0,8; 2,7; 13,5 e 44,0 volte più alta rispetto alla EC₅₀ contro il tipo selvaggio di HIV. I 16 virus che hanno mostrato un cambiamento > 20 volte nella sensibilità al medicinale contenevano le mutazioni alle posizioni 10, 54, 63 più 82 e/o 84. Inoltre, questi contenevano un valore mediano di 3 mutazioni nelle posizioni di aminoacidi 20, 24, 46, 53, 71 e 90. In aggiunta alle mutazioni sopra descritte, sono state osservate le mutazioni V32I e I47A in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi e in terapia con Kaletra e le mutazioni I47A e L76V in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti in terapia con Kaletra.

Le conclusioni in merito alla rilevanza di particolari mutazioni o pattern mutazionali sono soggette a modifiche in base a dati aggiuntivi, e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

Attività antivirale di Kaletra in pazienti che hanno fallito la terapia con inibitori della proteasi

La rilevanza clinica della ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro* è stata valutata in 56 pazienti attraverso la risposta virologica alla terapia con Kaletra, rispetto al genotipo e al fenotipo virale del basale. I 56 pazienti erano stati trattati senza successo con una terapia a base di inibitori multipli della proteasi. La EC₅₀ del lopinavir contro 56 isolati basali era da 0,6 a 96 volte più alta rispetto all'EC₅₀ contro il tipo selvaggio del virus HIV. Dopo 48 settimane di trattamento con Kaletra, efavirenz e NRTIs, un valore plasmatico di HIV RNA ≤ 400 copie/ml è stato osservato nel 93% (25/27), nel 73% (11/15) e nel 25% (2/8) dei pazienti con sensibilità ridotta al lopinavir al basale rispettivamente < 10 volte, tra 10 e 40 volte e > 40 volte. Inoltre, la risposta virologica è stata osservata nel 91% (21/23), nel 71% (15/21) e nel 33% (2/6) dei pazienti con mutazioni 0 - 5, 6 - 7 e 8 - 10 fra le mutazioni sopra descritte della proteasi dell'HIV associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*. Poiché questi pazienti non sono stati precedentemente esposti né a Kaletra né a efavirenz, parte del risultato può essere attribuito all'attività antivirale di efavirenz, in particolar modo nei pazienti portatori di virus altamente resistenti al lopinavir. Lo studio non conteneva un braccio di controllo di pazienti che non assumevano Kaletra.

Resistenza crociata

Attività di altri inibitori della proteasi nei confronti di isolati virali che hanno sviluppato resistenza incrementale a lopinavir dopo terapia con Kaletra in soggetti che hanno utilizzato un trattamento con degli inibitori della proteasi: La presenza di resistenza crociata ad altri inibitori della proteasi è stata analizzata in 18 isolati al rebound che hanno mostrato evoluzione di resistenza a lopinavir nel corso di 3 studi di Fase II ed uno studio di Fase III su Kaletra condotti su pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi. Il valore mediano della IC₅₀ di lopinavir per questi 18 isolati al basale e al rebound è stato, rispettivamente, di 6,9 e 63 volte, rispetto al virus di tipo selvaggio. In generale, gli isolati di rebound hanno mantenuto (se con resistenza crociata al basale) o hanno sviluppato una resistenza crociata significativa a indinavir, saquinavir e atazanavir. Una modesta riduzione dell'attività di amprenavir è stata evidenziata con un incremento mediano della IC₅₀ da 3,7 a 8 volte negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente. Gli isolati hanno mantenuto la sensibilità a tipranavir con un incremento mediano della IC₅₀ negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente, di 1,9 e 1,8 volte rispetto al virus di tipo selvaggio. Si suggerisce di far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Aptivus per ulteriori informazioni sull'utilizzo di tipranavir, compresi i predittori genotipici di risposta, per il trattamento dell'infezione da HIV-1 resistente a lopinavir.

Risultati clinici

Gli effetti di Kaletra (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui marker biologici, quali la conta dei linfociti T CD4⁺ e i livelli di HIV RNA, sono stati valutati in studi controllati su Kaletra della durata da 48 a 360 settimane.

Uso negli adulti

Pazienti senza una precedente terapia antiretrovirale

Lo studio M98-863 è stato uno studio randomizzato in doppio cieco su 653 pazienti naïve al trattamento antiretrovirale con Kaletra (400/100 mg due volte al giorno) comparato con nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) più stavudina e lamivudina. La conta media di linfociti T CD4⁺ al basale era 259 cellule/mm³ (range: da 2 a 949 cellule/mm³) e la media al basale di RNA di HIV-1 nel plasma era 4,9 log₁₀ copie/ml (range: da 2,6 a 6,8 log₁₀ copie/ml).

Tabella 1

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-863		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNA < 400 copie/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 copie/ml*†	67%	52%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	207	195

* analisi intent-to-treat dove i pazienti con valori mancanti sono stati considerati insuccessi virologici

† p<0,001

Centotredici pazienti trattati con nelfinavir e 74 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir avevano un RNA di HIV superiore a 400 copie/ml in corso di trattamento dalla Settimana 24 fino alla Settimana 96. Di questi, gli isolati provenienti da 96 pazienti trattati con nelfinavir e da 51 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir sono stati amplificati per l'esecuzione del test di resistenza. La resistenza a nelfinavir, definita come presenza della mutazione D30N o L90M nella proteasi, è stata osservata in 41/96 pazienti (43%). Resistenza a lopinavir, definita come presenza di qualsiasi mutazione primaria o mutazione nel sito attivo della proteasi (vedere sopra), è stata osservata in 0/51 pazienti (0%). L'assenza di resistenza a lopinavir è stata confermata dall'analisi fenotipica.

Lo studio M05-730 è stato uno studio randomizzato, in aperto e multicentrico nel quale è stato comparato il trattamento con Kaletra 800/200 mg una volta al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina verso Kaletra 400/100 mg due volte al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina, che ha coinvolto 664 pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antiretrovirale. Data l'interazione farmacocinetica tra Kaletra e tenofovir (vedere paragrafo 4.5), i risultati di questo studio potrebbero non essere rigorosamente estrapolati quando altri regimi terapeutici di base vengono utilizzati insieme a Kaletra. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere o Kaletra 800/200 mg una volta al giorno (n = 333) o Kaletra 400/100 mg due volte al giorno (n = 331). È stata eseguita un'ulteriore stratificazione 1:1 entro ogni gruppo (compresse rivestite con film versus capsule molli). Ai pazienti sono state somministrate o le compresse rivestite con film o le capsule molli per 8 settimane, dopo questo periodo tutti i pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse una volta al giorno o due volte al giorno per il resto dello studio. I pazienti sono stati trattati con emtricitabina 200 mg una volta al giorno e tenofovir DF 300 mg una volta al giorno (equivalenti a 245 mg di tenofovir disoproxil). La non inferiorità definita dal protocollo, relativa al dosaggio una volta al giorno rispetto al dosaggio due volte al giorno, era dimostrata se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la differenza nella proporzione di pazienti che rispondevano (una volta al giorno meno due volte al giorno) escludeva il -12% alla Settimana 48. L'età media dei pazienti arruolati era 39 anni (range: da 19 a 71 anni); il 75% erano Caucasici, e il 78% erano maschi. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era 216 cellule/mm³ (range: da 20 a 775 cellule/mm³) e il valore plasmatico al basale di HIV-1 RNA era 5,0 log₁₀ copie/ml (range: da 1,7 a 7,0 log₁₀ copie/ml).

Tabella 2

Risposta virologica dei pazienti arruolati nello studio alla Settimana 48 e alla Settimana 96						
	Settimana 48			Settimana 96		
	QD	BID	Differenza [IC 95%]	QD	BID	Differenza [IC 95%]
NC = fallimento	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]
Dati osservati	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]
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	186	198		238	254	

Alla Settimana 96, erano disponibili i risultati del test di resistenza genotipica da 25 pazienti del gruppo QD e da 26 pazienti del gruppo BID che avevano una risposta virologica incompleta.

Nel gruppo QD, nessun paziente mostrava resistenza al lopinavir, e nel gruppo BID, 1 paziente che presentava una significativa resistenza all'inibitore della proteasi al basale mostrava nello studio un'addizionale resistenza al lopinavir.

È stata inoltre osservata una prolungata risposta virologica al Kaletra (in associazione con gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa) in un piccolo studio di fase II (M97-720) della durata di 360 settimane. Inizialmente, sono stati trattati con Kaletra cento pazienti (comprendenti 51 pazienti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno e 49 pazienti trattati con la dose di 200/100 mg due volte al giorno o 400/200 mg due volte al giorno). Tra la 48^a e la 72^a Settimana, tutti i pazienti sono passati a Kaletra somministrato in aperto alla dose di 400/100 mg due volte al giorno. Trentanove pazienti (39%) hanno interrotto lo studio, incluse 16 (16%) interruzioni dovute ad eventi avversi, una delle quali è stata associata ad un decesso. 61 pazienti hanno completato lo studio (35 pazienti hanno ricevuto la dose raccomandata di 400/100 mg due volte al giorno per tutta la durata dello studio).

Tabella 3

Risultati alla Settimana 360: Studio M97-720	
	Kaletra (N = 100)
HIV RNA < 400 copie/ml	61%
HIV RNA < 50 copie/ml	59%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	501

Nelle 360 settimane di trattamento, l'analisi genotipica degli isolati virali è stata eseguita con successo in 19 dei 28 pazienti con valore confermato di HIV RNA superiore a 400 copie/ml e non ha evidenziato mutazioni primarie o al sito attivo della proteasi (aminoacidi alle posizioni 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84, 90) o resistenza fenotipica all'inibitore della proteasi.

Pazienti trattati con una precedente terapia antiretrovirale

M06-802 è stato uno studio randomizzato in aperto che ha confrontato la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale della somministrazione di lopinavir/ritonavir compresse una volta al giorno e due volte al giorno in 599 soggetti con carica virale rilevabile mentre ricevevano la loro attuale terapia antivirale. I pazienti non erano stati precedentemente trattati con lopinavir/ritonavir. Essi sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere o lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (n = 300) o lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno (n = 299). Ai pazienti sono stati somministrati almeno due inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa scelti dallo sperimentatore. La popolazione arruolata era moderatamente PI-experienced, con più della metà dei pazienti che non avevano mai ricevuto prima PI e circa l'80% dei pazienti che presentavano un ceppo virale con meno 3 mutazioni PI. L'età media dei pazienti arruolati era di 41 anni (range: da 21 a 73); il 51% era di origine caucasica e il 66% erano maschi. La conta media di linfociti T CD4+ basale era di 254 cellule/mm³ (range: 4-952 cellule/mm³) e la media plasmatica basale di RNA di HIV-1 era del 4,3 log₁₀ copie / ml (range: 1,7-6,6 log₁₀ copie/ml). Circa l'85% dei pazienti aveva una carica virale <100.000 copie/ml.

Tabella 4

Risposta virologica dei pazienti arruolati nello Studio 802 alla Settimana 48			
	QD	BID	Differenza [IC 95%]
NC = fallimento	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Dati osservati	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3.8% [-4,3%, 11,9%]
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	135	122	

Alla Settimana 48, erano disponibili i risultati del test di resistenza genotipica da 75 pazienti del gruppo QD e da 75 pazienti del gruppo BID che avevano una risposta virologica incompleta. Nel gruppo QD, 6/75 pazienti (8%) mostravano nuove mutazioni primarie all'inibitore della proteasi (codoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) come per 12/77 pazienti (16%) del gruppo BID.

Popolazione pediatrica

Lo studio M98-940 è stato uno studio in aperto che ha valutato Kaletra, in una formulazione liquida, in 100 pazienti pediatriche naïve al trattamento antiretrovirale (44%) e già trattati (56%). Tutti i pazienti non erano mai stati trattati con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. I pazienti sono stati randomizzati alla dose di 230 mg di lopinavir/57,5 mg di ritonavir per m², oppure alla dose di 300 mg di lopinavir/75 mg di ritonavir per m². I pazienti naïve sono stati inoltre trattati anche con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. I pazienti già trattati hanno ricevuto dosi di nevirapina insieme ad un massimo di due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. La sicurezza, l'efficacia e i profili farmacocinetici dei due schemi terapeutici sono stati valutati dopo 3 settimane di terapia, in ciascun paziente. Successivamente, tutti i pazienti hanno continuato il trattamento alla dose di 300/75 mg per m². I pazienti avevano un'età media di 5 anni, (range: da 6 mesi a 12 anni) con 14 pazienti di età inferiore a 2 anni e 6 pazienti di età di un 1 anno o meno. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era di 838 cellule/mm³ e il valore plasmatico medio al basale di RNA dell'HIV-1 era di 4,7 log₁₀ copie/ml.

Tabella 5

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-940		
	Naïve agli antiretrovirali (N = 44)	Con esperienza antiretrovirale (N = 56)
HIV RNA < 400 copie/ml	84%	75%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 è uno studio prospettico multicentrico, randomizzato, in aperto che ha valutato il profilo farmacocinetico, l'efficacia e la sicurezza di lopinavir/ritonavir compresse 100 mg/25 mg somministrate due volte al giorno rispetto alla mono-somministrazione giornaliera dosate in base al peso come parte della CART in bambini infettati con HIV-1 (n = 173) e virologicamente soppressi. I bambini erano eleggibili se di età <18 anni, di peso ≥15 kg, in trattamento con CART che includeva lopinavir/ritonavir, con acido ribonucleico (RNA) di HIV-1 in concentrazione <50 copie/ml da almeno 24 settimane ed in grado di deglutire le compresse. Alla Settimana 48, l'efficacia e la sicurezza della somministrazione delle compresse di lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg due volte al giorno nella popolazione pediatrica (n = 87), era coerente con l'efficacia e la sicurezza osservata in precedenti studi condotti in adulti e bambini usando lopinavir/ritonavir due volte al giorno. La percentuale di pazienti con rebound virale confermato >50 copie/ml durante 48 settimane di follow-up era più elevata nei pazienti pediatrici che avevano ricevuto le compresse di lopinavir/ritonavir una volta al giorno (12%) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la dose due volte al giorno (8%, p = 0,19), principalmente a causa di una più bassa aderenza nel gruppo di monosomministrazione giornaliera. I dati di efficacia a favore del regime di somministrazione due volte al giorno sono rinforzati da differenze nei parametri farmacocinetici che favoriscono significativamente il regime da due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche del lopinavir somministrato in associazione con il ritonavir sono state studiate in volontari sani adulti e in pazienti affetti da HIV; non sono state rilevate differenze sostanziali fra i due gruppi. Il lopinavir è, in pratica, completamente metabolizzato dal CYP3A. Il ritonavir inibisce il metabolismo del lopinavir, aumentando di conseguenza i livelli plasmatici dello stesso.

Nei vari studi, la somministrazione di Kaletra alla dose di 400/100 mg due volte al giorno produce concentrazioni plasmatiche di lopinavir allo stato stazionario da 15 a 20 volte superiori rispetto a quelle del ritonavir in pazienti affetti da HIV. I livelli plasmatici del ritonavir sono più bassi del 7% rispetto a quelli ottenuti dopo una dose di 600 mg di ritonavir due volte al giorno. L'EC₅₀ antivirale del lopinavir *in vitro* è di circa 10 volte inferiore rispetto a quella del ritonavir. Di conseguenza, l'attività antivirale di Kaletra è da attribuire al lopinavir.

Assorbimento

Dosi multiple di 400/100 mg di Kaletra due volte al giorno per 2 settimane e senza restrizioni alimentari hanno prodotto valori medi di concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di lopinavir (± DS) pari a 12,3 µg/ml (± 5,4), dopo circa 4 ore dalla somministrazione. La concentrazione media di valle allo stato stazionario prima della dose del mattino è stata di 8,1 µg/ml (± 5,7). L'AUC del lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 113,2 µg•h/ml (± 60,5). Nell'uomo, non è stata stabilita la biodisponibilità assoluta del lopinavir, in associazione fissa con il ritonavir.

Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Non si sono osservate variazioni significative di C_{max} e di AUC_{inf} in caso di somministrazione di una dose singola di 400/100 mg di Kaletra compresse in associazione ai pasti (ad elevato contenuto lipidico,

872 kcal, di cui il 56% derivato da lipidi) rispetto all'assunzione della stessa dose di medicinale a digiuno. Pertanto, Kaletra compresse può essere assunto sia in associazione ai pasti che a digiuno. Inoltre, Kaletra compresse ha mostrato rispetto a Kaletra capsule molli una minore variabilità farmacocinetica in qualsiasi condizione di associazione al cibo.

Distribuzione

Allo stato stazionario, circa il 98–99% di lopinavir è legato alle proteine sieriche. Il lopinavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG) sia all'albumina, tuttavia ha una maggiore affinità per la AAG. Allo stato stazionario, il legame proteico di lopinavir rimane costante nel range delle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di 400/100 mg di Kaletra due volte al giorno ed è simile fra volontari sani e pazienti HIV positivi.

Biotrasformazione

Gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il lopinavir subisce principalmente un metabolismo ossidativo. Lopinavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A. Il ritonavir è un potente inibitore del CYP3A per cui inibisce il metabolismo del lopinavir aumentando i livelli plasmatici del lopinavir stesso. Uno studio su esseri umani con ¹⁴C-lopinavir ha dimostrato che l'89% della radioattività plasmatica dopo una dose singola di Kaletra da 400/100 mg è dovuta al principio attivo progenitore. Nell'uomo sono stati identificati almeno 13 metaboliti ossidativi di lopinavir. I due metaboliti epimerici (4-oxo e 4-idrossi) sono i maggiori metaboliti con attività antivirale, ma comprendono solo minuscole quantità di radioattività plasmatica. Il ritonavir ha dimostrato di indurre gli enzimi metabolici, il che determina un'induzione del proprio metabolismo, e probabilmente un'induzione del metabolismo del lopinavir. Le concentrazioni pre-dose di lopinavir diminuiscono con il tempo durante la somministrazione di dosi multiple, stabilizzandosi dopo un periodo compreso fra 10 giorni e 2 settimane.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose da 400/100 mg di ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, circa il 10,4% (± 2,3) e il 82,6% (± 2,5) della dose somministrata di ¹⁴C-lopinavir può essere recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Circa il 2,2% e il 19,8% della dose somministrata di lopinavir immodificato è recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dopo la somministrazione di dosi multiple, una percentuale di lopinavir inferiore al 3% viene escreta immodificata nelle urine. L'emivita effettiva (dal valore di picco al valore minimo) di lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 5-6 ore, e la clearance orale apparente (CL/F) di lopinavir è tra 6 e 7 l/h.

Monosomministrazione giornaliera: la farmacocinetica di Kaletra somministrato una volta al giorno è stata valutata in pazienti affetti da HIV che non avevano ricevuto trattamento antiretrovirale. Kaletra 800/200 mg è stato somministrato in associazione a emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg come parte di un regime una volta al giorno. Il dosaggio multiplo di Kaletra 800/200 mg una volta al giorno per 2 settimane senza restrizioni dietetiche (n = 16) ha prodotto una media ± DS del picco di concentrazione plasmatica di lopinavir (C_{max}) di 14,8 ± 3,5 µg/ml, approssimativamente dopo 6 ore dalla somministrazione. La concentrazione di valle media allo stato stazionario prima della dose del mattino è risultata essere 5,5 ± 5,4 µg/ml. Il valore medio della AUC di lopinavir nell'intervallo di dosi nelle 24 ore è stato 206,5 ± 89,7 µg•h/ml.

Comparato al regime BID, il dosaggio una volta al giorno è associato ad una riduzione del valore C_{min}/C_{trough} approssimativamente del 50%.

Popolazioni speciali

Pediatrica

Ci sono dati limitati di farmacocinetica in bambini di età inferiore ai 2 anni.

La farmacocinetica di Kaletra soluzione orale somministrato in dosi da 300/75 mg/m² due volte al giorno e 230/57,5 mg/m² due volte al giorno è stata studiata in un totale di 53 pazienti pediatrici, con un'età compresa fra i 6 mesi e i 12 anni. L'AUC media, la C_{max}, e la C_{min} del lopinavir allo stato stazionario sono state rispettivamente 72,6 µg•h/ml (± 31,1), 8,2 µg/ml (± 2,9) e 3,4 µg/ml (± 2,1) dopo la somministrazione di 230/57,5 mg/m² di Kaletra soluzione orale due volte al giorno senza nevirapina (n = 12). L'AUC media, la C_{max} e la C_{min} del lopinavir allo stato stazionario, sono state rispettivamente 85,8 µg•h/ml (± 36,9), 10,0 µg/ml (± 3,3) e 3,6 µg/ml (± 3,5), dopo la somministrazione di 300/75 mg/m² due volte al giorno unitamente alla nevirapina (n = 12). Lo schema terapeutico da 230/57,5 mg/m² due volte al giorno senza nevirapina e 300/75 mg/m² due volte al giorno con nevirapina ha prodotto concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a quelle ottenute in pazienti adulti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno senza nevirapina.

Sesso, razza ed età

La farmacocinetica di Kaletra non è stata studiata nei pazienti anziani. Non sono state osservate differenze farmacocinetiche dovute all'età o al sesso nei pazienti adulti. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche dovute alla razza.

Gravidanza e postparto

In uno studio di farmacocinetica in aperto, 12 donne in stato di gravidanza con infezione da HIV che erano a meno di 20 settimane di gravidanza e in CART, hanno ricevuto inizialmente lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (due compresse da 200/50 mg) due volte al giorno fino a 30 settimane di gravidanza. A 30 settimane di gravidanza, la dose è stata aumentata a 500/125 mg (due compresse da 200/50 mg più una compressa da 100/25 mg) due volte al giorno fino a due settimane dopo il parto. Le concentrazioni plasmatiche di lopinavir sono state misurate quattro volte ogni 12 ore durante il secondo trimestre (20-24 settimane di gravidanza), il terzo trimestre prima dell'aumento della dose (30 settimane di gravidanza), il terzo trimestre dopo l'aumento della dose (32 settimane di gravidanza), ed a 8 settimane dopo il parto. L'aumento della dose non ha comportato un significativo aumento della concentrazione plasmatica di lopinavir.

In un altro studio di farmacocinetica in aperto, 19 donne in stato di gravidanza affette da HIV hanno ricevuto lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno come parte della CART durante la gravidanza, da prima del concepimento. Una serie di campioni di sangue è stata prelevata pre-dose e ad intervalli nel corso di 12 ore nel 2° e 3° trimestre, alla nascita, e a 4-6 settimane dopo il parto (nelle donne che hanno continuato il trattamento postparto) per l'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di lopinavir totale e non legato.

I dati farmacocinetici delle donne in gravidanza affette da HIV-1 e che hanno ricevuto compresse da 400/100 mg di lopinavir/ritonavir due volte al giorno sono presentati nella Tabella 6 (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 6

Media (%CV) parametri farmacocinetici di lopinavir allo stato stazionario in donne in gravidanza affette da HIV			
Parametri farmacocinetici	Secondo trimestre n = 17*	Terzo trimestre n = 23	Postparto n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predose} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 per C _{max}			
** n = 16 per C _{predose}			

Insufficienza renale

La farmacocinetica di Kaletra non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale; tuttavia, poiché la clearance renale del lopinavir è trascurabile, non è prevista una diminuzione della clearance totale in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di lopinavir sono stati valutati in uno studio clinico che ha confrontato gli effetti di lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno, nei pazienti con infezione da HIV affetti da insufficienza epatica di grado lieve o moderato, e nei pazienti con infezione da HIV con funzionalità epatica normale. È stato riscontrato un aumento limitato delle concentrazioni totali di lopinavir, approssimativamente del 30%; non è atteso che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su roditori e cani hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la milza, la ghiandola tiroidea, il rene e gli eritrociti circolanti. Le alterazioni epatiche indicano un edema cellulare con degenerazione focale. Mentre l'esposizione che ha determinato questi cambiamenti è paragonabile o inferiore all'esposizione clinica nell'uomo, le dosi usate negli animali sono state 6 volte più alte rispetto alla dose clinica raccomandata. Una lieve degenerazione renale tubulare è stata limitata ai topi esposti almeno a una dose doppia rispetto all'esposizione raccomandata nell'uomo; il rene non è stato colpito negli studi su ratti e cani. La riduzione della tiroxina sierica ha portato all'aumento del rilascio di TSH con la conseguente ipertrofia cellulare follicolare nella ghiandola tiroidea dei ratti. Queste alterazioni si sono dimostrate reversibili dopo interruzione del trattamento ed assenti nei topi e nei cani. L'anisocitosi e la poichilocitosi negative al test di Coombs sono state osservate nei ratti, ma non nei topi e nei cani. Nei ratti, ma non in altre specie, si è verificato un ingrossamento della milza con istiocitosi. Il colesterolo sierico è aumentato nei roditori ma non nei cani, mentre il livello dei trigliceridi è aumentato solo nei topi.

Durante studi *in vitro*, i canali del potassio (HERG) di cellule cardiache umane clonate, sono stati inibiti del 30%, alle concentrazioni più alte di lopinavir/ritonavir studiate, corrispondenti a un'esposizione a lopinavir 7 volte e 15 volte superiore, rispettivamente, per il picco totale e il picco dei livelli plasmatici di lopinavir libero, raggiunti nell'uomo alla massima dose terapeutica raccomandata. Contrariamente, simili concentrazioni di lopinavir/ritonavir non hanno evidenziato ritardo della ripolarizzazione nelle fibre cardiache canine del Purkinje. Concentrazioni minori di lopinavir/ritonavir non hanno provocato blocchi significativi della corrente del potassio (HERG). Studi sulla distribuzione tissutale condotti nei ratti, non suggeriscono una significativa ritenzione a livello cardiaco del principio attivo; l'AUC cardiaca a 72 ore è stata approssimativamente il 50% dell'AUC plasmatica rilevata. Pertanto, è ragionevole attendersi che i livelli cardiaci di lopinavir non siano significativamente più elevati dei livelli plasmatici.

Nei cani sono state osservate onde U prominenti nell'elettrocardiogramma, associate con prolungato intervallo PR e bradicardia. Si presume che questi effetti siano stati causati da disturbi elettrolitici.

La rilevanza clinica di questi dati preclinici è sconosciuta, tuttavia non possono essere esclusi i potenziali effetti cardiaci di questo medicinale nell'uomo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nei ratti, a dosi tossiche per la gravidanza, sono stati osservati embriotossicità fetale (aborto, diminuzione della vitalità fetale, diminuzione del peso corporeo dei feti, aumento della frequenza delle variazioni scheletriche) e tossicità di sviluppo post-natale (diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli). L'esposizione sistemica a dosi di lopinavir/ritonavir tossiche per la gravidanza e per lo sviluppo è stata inferiore all'esposizione considerata terapeutica per l'uomo.

Gli studi a lungo termine con lopinavir/ritonavir sulla carcinogenicità nei topi hanno rivelato una induzione non genotossica, mitogenica di tumori al fegato, considerati generalmente di scarsa rilevanza per l'uomo.

Studi di carcinogenicità in ratti non hanno dato luogo all'insorgenza di tumori. Non è stata dimostrata mutagenicità o clastogenicità dovuta al lopinavir/ritonavir in una serie di test *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames, il test del linfoma murino, il test del micronucleo murino ed i test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa rivestita con film contiene:

Copovidone
Sorbitan laurato
Silice anidra colloidale
Sodio stearile fumarato

Rivestimento:

Ipromellosa
Titanio biossido
Macrogols tipo 400 (Polietilene glicole 400)
Idrossipropilcellulosa
Talco
Silice anidro colloidale
Macrogols tipo 3350 (Polietilene glicole 3350)
Ossido di ferro giallo E172
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezioni in flacone: 4 anni.
Confezioni in blister: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi con un tappo in polipropilene. Ogni flacone contiene 120 compresse.

Sono disponibili due presentazioni:

- 1 flacone da 120 compresse
- confezione multipla contenente 360 (3 flaconi da 120) compresse rivestite con film.

Blister – blister di polivinil cloruro (PVC) con una lamina protettiva di fluoropolimero.

Sono disponibili due presentazioni:

- scatola contenente 120 compresse rivestite con film
- confezione multipla contenente 120 (3 scatole da 40) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Marzo 2001
Data del rinnovo più recente : 20 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lopinavir co-formulato con 25 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Giallo chiaro con impresso il [logo Abbott] e "KC".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kaletra è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di bambini di età superiore ai 2 anni, di adolescenti e di adulti con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

La scelta di Kaletra per il trattamento di pazienti con infezione HIV-1 e con precedente esperienza di inibitori della proteasi deve basarsi su test di resistenza virale individuale e sulla storia dei trattamenti precedenti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Kaletra deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Le compresse rivestite con film di Kaletra devono essere ingoiate intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

Posologia

Adulti e adolescenti

La dose standard raccomandata di Kaletra compresse rivestite con film è 400/100 mg (2 compresse da 200/50 mg) due volte al giorno con o senza cibo. Nei pazienti adulti, nei casi in cui la somministrazione una volta al giorno è considerata necessaria per la gestione del paziente, Kaletra compresse può essere somministrato alla dose di 800/200 mg (4 compresse da 200/50 mg) una volta al giorno con o senza cibo.

La somministrazione della dose una volta al giorno deve essere limitata ai pazienti adulti che hanno pochissime mutazioni associate all'inibitore della proteasi (PI) (es. meno di 3 mutazioni PI in accordo ai risultati degli studi clinici, vedere paragrafo 5.1 per la descrizione completa della popolazione) e deve essere considerato il rischio di una minore sostenibilità della soppressione virologica (vedere paragrafo 5.1) e di un maggiore rischio di diarrea (vedere paragrafo 4.8) rispetto alla dose standard raccomandata somministrata due volte al giorno. È disponibile una soluzione orale per pazienti che hanno difficoltà di deglutizione. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per il dosaggio di Kaletra soluzione orale.

Popolazione pediatrica (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose di Kaletra compresse raccomandata per gli adulti (400/100 mg due volte al giorno) può essere utilizzata anche nei bambini che hanno un peso di 40 kg o superiore, oppure se la superficie corporea (Body Surface Area = BSA)* risulta superiore a 1,4 m². Per i bambini che hanno un peso inferiore a 40 kg o che presentano una BSA compresa tra 0,5 e 1,4 m² e in grado di deglutire le compresse, fare riferimento alla linea guida per il dosaggio nelle tabelle a seguire. Per bambini che non sono in grado di deglutire le compresse, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Kaletra soluzione orale. Sulla base dei dati attuali disponibili, Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

Prima di prescrivere Kaletra compresse 100/25 mg, è necessario valutare la capacità di neonati e bambini piccoli di ingoiare le compresse intere. Se un bambino non è in grado di deglutire in maniera affidabile le compresse di Kaletra, si deve prescrivere la formulazione di Kaletra soluzione orale.

La seguente tabella riporta le indicazioni di dosaggio di Kaletra compresse 100/25 mg sulla base del peso corporeo e del BSA.

Linea guida per il dosaggio pediatrico senza la concomitanza di efavirenz o nevirapina*		
Peso (Kg)	Superficie Corporea (m ²)	Numero raccomandato di compresse 100/25 mg due volte al dì
Da 15 a 25	≥ 0,5 a < 0,9	2 compresse (200/50 mg)
>25 a 35	≥ 0,9 a < 1,4	3 compresse (300/75 mg)
>35	≥ 1,4	4 compresse (400/100 mg)

*le raccomandazioni di dosaggio in base al peso sono basate su dati limitati

Se più conveniente per i pazienti, le compresse di Kaletra 200/50 mg possono anche essere considerate da sole o in associazione con la compressa di Kaletra 100/25 mg per raggiungere la dose raccomandata.

* la superficie corporea può essere calcolata con la seguente equazione:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Altezza(cm) \times Peso (kg))/3600}$$

Bambini di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di Kaletra non sono ancora state stabilite nei bambini di età inferiore ai 2 anni. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina

La tabella seguente contiene le indicazioni di dosaggio in base al BSA per Kaletra compresse 100/25 mg quando somministrato nei bambini in combinazione con efavirenz o nevirapina.

Linea guida per il dosaggio pediatrico se in combinazione con efavirenz o nevirapina	
BSA (m²)	Numero raccomandato di compresse 100/25 mg due volte al giorno
≥ 0,5 a < 0,8	2 compresse (200/50 mg)
≥ 0,8 a < 1,2	3 compresse (300/75 mg)
≥ 1,2 a < 1,4	4 compresse (400/100 mg)
≥ 1,4	5 compresse (500/125 mg)

Se più conveniente per i pazienti, le compresse di Kaletra 200/50 mg possono anche essere considerate da sole o in associazione con la compressa di Kaletra 100/25 mg per raggiungere la dose raccomandata.

Compromissione epatica

Nei pazienti HIV positivi che presentano una compromissione epatica di grado lieve o moderato, è stato osservato un incremento di circa il 30% della concentrazione di lopinavir, ma non è atteso che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 5.2). Non si dispone di dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica severa. Kaletra non deve essere somministrato a questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti affetti da compromissione renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

Gravidanza e postparto

- Non è richiesto un aggiustamento della dose di lopinavir/ritonavir durante la gravidanza e il postparto.
- La monosomministrazione giornaliera di lopinavir/ritonavir non è raccomandata per donne in gravidanza a causa della mancanza di dati farmacocinetici e clinici.

Modo di somministrazione:

Le compresse di Kaletra sono somministrate per via orale e devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate. Le compresse di Kaletra possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Insufficienza epatica severa.

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir che sono entrambi inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450. Kaletra non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche si associano ad eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita. Questi medicinali comprendono:

Classe farmacologica del medicinale	Medicinale all'interno della classe farmacologica	Razionale
<i>Concomitante incremento dei livelli del medicinale</i>		
Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa ₁	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che possono portare a grave ipotensione. La co-somministrazione con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Antianginosi	Ranolazina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5)
Antiaritmici	Amiodarone, dronedarone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone e dronedarone. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o altre gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).
Antibiotici	Acido fusidico	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico. La co-somministrazione con acido fusidico è controindicata nelle infezioni dermatologiche (vedere paragrafo 4.5).
Antitumorali	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
	Venetoclax	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.5)
Antigottosi	Colchicina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di colchicina. Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).
Antipsicotici/ Neurolettici	Lurasidone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
Antipsicotici/ Neurolettici	Pimozide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche, o altri gravi effetti avversi da parte di questo medicinale (vedere paragrafo 4.5).

	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che può portare al coma. La co-somministrazione con quetiapina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Alcaloidi dell'ergotamina	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergotamina che portano a tossicità acuta da ergotamina, incluso vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.5).
Medicinali per la motilità gastrointestinale	Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questo medicinale (vedere paragrafo 4.5).
Antivirali ad azione diretta per il trattamento del virus dell'epatite C	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di paritaprevir; pertanto, aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).
Farmaci che modificano il profilo lipidico		
Inibitori della HMG Co-A Reduttasi	Lovastatina, simvastatina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia inclusa rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)	Lomitapide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	Avanafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
	Sildenafil	Controindicato solamente quando impiegato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento della possibilità di reazioni avverse associate a sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil nei pazienti con disfunzione erettile.
	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Sedativi/Ipnotici	Midazolam orale, triazolam	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di estrema sedazione e di depressione respiratoria da parte di questi medicinali. Per le precauzioni nella somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5.

Diminuzione del livello di lopinavir/ritonavir

Preparazioni a base di erbe	Erba di S. Giovanni	Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di lopinavir e ritonavir (vedere paragrafo 4.5).
-----------------------------	---------------------	--

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Pazienti con condizioni coesistenti

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di Kaletra non è stata stabilita in pazienti con significative e concomitanti patologie epatiche. Kaletra è controindicato in pazienti con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con epatite cronica di tipo B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di associazione (CART) hanno un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. In caso di concomitante terapia antivirale per epatiti di tipo B o C, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a questi tipi di medicinali.

Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa l'epatite cronica, hanno una maggiore frequenza di anomalie della funzione epatica, nel corso di CART e devono essere monitorati seguendo le pratiche standard. Se in tali pazienti si evidenzia un peggioramento della patologia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

Elevati livelli delle transaminasi con o senza elevati livelli di bilirubina sono stati riportati in soggetti HIV-1 monoinfetti ed in individui trattati per profilassi post esposizione già da 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con lopinavir/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali. In alcuni casi la disfunzione epatica era grave.

Prima di iniziare la terapia con lopinavir/ritonavir devono essere condotti appropriati test di laboratorio e deve essere eseguito uno stretto monitoraggio durante il trattamento.

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

Emofilia

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed ematomi spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

Pancreatite

Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con Kaletra, inclusi quelli che hanno sviluppato una ipertrigliceridemia. Nella maggior parte di questi casi i pazienti hanno avuto una storia precedente di pancreatite e/o terapia concomitante con altri medicinali associati alla pancreatite. Marcati aumenti dei

trigliceridi sono un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatiti. Pazienti affetti da malattia da HIV in stadio avanzato possono essere a rischio di aumento dei trigliceridi e pancreatite.

Una pancreatite deve essere presa in considerazione qualora si verificano sintomi clinici (quali nausea, vomito, dolore addominale) o anomalie nei parametri di laboratorio (quali aumento del valore della lipasi o dell'amilasi sierica) che suggeriscano una pancreatite. Pazienti che manifestano questi segni o sintomi devono essere valutati e la terapia con Kaletra deve essere sospesa se c'è una diagnosi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome infiammatoria da immunoripristinazione

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della immunoripristinazione è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo a CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

Prolungamento dell'intervallo PR

In alcuni soggetti adulti sani è stato dimostrato che lopinavir/ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. Sono stati riportati rari casi di blocco atrio-ventricolare di 2° o 3° grado in soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir, tra i pazienti con sottostante malattia cardiaca strutturale e anomalie del sistema di conduzione pre-esistenti o in pazienti che assumevano medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo PR (quali verapamil o atazanavir). In questi pazienti, Kaletra deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.1).

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale (ART) si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Interazioni con altri medicinali

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450. Kaletra può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A. Questi aumenti delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati possono aumentare o prolungare sia i loro effetti terapeutici che quelli indesiderati (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).

La co-somministrazione di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (come lopinavir/ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QTc. Pertanto, se la co-somministrazione di delamanid con lopinavir/ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).

Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e forti inibitori del CYP3A come il ritonavir. La co-somministrazione di colchicina è controindicata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La combinazione di Kaletra con:

- tadalafil, indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- riociguat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- vorapaxar non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- acido fusidico nelle infezioni osteo-articolari non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- rivaroxaban non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di Kaletra con atorvastatina non è raccomandata. Se l'utilizzo di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza. Deve essere inoltre prestata cautela e considerata una riduzione del dosaggio se Kaletra è usato in concomitanza con rosuvastatina. Se fosse necessaria una terapia con inibitori della reduttasi HMG-CoA, è raccomandato l'uso di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della PDE5

Deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrive sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti che assumono Kaletra. Si prevede che la co-somministrazione di Kaletra con questi medicinali aumenti sostanzialmente la loro concentrazione e può risultare in effetti indesiderati associati quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista e prolungata erezione (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di avanafil o vardenafil e lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di sildenafil prescritto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere prestata particolare cautela quando si prescrive Kaletra con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT come: clorfeniramina, chinidina, eritromicina e claritromicina. Inoltre Kaletra può aumentare le concentrazioni dei medicinali somministrati contemporaneamente e questo può dare luogo ad un aumento delle reazioni avverse cardiache a loro associate. Sono stati riportati eventi cardiaci negli studi preclinici con Kaletra; pertanto attualmente non possono escludersi i potenziali effetti cardiaci di Kaletra (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

La co-somministrazione di Kaletra e rifampicina non è raccomandata. La rifampicina in combinazione con Kaletra determina importanti riduzioni nelle concentrazioni di lopinavir cui può conseguire una significativa riduzione dell'effetto terapeutico di lopinavir. Un'adeguata esposizione a lopinavir/ritonavir

si può ottenere impiegando una più alta dose di Kaletra, ma questo è associato ad un più alto rischio di tossicità epatica e gastrointestinale. Pertanto, tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non sia giudicata strettamente necessaria (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di Kaletra e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati da CYP3A4, come il budesonide ed il triamcinolone, non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

Altro

Kaletra non è una cura per l'infezione da HIV o l'AIDS. Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Devono essere prese precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. Coloro che assumono Kaletra possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie correlate con la malattia da HIV e l'AIDS.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Kaletra contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori di CYP3A, l'isoforma del citocromo P450, *in vitro*. La co-somministrazione di Kaletra con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'altro medicinale che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse di quest'ultimo. Kaletra a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (vedere paragrafo 4.3).

Kaletra ha mostrato *in vivo* di indurre il proprio metabolismo e di incrementare la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (inclusi CYP2C9 e CYP2C19) e dalla glucuronidazione. Questo può risultare in diminuite concentrazioni plasmatiche e potenziale diminuzione dell'efficacia dei medicinali co-somministrati.

I medicinali che sono controindicati in modo specifico a causa dell'importanza attesa delle interazioni e della potenzialità di provocare effetti indesiderati gravi sono elencati nel paragrafo 4.3.

Tutti gli studi di interazione, fatto salvo laddove diversamente specificato, sono stati eseguiti utilizzando Kaletra capsule, formulazione che da un'esposizione di lopinavir all'incirca il 20% inferiore rispetto alle compresse da 200/50 mg.

Le interazioni conosciute e teoriche con i medicinali antiretrovirali e non-antiretrovirali selezionati sono elencate nella tabella sottostante. Questo elenco non intende essere inclusivo o completo. Devono essere consultati i singoli Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra Kaletra e medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella sottostante (l'aumento è indicato con “↑”, la diminuzione con “↓”, nessuna variazione con “↔”, una volta al giorno con “QD”, due volte al giorno con “BID” e tre volte al giorno con “TID”).

Se non diversamente indicato, gli studi sotto riportati sono stati condotti con il dosaggio raccomandato di lopinavir/ritonavir (cioè 400/100 mg due volte al giorno).

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variatione della media geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Kaletra
Agenti antiretrovirali		
<i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
Stavudina, lamivudina	Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Abacavir, zidovudina	Abacavir, zidovudina: Le concentrazioni potrebbero essere ridotte a causa di un aumento della glucuronidazione da parte di lopinavir/ritonavir.	Il significato clinico delle concentrazioni ridotte di abacavir e zidovudina non è noto.
Tenofovir disoproxil fumarato (DF), 300 mg QD (equivalenti a 245 mg di tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose. Le maggiori concentrazioni di tenofovir potrebbero potenziare gli effetti indesiderati associati a tenofovir, inclusi i disturbi renali.
<i>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Il dosaggio di Kaletra compresse deve essere aumentato a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relativa a 400/100 mg BID somministrato da solo)	Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con efavirenz.
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	La dose di Kaletra compresse deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con nevirapina. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con nevirapina.
Etravirina (lopinavir/ritonavir compresse 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.

Rilpivirina (lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inibizione dell'enzima CYP3A)	L'uso concomitante di Kaletra con rilpivirina causa un incremento nelle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto nessun aggiustamento della dose.
<i>HIV CCR5 – antagonista</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno durante la co-somministrazione con Kaletra 400/100 mg due volte al giorno.
<i>Inibitore dell'integrasi</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Co-somministrazione con altri inibitori della proteasi HIV (PIs)</i>		
In accordo alle attuali linee guida, la duplice terapia con inibitori della proteasi è generalmente non raccomandata.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) o Fosamprenavir (1400 mg BID) (lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Le concentrazioni di amprenavir sono significativamente ridotte.	La co-somministrazione di dosi incrementate di fosamprenavir (1400 mg BID) con Kaletra (533/133 mg BID) nei pazienti pretrattati con inibitori della proteasi comportava una maggiore incidenza di eventi avversi gastrointestinali e un aumento dei trigliceridi nel sangue con il regime combinato senza aumenti nell'efficacia virologica, se comparati con dosi standard di fosamprenavir/ritonavir. La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con amprenavir.

Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 volte C _{max} : ↓ (relativa ad indinavir 800 mg TID da solo) lopinavir: ↔ (relativa al confronto storico)	Le dosi appropriate per questa combinazione, per quanto riguarda efficacia e sicurezza, non sono state stabilite.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata
<i>Antiacidi</i>		
Omeprazolo (40 mg QD)	Omeprazolo: ↔ Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg dose singola)	Ranitidina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa₁</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, sono attesi aumenti delle concentrazioni di alfuzosina.	La co-somministrazione di Kaletra e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poichè può aumentare la tossicità correlata all'alfuzosina, inclusa l'ipotensione.
<i>Analgesici</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aumentato rischio di effetti indesiderati (depressione respiratoria, sedazione) dovuti alle maggiori concentrazioni plasmatiche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda un attento monitoraggio degli eventi avversi (in particolare la depressione respiratoria ma anche la sedazione) quando il fentanyl è co-somministrato con Kaletra.
<i>Antianginosi</i>		
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di ranolazina dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e amiodarone o dronedarone è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poichè può aumentare il rischio di aritmia o di altre gravi reazioni avverse.

Digossina	Digossina: Le concentrazioni plasmatiche possono essere aumentate a causa dell'inibizione della glicoproteina-P da parte di lopinavir/ritonavir. L'aumento del livello di digossina può diminuire nel tempo poichè si sviluppa induzione della P-gp.	In caso di co-somministrazione di Kaletra e digossina, si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina. La prescrizione di Kaletra in pazienti già in terapia con digossina deve essere eseguita con particolare cautela, in quanto è atteso che l'effetto inibitorio acuto di ritonavir sulla P-gp determini un incremento significativo dei livelli di digossina. L'inizio della terapia con digossina in pazienti che già assumono Kaletra può determinare un incremento inferiore al previsto delle concentrazioni di digossina.
Bepiridil, lidocaina sistemica, e chinidina	Bepiridil, lidocaina sistemica, chinidina: Le concentrazioni possono essere aumentate quando co-somministrati con lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio della concentrazione terapeutica del medicinale.
<i>Antibiotici</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Moderati aumenti nella AUC della claritromicina sono attesi a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Per i pazienti con insufficienza renale (CrCL < 30 ml/min) deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere paragrafo 4.4). Deve essere prestata attenzione alla somministrazione di claritromicina con Kaletra in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.

<i>Agenti antitumorali e inibitori della chinasi</i>		
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	La co-somministrazione di abemaciclib e Kaletra deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di lopinavir/ritonavir. Le concentrazioni plasmatiche di apalutamide possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La riduzione dell'esposizione di Kaletra può comportare una potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, la co-somministrazione di apalutamide e Kaletra può portare a eventi avversi gravi, tra cui crisi convulsive dovute a livelli più elevati di apalutamide. L'uso concomitante di Kaletra con apalutamide non è raccomandato.
Afatinib (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ L'entità degli aumenti dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir. Dovuto alla BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) e all'inibizione acuta di P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando afatinib viene somministrato con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di afatinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando ceritinib viene somministrato con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.
La maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	La maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, e anche vincristina e vinblastina: Rischio di aumento degli eventi avversi dovuti alle maggiori concentrazioni sieriche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Attento monitoraggio della tolleranza di questi agenti antitumorali.
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche	La co-somministrazione di

	possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	encorafenib con Kaletra può aumentare l'esposizione a encorafenib, con conseguente aumento del rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Kaletra deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.
Fostamatinib	Aumento dell'esposizione al metabolita di fostamatinib R406.	La co-somministrazione di fostamatinib con Kaletra può aumentare l'esposizione al metabolita di fostamatinib R406, causando eventi avversi dose-correlati quali epatotossicità, neutropenia, ipertensione o diarrea. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di fostamatinib per le raccomandazioni sulla riduzione della dose nel caso in cui si verificano tali eventi.
Ibrutinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di ibrutinib e Kaletra può aumentare l'esposizione ad ibrutinib che può aumentare il rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Kaletra deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.
Neratinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	L'uso concomitante di neratinib con Kaletra è controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatossicità (vedere paragrafo 4.3).
Venetoclax	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale

		<p>all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax).</p> <p>Per i pazienti che hanno completato la fase di titolazione verso l'alto della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio). I pazienti devono essere attentamente controllati per i sintomi correlati alle tossicità di venetoclax.</p>
<i>Anticoagulanti</i>		
Warfarin	<p>Warfarin: Le concentrazioni possono essere influenzate quando è co-somministrato con lopinavir/ritonavir a causa dell'induzione del CYP2C9.</p>	Si raccomanda monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg due volte al giorno)	<p>Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C_{max}: ↑ 55% A causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.</p>	La co-somministrazione di rivaroxaban e Kaletra può aumentare l'esposizione al rivaroxaban che può determinare un incremento del rischio di sanguinamento. L'uso di rivaroxaban non è raccomandato in pazienti che stanno ricevendo un trattamento concomitante con Kaletra (vedere paragrafo 4.4).
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di vorapaxar con Kaletra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di vorapaxar).
<i>Antiepilettici</i>		
Fenitoina	<p>Fenitoina: Le concentrazioni allo stato stazionario sono moderatamente diminuite a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19 da parte di lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di fenitoina con Kaletra. I livelli di fenitoina devono essere monitorati quando viene co-somministrata con Kaletra.</p>

	<p>Lopinavir: Le concentrazioni sono diminuite a causa dell'induzione del CYP3A da parte della fenitoina.</p>	<p>Quando co-somministrato con fenitoina, può essere considerato un aumento della dose di Kaletra. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con fenitoina.</p>
<p>Carbamazepina e fenobarbitale</p>	<p>Carbamazepina: Le concentrazioni sieriche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Le concentrazioni possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A da parte della carbamazepina e del fenobarbitale.</p>	<p>Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di carbamazepina o fenobarbitale con Kaletra.</p> <p>I livelli di carbamazepina e fenobarbitale devono essere monitorati quando vengono co-somministrati con Kaletra.</p> <p>Quando co-somministrato con carbamazepina o fenobarbitale può essere considerato un aumento della dose di Kaletra.</p> <p>L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica. Kaletra non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con carbamazepina e fenobarbitale.</p>
<p>Lamotrigina e Valproato</p>	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>A causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>I pazienti devono essere strettamente monitorati per una diminuzione dell'effetto VPA quando Kaletra e l'acido valproico o valproato sono co-somministrati.</p> <p><u>Pazienti che iniziano o interrompono Kaletra mentre stanno assumendo una dose di mantenimento di lamotrigina:</u> è possibile che sia necessario aumentare la dose di lamotrigina se Kaletra viene aggiunto o diminuirla se Kaletra è interrotto; di conseguenza deve essere effettuato il monitoraggio plasmatico di lamotrigina, in particolar modo prima e durante le 2 settimane successive all'inizio o all'interruzione di Kaletra in modo da valutare se è necessario un aggiustamento della dose di lamotrigina.</p> <p><u>Pazienti che stanno assumendo Kaletra ed iniziano il trattamento con lamotrigina:</u> non è necessario alcun aggiustamento</p>

		dell'incremento progressivo raccomandato della dose di lamotrigina.
<i>Antidepressivi e Ansiolitici</i>		
Trazodone dose singola (ritonavir, 200 mg BID)	Trazodone: AUC: ↑ 2,4 volte Eventi avversi quali nausea, capogiri, ipotensione e sincope sono stati osservati in seguito alla co-somministrazione di trazodone e ritonavir.	Non è noto se la combinazione di Kaletra determini un simile incremento nell'esposizione al trazodone. La combinazione deve essere usata con cautela e deve essere considerata la dose più bassa di trazodone.
<i>Antifungini</i>		
Ketoconazolo e itraconazolo	Le concentrazioni sieriche di ketoconazolo e itraconazolo possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dosi elevate di ketoconazolo e itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate.
Voriconazolo	Voriconazolo: Le concentrazioni possono diminuire.	La co-somministrazione di voriconazolo e una bassa dose di ritonavir (100 mg BID) così come contenuto in Kaletra deve essere evitata a meno che la valutazione del rapporto beneficio/rischio nel paziente giustifichi l'utilizzo del voriconazolo.
<i>Agenti anti gotta:</i>		
Colchicina dose singola (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Colchicina: AUC: ↑ 3 volte C _{max} : ↑ 1,8 volte A causa dell'inibizione della P-gp e/o del CYP3A4 da parte di ritonavir.	La somministrazione di Kaletra con colchicina in pazienti con compromissione renale e/o epatica è controindicata a causa di reazioni avverse serie e/o potenzialmente fatali correlate alla colchicina come l'aumento della tossicità neuromuscolare (inclusa rhabdmiolisi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda una riduzione della dose di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con regolare funzionalità renale o epatica nel caso sia richiesto il trattamento con Kaletra. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto della colchicina.
<i>Antistaminici</i>		
Astemizolo Terfenadina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e astemizolo e terfenadina è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi aritmie causate da questi agenti (vedere paragrafo 4.3).

<i>Antinfettivi</i>		
Acido fusidico	Acido fusidico: Le concentrazioni possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra con acido fusidico è controindicata nelle indicazioni dermatologiche a causa dell'aumento del rischio di eventi avversi correlati all'acido fusidico, in particolare rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3). Quando utilizzato per le infezioni osteo articolari, laddove la co-somministrazione risulta inevitabile, è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio clinico per gli eventi avversi muscolari (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antimicobatterici</i>		
Bedaquilina (dose singola) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose multipla)	Bedaquilina AUC: ↑ 22% Cmax: ↔ Un effetto più pronunciato sulle esposizioni plasmatiche alla bedaquilina può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir. Inibizione del CYP3A4 probabilmente dovuta a lopinavir/ritonavir.	A causa del rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina, la combinazione della bedaquilina e Kaletra deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con Kaletra deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (metabolita attivo di delamanid): AUC: ↑ 30% Un effetto più pronunciato sull'esposizione a DM-6705 può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.	A causa del rischio di prolungamento del QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con Kaletra è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).

Rifabutina 150 mg QD	Rifabutina (medicinale precursore e metabolita attivo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7 volte C _{max} : ↑ 3,5 volte	Quando somministrata con Kaletra la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte alla settimana in giorni prestabiliti (per esempio Lunedì-Mercoledì-Venerdì). A causa di un previsto aumento nella esposizione alla rifabutina è opportuno un controllo maggiore delle reazioni avverse correlate alla rifabutina, ivi compresa la neutropenia e l'uveite. Una ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina a 150 mg due volte a settimana in giorni stabiliti è raccomandata per i pazienti nei quali la dose da 150 mg 3 volte a settimana non è tollerata. Va tenuto presente che il dosaggio due volte a settimana di 150 mg potrebbe non garantire una esposizione ottimale alla rifabutina portando così ad un rischio di resistenza alle rifamicine e ad un fallimento terapeutico. Nessun aggiustamento della dose è necessario per Kaletra.
----------------------	--	--

Rifampicina	Lopinavir: Possono essere osservate grandi diminuzioni nelle concentrazioni di lopinavir a causa dell'induzione del CYP3A da parte della rifampicina.	La co-somministrazione di Kaletra con rifampicina non è raccomandata poiché la diminuzione delle concentrazioni di lopinavir può significativamente diminuire l'effetto terapeutico del lopinavir. Un aggiustamento della dose di Kaletra a 400 mg/400 mg (cioè Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg) due volte al giorno ha permesso di compensare l'effetto induttore della rifampicina sul CYP3A4. Comunque, tale aggiustamento di dose potrebbe essere associato all'aumento del rapporto ALT/AST e all'aumento dei disturbi gastrointestinali. Pertanto, questa co-somministrazione deve essere evitata a meno che non venga giudicata strettamente necessaria. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, la dose di Kaletra aumentata a 400 mg/400 mg due volte al giorno può essere somministrata con rifampicina sotto stretto monitoraggio terapeutico e della sicurezza. La dose di Kaletra deve essere aumentata solo dopo che sia stata intrapresa la terapia con rifampicina (vedere paragrafo 4.4)
<i>Antipsicotici</i>		
Lurasidone	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di lurasidone dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Pimozide	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di pimozide dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e pimozide è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi anomalie ematologiche o altri eventi avversi gravi dovuti a questo agente (vedere paragrafo 4.3).

Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di quetiapina dovrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Kaletra e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità correlata alla quetiapina.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam per via orale: AUC: ↑ 13 volte Midazolam per via parenterale: AUC: ↑ 4 volte a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir	Kaletra non deve essere somministrato con midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna prestare attenzione alla co-somministrazione di Kaletra e midazolam per via parenterale. Se Kaletra è co-somministrato con midazolam per via parenterale, ciò deve essere effettuato in un'unità di terapia intensiva (UTI) o analogo reparto che garantisca uno stretto monitoraggio clinico ed un appropriato trattamento medico nel caso di depressione dell'attività respiratoria e/o prolungata sedazione. Deve essere considerato un aggiustamento della dose di midazolam specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam.
<i>Agonisti dell'adrenorecettore Beta₂ (a lunga durata)</i>		
Salmeterolo	Salmeterolo: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni dovrebbero aumentare.	La combinazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, incluso prolungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale. Di conseguenza, la co-somministrazione di Kaletra con salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<i>Calcio antagonisti</i>		
Felodipina, nifedipina, e nicardipina	Felodipina, nifedipina, nicardipina: Le concentrazioni possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli effetti avversi quando questi medicinali vengono co-somministrati con Kaletra
<i>Corticosteroidi</i>		
Desametasone	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte a causa dell'induzione del CYP3A da parte del desametasone.	Il monitoraggio clinico dell'efficacia antivirale è raccomandato quando questi medicinali sono co-somministrati con Kaletra.

<p>Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, iniettabile o intranasale</p>	<p>Fluticasone propionato, 50 microgrammi per via intranasale 4 volte al giorno: Concentrazioni nel plasma ↑ Livelli di cortisolo ↓ 86%</p>	<p>Gli effetti maggiori possono manifestarsi quando il fluticasone propionato è inalato. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi comprendenti la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica sono stati osservati in pazienti trattati con ritonavir e con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o per via intranasale; ciò potrebbe anche verificarsi con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via del P450 3A per esempio budesonide e triamcinolone. Conseguentemente, la co-somministrazione di Kaletra e questi glucocorticoidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio del trattamento superi il rischio degli effetti sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della dose dei glucocorticoidi deve essere presa in considerazione con l'attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici così come il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (per esempio beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi la riduzione di dose progressiva può essere effettuata attraverso un periodo più lungo.</p>
<p><i>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13 volte A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir</p>	<p>L'uso di avanafil con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3)</p>

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	<u>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa:</u> la co-somministrazione di Kaletra con sildenafil è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di Kaletra con tadalafil non è raccomandata.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	<u>Per la disfunzione erettile:</u> Deve essere prestata particolare cautela quando viene prescritto sildenafil o tadalafil in pazienti trattati con Kaletra incrementando il monitoraggio nei confronti di eventi avversi quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.4). Quando co-somministrate con Kaletra, le dosi di sildenafil non devono superare i 25 mg nelle 48 ore e le dosi di tadalafil non devono superare i 10 mg nelle 72 ore.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	L'uso di vardenafil con Kaletra è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<i>Alcaloidi dell'ergotamina</i>		
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e alcaloidi dell'ergotamina è controindicata poichè può portare a tossicità acuta da ergotamina, compresi vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.3)
<i>Medicinali per la motilità gastrointestinale</i>		
Cisapride	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Kaletra e cisapride è controindicata poichè può aumentare il rischio di gravi aritmie dovute a questo agente (vedere paragrafo 4.3)

<i>Antivirali ad azione diretta contro HCV</i>		
<p>Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 volte C_{max}: ↑ 1,87 volte C₂₄: ↑ 3,58 volte</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 volte C_{max}: ↑ 6,31 volte C₂₄: ↑ 20,70 volte</p> <p>(combinazioni di meccanismi compreso l'inibizione del CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>La co-somministrazione di elbasvir/grazoprevir con Kaletra è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di lopinavir/ritonavir.</p>	<p>La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Kaletra non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 volte C_{max}: ↑ 2,04 volte C_{trough}: ↑ 2,36 volte</p> <p>(inibizione del CYP3A/trasportatori di efflusso)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>La co-somministrazione è controindicata.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD è stato somministrato anche con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir. L'effetto sui farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) e su lopinavir è stato simile a quello osservato quando è stato somministrato lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 volte C_{max}: ↑ 4,76 volte C_{trough}: ↑ 12,33 volte</p> <p>(inibizione del CYP3A/trasportatori di efflusso)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B1/3 da parte di lopinavir/ritonavir. Tuttavia, solo l'aumento dell'esposizione a voxilaprevir è considerato clinicamente rilevante.	La co-somministrazione di Kaletra e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata.
<i>Inibitori della proteasi dell'HCV</i>		
Simeprevir 200 mg al giorno (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 volte C _{max} : ↑ 4,7 volte C _{min} : ↑ 14,4 volte	La co-somministrazione di Kaletra e Simeprevir non è raccomandata.
<i>Prodotti a base di erbe</i>		
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte dall'induzione del CYP3A da parte della preparazione a base di Erba di San Giovanni.	Le preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni non devono essere combinate con lopinavir e ritonavir. Se un paziente sta già prendendo Erba di San Giovanni, è necessario interrompere l'assunzione dell'Erba di San Giovanni e se possibile controllare i livelli virali. I livelli di lopinavir e ritonavir possono aumentare se si interrompe l'assunzione dell'Erba di San Giovanni. Può essere necessario aggiustare la dose di Kaletra. Gli effetti indotti possono persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3). Dunque, Kaletra può essere assunto nuovamente in modo sicuro 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con Erba di San Giovanni.
<i>Immunosoppressori</i>		
Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), e tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Un monitoraggio più frequente della concentrazione terapeutica è raccomandato fino a quando i livelli plasmatici di questi medicinali non siano stati ristabiliti.

<i>Agenti ipolipidizzanti</i>		
Lovastatina e simvastatina	Lovastatina, simvastatina: concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dal momento che l'aumento delle concentrazioni di inibitori della HMG-CoA riduttasi può causare miopatia, compresa rhabdomiolisi, la combinazione di questi medicinali con Kaletra è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Farmaci che modificano il profilo lipidico</i>		
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano la concentrazione di lomitapide, causando un forte aumento dell'esposizione pari a circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A causata da lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di lomitapide aumentano.	L'uso concomitante di Kaletra con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 volte C _{max} : ↑ 4,7 volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La combinazione di Kaletra con atorvastatina non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 volte C _{max} : ↑ 5 volte Sebbene rosuvastatina sia poco metabolizzata dal CYP3A4, è stato osservato un incremento della sua concentrazione plasmatica. Il meccanismo di questa interazione può essere dovuto ad un'inibizione delle proteine di trasporto.	Deve essere prestata attenzione e devono essere prese in considerazione dosi ridotte quando Kaletra è co-somministrato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
Fluvastatina o pravastatina	Fluvastatina, pravastatina: Non è attesa alcuna interazione clinica rilevante. Pravastatina non è metabolizzata dal CYP450. Fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.	Se è indicato un trattamento con un inibitore dell'HMG-CoA reduttasi, si raccomanda fluvastatina o pravastatina.
<i>Oppioidi</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.

Metadone	Metadone: ↓	È raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di metadone.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinilestradiolo	Etinilestradiolo: ↓	In caso di co-somministrazione di Kaletra con contraccettivi contenenti etinilestradiolo (qualunque sia la formulazione contraccettiva p. es. orale o cerotto), devono essere utilizzati metodi aggiuntivi di contraccezione.
<i>Medicinali per la disassuefazione dall'abitudine al fumo</i>		
Bupropione	Bupropione e il suo metabolita attivo, idrossibupropione: AUC e C _{max} ↓ ~50% Questo effetto può essere dovuto all'induzione del metabolismo del bupropione.	Se la co-somministrazione di Kaletra con bupropione è giudicata inevitabile, questo deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio clinico per l'efficacia del bupropione, senza eccedere la dose raccomandata, nonostante l'induzione osservata.
<i>Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo</i>		
Levotiroxina	Sono stati segnalati casi successivi all'immissione in commercio indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina.	Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di lopinavir/ritonavir.
<i>Agenti vasodilatatori</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: le concentrazioni plasmatiche di lopinavir/ritonavir possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A4 da parte del bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5 volte C _{max} : ↑ 6 volte Inizialmente, bosentan C _{min} : ↑ approssimativamente di 48 volte a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di Kaletra con bosentan. Quando Kaletra è co-somministrato con bosentan, l'efficacia della terapia HIV deve essere monitorata e i pazienti devono essere strettamente osservati per la tossicità del bosentan, specialmente durante la prima settimana di co-somministrazione.
Riociguat	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di riociguat con Kaletra non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di riociguat).
<i>Altri prodotti medicinali</i>		
In base ai profili metabolici conosciuti, non si attendono interazioni clinicamente significative tra Kaletra e dapstone, trimetoprim/sulfametossazolo, azitromicina o fluconazolo.		

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, devono essere presi in considerazione i dati sugli animali come anche l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

Lopinavir/ritonavir è stato valutato in oltre 3000 donne durante la gravidanza, includendone oltre 1000 durante il primo trimestre.

Nel corso della sorveglianza successiva all'immissione in commercio attraverso l'Antiretroviral Pregnancy Register, istituito dal Gennaio 1989, non è stato riportato un aumento del rischio di difetti alla nascita associati a Kaletra tra le oltre 1000 donne esposte durante il primo trimestre. La prevalenza di difetti alla nascita dopo esposizione a lopinavir ad ogni trimestre è paragonabile alla prevalenza osservata nella popolazione generale. Non è stato osservato alcun esempio di difetto alla nascita indicativo di una eziologia comune. Studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati menzionati, il rischio di malformazione negli uomini è improbabile. Lopinavir può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

Allattamento

Studi sui ratti rivelano che il lopinavir è escreto nel latte. Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno. Come regola generale, per evitare la trasmissione dell'HIV si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso.

Fertilità

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Non sono disponibili dati sull'effetto di lopinavir/ritonavir sulla fertilità sull'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti del medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Kaletra è stata riportata nausea (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Kaletra è stata valutata su oltre 2600 pazienti in studi clinici di fase II-IV, di questi più di 700 hanno assunto una dose di 800/200 mg (6 capsule o 4 compresse) una volta al giorno. Insieme agli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTIs), in alcuni studi Kaletra è stato usato in associazione con efavirenz o nevirapina.

Le più comuni reazioni avverse associate alla terapia con Kaletra durante gli studi clinici sono state diarrea, nausea, vomito, ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia. Il rischio di diarrea può essere maggiore con il dosaggio di Kaletra una volta al giorno. Diarrea, nausea e vomito possono presentarsi all'inizio del trattamento mentre l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia possono presentarsi in seguito. Eventi avversi emergenti dal trattamento hanno portato alla prematura interruzione dello studio per il 7% dei soggetti dagli studi di fase II-IV.

È importante notare che sono stati riportati alcuni casi di pancreatite in pazienti in terapia con Kaletra, inclusi coloro che hanno sviluppato ipertrigliceridemia. Sono stati riportati inoltre rari casi di aumento dell'intervallo PR durante la terapia con Kaletra (vedere paragrafo 4.4).

b. Tabella delle reazioni avverse

Reazioni avverse dagli studi clinici e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio in pazienti adulti e pediatrici:

I seguenti eventi sono stati identificati come reazioni avverse. La categoria di frequenza include tutti gli eventi riportati di grado da moderato a grave, a prescindere dalla valutazione della causalità individuale. Le reazioni avverse sono riportate per tipologia di organo. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti Indesiderati verificatisi in pazienti adulti durante studi clinici e successivi all'immissione in commercio		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
	Comune	Infezione delle basse vie aeree, infezioni della cute incluse cellulite, follicolite e foruncolosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia,
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria e angioedema
	Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
Patologie endocrine	Non comune	Ipogonadismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disturbi del metabolismo del glucosio inclusi diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito
	Non comune	Aumento di peso, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
	Non comune	Sogni anormali, diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea (inclusa emicrania), neuropatia (inclusa neuropatia periferica), vertigini, insonnia
	Non comune	Accidente cerebrovascolare, convulsioni, disgeusia, ageusia, tremore
Patologie dell'occhio	Non comune	Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Aterosclerosi come infarto del miocardio, blocco atrioventricolare, incompetenza della valvola tricuspidale
Patologie vascolari	Comune	Iperensione
	Non comune	Trombosi venosa profonda,

Effetti Indesiderati verificatisi in pazienti adulti durante studi clinici e successivi all'immisione in commercio		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea
	Comune	Pancreatite ¹ , vomito, malattia da reflusso gastroesofageo, gastroenterite e colite, dolore addominale (superiore e inferiore), distensione addominale, dispepsia, emorroidi, flatulenza
	Non comune	Emorragia gastrointestinale inclusa ulcera gastrointestinale, duodenite, gastrite ed emorragia rettale, stomatite e ulcere orali, incontinenza fecale, costipazione, bocca secca
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite incluso incremento delle AST, ALT e GGT
	Non comune	Ittero, steatosi epatica, epatomegalia, colangite, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea incluso eruzione maculo-papulosa, dermatite/eruzione cutanea incluso eczema e dermatite seborroica, sudorazioni notturne, prurito
	Non comune	Alopecia, capillarite, vasculite
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, dolore muscoloscheletrico inclusi artralgia e dolore dorsale, patologie muscolari come debolezza e spasmi
	Non comune	Rabdomiolisi, osteonecrosi
Patologie renali e urinarie	Non comune	Diminuzione della clearance della creatinina, nefrite, ematuria
	Non nota	Nefrolitiasi
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile, disturbi mestruali, amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza inclusa astenia

¹ Vedere paragrafo 4.4: pancreatite e lipidi

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

È stata riportata Sindrome di Cushing in pazienti che assumevano ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o intranasale; ciò può anche avvenire con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A es. budesonide (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Aumento della creatin fosfochinasi (CPK), mialgia, miosite, e raramente rabdomiolisi, sono state riportate con gli inibitori della proteasi, in particolare in combinazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della CART, può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV avanzata o esposti per lungo tempo a CART. La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

d. Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, la natura del profilo di sicurezza è simile a quella osservata negli adulti (vedere tabella di cui al punto b).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi, l'esperienza di sovradosaggio acuto con Kaletra nell'uomo è limitata.

Le reazioni avverse di rilevanza clinica osservate nei cani comprendono la salivazione, l'emese e la diarrea/alterazioni fecali.

I segni di tossicità osservati nei topi, nei ratti e nei cani comprendono ridotta attività, atassia, cachessia, disidratazione e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da Kaletra. Il trattamento del sovradosaggio con Kaletra consiste in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con emese o lavanda gastrica. Anche la somministrazione di carbone attivo può essere utilizzata quale ausilio per rimuovere il farmaco non assorbito. Poiché Kaletra è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento delle infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR10

Meccanismo d'azione

Il lopinavir determina l'azione antivirale di Kaletra. Il lopinavir è un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e HIV-2. L'inibizione della proteasi dell'HIV previene il clivaggio della poliproteina *gag-pol*, con conseguente produzione di un virus immaturo, non infettivo.

Effetti sull'elettrocardiogramma

L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato, crossover, controllato verso placebo e medicinale attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) condotto su 39 adulti sani, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco di 12 ore al Giorno 3. Le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo sono risultate pari a 3,6 (6,3) e 13,1(15,8) per il dosaggio di LPV/r 400/100 mg due volte al giorno e quello sovraterapeutico di 800/200 mg due volte al giorno, rispettivamente. L'induzione del prolungamento dell'intervallo QRS da 6 ms a 9,5 ms con un alto dosaggio lopinavir/ritonavir (800/200 mg due volte al giorno) contribuisce al prolungamento QT. Al Giorno 3 i due regimi hanno determinato una esposizione più elevata di circa 1,5 e 3 volte rispetto a quella osservata allo stato stazionario con la dose raccomandata di LPV/r, una volta al giorno o due volte al giorno. Nessun soggetto ha presentato un incremento del QTcF di ≥ 60 ms rispetto al valore al basale o un intervallo QTcF superiore alla soglia considerata potenzialmente significativa da un punto di vista clinico di 500 ms.

Nello stesso studio al Giorno 3 è stato osservato anche un modesto prolungamento dell'intervallo PR nei soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir. Le variazioni medie rispetto al basale dell'intervallo PR variavano nell'intervallo di 12 h post-dose, da 11,6 ms a 24,4 ms. La misurazione più elevata dell'intervallo PR è stata di 286 ms e non si è accompagnata all'osservazione di blocco cardiaco di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

Attività antivirale *in vitro*

L'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro ceppi di HIV clinici e di laboratorio è stata testata rispettivamente in una linea cellulare linfoblastica con infezione acuta e in linfociti periferici. In assenza di siero umano, la IC₅₀ media di lopinavir contro cinque ceppi di laboratorio differenti di HIV-1 è stata di 19 nM. In assenza e presenza del 50% di siero umano, la IC₅₀ media di lopinavir contro l'HIV-1_{IIB} nelle cellule MT4 è stata rispettivamente di 17 nM e 102 nM. In assenza di siero umano, la IC₅₀ media del lopinavir è di 6,5 nM contro isolati clinici di HIV-1.

Resistenza

*Selezione di resistenze *in vitro**

Sono stati selezionati isolati di HIV-1 con sensibilità ridotta al lopinavir *in vitro*. HIV-1 è stato posto *in vitro* con il lopinavir da solo e con il lopinavir più ritonavir a concentrazioni che rappresentano il range delle concentrazioni plasmatiche osservate durante la terapia con Kaletra. L'analisi genotipica e fenotipica di virus selezionati in questi passaggi, suggerisce che la presenza del ritonavir, a questi livelli di concentrazione non influisce in maniera misurabile sulla selezione dei virus resistenti al lopinavir. In conclusione, la caratterizzazione *in vitro* della resistenza crociata fenotipica tra lopinavir e altri inibitori della proteasi, suggerisce una riduzione della sensibilità al lopinavir strettamente correlata con la diminuzione della sensibilità al ritonavir e all'indinavir, ma non strettamente correlata a una diminuzione della sensibilità all'amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

Analisi della resistenza nei pazienti che non sono mai stati sottoposti a terapia con medicinali antiretrovirali (naïve)

In studi clinici con un limitato numero di isolati analizzati, la selezione di resistenza al lopinavir non è stata osservata in pazienti naïve senza resistenza significativa all'inibitore della proteasi al basale. Vedere inoltre la descrizione dettagliata degli studi clinici.

Analisi della resistenza nei pazienti già trattati con inibitori della proteasi

La selezione della resistenza a lopinavir nei pazienti che avevano fallito una precedente terapia con inibitore della proteasi è stata caratterizzata mediante analisi longitudinale degli isolati provenienti da 19 soggetti già trattati con inibitori della proteasi in 2 studi di Fase II e Fase III che avevano presentato soppressione virologica incompleta o rebound virale dopo iniziale risposta a Kaletra e che hanno dimostrato *in vitro* una resistenza incrementale tra il basale ed il rebound (definita come emergenza di nuove mutazioni o cambiamento di 2 volte della sensibilità fenotipica a lopinavir). La resistenza incrementale è risultata più comune nei soggetti i cui isolati al basale presentavano numerose mutazioni associate agli inibitori della proteasi, ma presentavano una sensibilità a lopinavir ridotta < 40 volte rispetto al basale. Le mutazioni V82A, I54V e M46I sono comparse più frequentemente. Sono state anche osservate le mutazioni L33F, I50V e V32I associate alla I47V/A. I 19 isolati hanno dimostrato un aumento dell' IC_{50} pari a 4,3 volte rispetto agli isolati al basale (da 6,2 volte a 43 volte, rispetto al virus *wild-type*).

Correlazioni genotipiche della ridotta sensibilità fenotipica al lopinavir in virus selezionati da altri inibitori della proteasi. È stata valutata l'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro 112 isolati clinici in pazienti sottoposti senza successo alla terapia con uno o più inibitori della proteasi. In questo quadro, le mutazioni nella proteasi dell'HIV che seguono, sono state associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. La EC_{50} mediana del lopinavir contro isolati con mutazioni 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 e 8 - 10 nelle posizioni di aminoacidi sopra riportate è stata rispettivamente di 0,8; 2,7; 13,5 e 44,0 volte più alta rispetto alla EC_{50} contro il tipo selvaggio di HIV. I 16 virus che hanno mostrato un cambiamento > 20 volte nella sensibilità al medicinale contenevano le mutazioni alle posizioni 10, 54, 63 più 82 e/o 84. Inoltre, questi contenevano un valore mediano di 3 mutazioni nelle posizioni di aminoacidi 20, 24, 46, 53, 71 e 90. In aggiunta alle mutazioni sopra descritte, sono state osservate le mutazioni V32I e I47A in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi e in terapia con Kaletra e le mutazioni I47A e L76V in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti in terapia con Kaletra.

Le conclusioni in merito alla rilevanza di particolari mutazioni o pattern mutazionali sono soggette a modifiche in base a dati aggiuntivi, e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

Attività antivirale di Kaletra in pazienti che hanno fallito la terapia con inibitori della proteasi

La rilevanza clinica della ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro* è stata valutata in 56 pazienti attraverso la risposta virologica alla terapia con Kaletra, rispetto al genotipo e al fenotipo virale del basale. I 56 pazienti erano stati trattati senza successo con una terapia a base di inibitori multipli della proteasi. La EC_{50} del lopinavir contro 56 isolati basali era da 0,6 a 96 volte più alta rispetto all' EC_{50} contro il tipo selvaggio del virus HIV. Dopo 48 settimane di trattamento con Kaletra, efavirenz e NRTIs, un valore plasmatico di HIV RNA \leq 400 copie/ml è stato osservato nel 93% (25/27), nel 73% (11/15) e nel 25% (2/8) dei pazienti con sensibilità ridotta al lopinavir al basale rispettivamente < 10 volte, tra 10 e 40 volte e > 40 volte. Inoltre, la risposta virologica è stata osservata nel 91% (21/23), nel 71% (15/21) e nel 33% (2/6) dei pazienti con mutazioni 0 - 5, 6 - 7 e 8 - 10 fra le mutazioni sopra descritte della proteasi dell'HIV associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*.

Poiché questi pazienti non sono stati precedentemente esposti né a Kaletra né a efavirenz, parte del risultato può essere attribuito all'attività antivirale di efavirenz, in particolar modo nei pazienti portatori di virus altamente resistenti al lopinavir. Lo studio non conteneva un braccio di controllo di pazienti che non assumevano Kaletra.

Resistenza crociata

Attività di altri inibitori della proteasi nei confronti di isolati virali che hanno sviluppato resistenza incrementale a lopinavir dopo terapia con Kaletra in soggetti che hanno utilizzato un trattamento con degli inibitori della proteasi:

La presenza di resistenza crociata ad altri inibitori della proteasi è stata analizzata in 18 isolati al rebound che hanno mostrato evoluzione di resistenza a lopinavir nel corso di 3 studi di Fase II ed uno studio di Fase III su Kaletra condotti su pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi. Il valore mediano della IC₅₀ di lopinavir per questi 18 isolati al basale e al rebound è stato, rispettivamente, di 6,9 e 63 volte, rispetto al virus di tipo selvaggio. In generale, gli isolati di rebound hanno mantenuto (se con resistenza crociata al basale) o hanno sviluppato una resistenza crociata significativa a indinavir, saquinavir e atazanavir. Una modesta riduzione dell'attività di amprenavir è stata evidenziata con un incremento mediano della IC₅₀ da 3,7 a 8 volte negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente. Gli isolati hanno mantenuto la sensibilità a tipranavir con un incremento mediano della IC₅₀ negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente, di 1,9- e 1,8- volte rispetto al virus di tipo selvaggio. Si suggerisce di far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Aptivus per ulteriori informazioni sull'utilizzo di tipranavir, compresi i predittori genotipici di risposta, per il trattamento dell'infezione da HIV-1 resistente a lopinavir.

Risultati clinici

Gli effetti di Kaletra (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui marker biologici, quali la conta dei linfociti T CD4+ e i livelli di HIV RNA, sono stati valutati in studi controllati su Kaletra della durata da 48 a 360 settimane.

Uso negli adulti

Pazienti senza una precedente terapia antiretrovirale

Lo studio M98-863 è stato uno studio randomizzato in doppio cieco su 653 pazienti naïve al trattamento antiretrovirale con Kaletra (400/100 mg due volte al giorno) comparato con nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) più stavudina e lamivudina. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era 259 cellule/mm³ (range: da 2 a 949 cellule/mm³) e la media al basale di HIV-1 RNA nel plasma era 4,9 log₁₀ copie/ml (range: da 2,6 a 6,8 log₁₀ copie/ml).

Tabella 1

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-863		
	Kaletra (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNA < 400 copie/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 copie/ml*†	67%	52%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	207	195

* analisi intent-to-treat dove i pazienti con valori mancanti sono stati considerati insuccessi virologici

† p<0,001

Centotredici pazienti trattati con nelfinavir e 74 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir avevano un RNA di HIV superiore a 400 copie/ml in corso di trattamento dalla Settimana 24 fino alla Settimana 96. Di questi, gli isolati provenienti da 96 pazienti trattati con nelfinavir e da 51 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir sono stati amplificati per l'esecuzione del test di resistenza. La resistenza a nelfinavir, definita come presenza della mutazione D30N o L90M nella proteasi, è stata osservata in 41/96 pazienti (43%). Resistenza a lopinavir, definita come presenza di qualsiasi mutazione primaria o mutazione nel sito attivo della proteasi (vedere sopra), è stata osservata in 0/51 pazienti (0%). L'assenza di resistenza a lopinavir è stata confermata dall'analisi fenotipica.

Lo studio M05-730 è stato uno studio randomizzato, in aperto e multicentrico nel quale è stato comparato il trattamento con Kaletra 800/200 mg una volta al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina verso Kaletra 400/100 mg due volte al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina, che ha coinvolto 664 pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antiretrovirale. Data l'interazione farmacocinetica tra Kaletra e tenofovir (vedere paragrafo 4.5), i risultati di questo studio potrebbero non essere rigorosamente estrapolati quando altri regimi terapeutici di base vengono utilizzati insieme a Kaletra. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere o Kaletra 800/200 mg una volta al giorno (n = 333) o Kaletra 400/100 mg due volte al giorno (n = 331). È stata eseguita un'ulteriore stratificazione 1:1 entro ogni gruppo (compresse rivestite con film versus capsule molli). Ai pazienti sono state somministrate o le compresse rivestite con film o le capsule molli per 8 settimane, dopo questo periodo tutti i pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse una volta al giorno o due volte al giorno per il resto dello studio. I pazienti sono stati trattati con emtricitabina 200 mg una volta al giorno e tenofovir DF 300 mg una volta al giorno (equivalenti a 245 mg di tenofovir disoproxil). La non inferiorità definita dal protocollo, relativa al dosaggio una volta al giorno rispetto al dosaggio due volte al giorno era dimostrata se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la differenza nella proporzione di pazienti che rispondevano (una volta al giorno meno due volte al giorno) escludeva il -12% alla Settimana 48. L'età media dei pazienti arruolati era 39 anni (range: da 19 a 71 anni); il 75% erano Caucasici, e il 78% erano maschi. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era 216 cellule/mm³ (range: da 20 a 775 cellule/mm³) e il valore plasmatico al basale di HIV-1 RNA era 5,0 log₁₀ copie/ml (range: da 1,7 a 7,0 log₁₀ copie/ml).

Tabella 2

Risposta virologica dei pazienti arruolati nello studio alla Settimana 48 e alla Settimana 96						
	Settimana 48			Settimana 96		
	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Differenza</u> <u>[IC 95%]</u>	<u>QD</u>	<u>BID</u>	<u>Differenza</u> <u>[IC 95%]</u>
NC = fallimento	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]
Dati osservati	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]
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	186	198		238	254	

Alla Settimana 96, erano disponibili i risultati del test di resistenza genotipica da 25 pazienti del gruppo QD e da 26 pazienti del gruppo BID che avevano una risposta virologica incompleta. Nel gruppo QD, nessun paziente mostrava resistenza al lopinavir, e nel gruppo BID, 1 paziente che presentava una significativa resistenza all'inibitore della proteasi al basale mostrava nello studio un'addizionale resistenza al lopinavir.

È stata inoltre osservata una prolungata risposta virologica al Kaletra (in associazione con gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa) in un piccolo studio di fase II (M97-720) della durata di 360 settimane. Inizialmente, sono stati trattati con Kaletra cento pazienti (comprendenti 51 pazienti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno e 49 pazienti trattati con la dose di 200/100 mg due volte al giorno o 400/200 mg due volte al giorno). Tra la 48^a e la 72^a Settimana, tutti i pazienti sono passati a Kaletra somministrato in aperto alla dose di 400/100 mg due volte al giorno. Trentanove pazienti (39%) hanno interrotto lo studio, incluse 16 (16%) interruzioni dovute ad eventi avversi, una delle quali è stata associata a decesso. 61 pazienti hanno completato lo studio (35 pazienti hanno ricevuto la dose raccomandata di 400/100 mg due volte al giorno per tutta la durata dello studio).

Tabella 3

Risultati alla Settimana 360: Studio M97-720	
	Kaletra (N = 100)
HIV RNA < 400 copie/ml	61%
HIV RNA < 50 copie/ml	59%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	501

Nelle 360 settimane di trattamento, l'analisi genotipica degli isolati virali è stata eseguita con successo in 19 dei 28 pazienti con valore confermato di HIV RNA superiore a 400 copie/ml e non ha evidenziato mutazioni primarie o al sito attivo della proteasi (aminoacidi alle posizioni 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84, 90) o resistenza fenotipica all'inibitore della proteasi.

Pazienti trattati con una precedente terapia antiretrovirale

M06-802 è stato uno studio randomizzato in aperto che ha confrontato la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale della somministrazione di lopinavir/ritonavir compresse una volta al giorno e due volte al giorno in 599 soggetti con carica virale rilevabile mentre ricevevano la loro attuale terapia antivirale. I pazienti non erano stati precedentemente trattati con lopinavir/ritonavir. Essi sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere o lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (n = 300) o lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno (n = 299). Ai pazienti sono stati somministrati almeno due inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa scelti dallo sperimentatore. La popolazione arruolata era moderatamente PI-experienced, con più della metà dei pazienti che non avevano mai ricevuto prima PI e circa l'80% dei pazienti che presentavano un ceppo virale con meno 3 mutazioni PI. L'età media dei pazienti arruolati era di 41 anni (range: da 21 a 73); il 51% era di origine caucasica e il 66% erano maschi. La conta media di linfociti T CD4+ basale era di 254 cellule/mm³ (range: 4-952 cellule/mm³) e la media plasmatica basale di RNA di HIV-1 era del 4,3 log₁₀ copie / ml (range: 1,7-6,6 log₁₀ copie/ml). Circa l'85% dei pazienti aveva una carica virale <100.000 copie/ml.

Tabella 4

Risposta virologica dei pazienti arruolati nello Studio 802 alla Settimana 48			
	QD	BID	Differenza [IC 95%]
NC = fallimento	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Dati osservati	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	135	122	

Alla Settimana 48, erano disponibili i risultati del test di resistenza genotipica da 75 pazienti del gruppo QD e da 75 pazienti del gruppo BID che avevano una risposta virologica incompleta. Nel gruppo QD, 6/75 pazienti (8%) mostravano nuove mutazioni primarie all'inibitore della proteasi (codoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) come per 12/77 pazienti (16%) del gruppo BID.

Popolazione pediatrica

Lo studio M98-940 è stato uno studio in aperto che ha valutato Kaletra, in una formulazione liquida, in 100 pazienti pediatrici naïve al trattamento antiretrovirale (44%) e già trattati (56%). Tutti i pazienti non erano mai stati trattati con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa.

I pazienti sono stati randomizzati alla dose di 230 mg di lopinavir/57,5 mg di ritonavir per m², oppure alla dose di 300 mg di lopinavir/75 mg di ritonavir per m².

I pazienti naïve sono stati inoltre trattati anche con inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa. I pazienti già trattati hanno ricevuto dosi di nevirapina insieme ad un massimo di due inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

La sicurezza, l'efficacia e i profili farmacocinetici dei due schemi terapeutici sono stati valutati dopo 3 settimane di terapia, in ciascun paziente. Successivamente, tutti i pazienti hanno continuato il trattamento alla dose di 300/75 mg per m². I pazienti avevano un'età media di 5 anni, (range: da 6 mesi a 12 anni) con 14 pazienti di età inferiore a 2 anni e 6 pazienti di età di un anno o meno. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era di 838 cellule/mm³ e il valore plasmatico medio al basale di RNA dell'HIV-1 era di 4,7 log₁₀ copie/ml.

Tabella 5

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-940		
	Naïve agli antiretrovirali (N = 44)	Con esperienza antiretrovirale (N = 56)
HIV RNA < 400 copie/ml	84%	75%
Incremento medio della conta delle cellule T CD4+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 è uno studio prospettico multicentrico, randomizzato, in aperto che ha valutato il profilo farmacocinetico, l'efficacia e la sicurezza di lopinavir/ritonavir compresse 100 mg/25 mg somministrate due volte al giorno rispetto alla mono-somministrazione giornaliera dosate in base al peso come parte della CART in bambini infettati con HIV-1 (n = 173) e virologicamente soppressi. I bambini erano eleggibili se di età <18 anni, di peso ≥ 15 kg, in trattamento con CART che includeva lopinavir/ritonavir, con acido ribonucleico (RNA) di HIV-1 in concentrazione <50 copie/ml da almeno 24 settimane ed in grado di deglutire le compresse. Alla Settimana 48, l'efficacia e la sicurezza della somministrazione delle compresse di lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg due volte al giorno nella popolazione pediatrica (n = 87), era coerente con l'efficacia e la sicurezza osservata in precedenti studi condotti in adulti e bambini usando lopinavir/ritonavir due volte al giorno. La percentuale di pazienti con rebound virale confermato >50 copie/ml durante 48 settimane di follow-up era più elevata nei pazienti pediatrici che avevano ricevuto le compresse di lopinavir/ritonavir una volta al giorno (12%) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la dose due volte al giorno (8%, p = 0,19), principalmente a causa di una più bassa aderenza nel gruppo di monosomministrazione giornaliera. I dati di efficacia a favore del regime di somministrazione due volte al giorno sono rinforzati da differenze nei parametri farmacocinetici che favoriscono significativamente il regime da due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche del lopinavir somministrato in associazione con il ritonavir sono state studiate in volontari sani adulti e in pazienti affetti da HIV; non sono state rilevate differenze sostanziali fra i due gruppi. Il lopinavir è, in pratica, completamente metabolizzato dal CYP3A. Il ritonavir inibisce il metabolismo del lopinavir, aumentando di conseguenza i livelli plasmatici dello stesso.

Nei vari studi, la somministrazione di Kaletra alla dose di 400/100 mg due volte al giorno produce concentrazioni plasmatiche di lopinavir allo stato stazionario da 15 a 20 volte superiori rispetto a quelle del ritonavir in pazienti affetti da HIV. I livelli plasmatici del ritonavir sono più bassi del 7% rispetto a quelli ottenuti dopo una dose di 600 mg di ritonavir due volte al giorno.

L'EC₅₀ antivirale del lopinavir *in vitro* è di circa 10 volte inferiore rispetto a quella del ritonavir. Di conseguenza, l'attività antivirale di Kaletra è da attribuire al lopinavir.

Assorbimento

Dosi multiple di 400/100 mg di Kaletra due volte al giorno per 2 settimane e senza restrizioni alimentari hanno prodotto valori medi di concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di lopinavir (\pm DS) pari a 12,3 μ g/ml (\pm 5,4), dopo circa 4 ore dalla somministrazione. La concentrazione media di valle allo stato stazionario prima della dose del mattino è stata di 8,1 μ g/ml (\pm 5,7). L'AUC del lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 113,2 μ g•h/ml (\pm 60,5). Nell'uomo non è stata stabilita la biodisponibilità assoluta del lopinavir in associazione fissa con il ritonavir.

Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Non si sono osservate variazioni significative di C_{max} e di AUC_{inf} in caso di somministrazione di una dose singola di 400/100 mg di Kaletra compresse in associazione ai pasti (ad elevato contenuto lipidico, 872 kcal, di cui il 56% derivato da lipidi) rispetto all'assunzione della stessa dose di medicinale a digiuno. Pertanto, Kaletra compresse può essere assunto sia in associazione ai pasti che a digiuno. Inoltre, Kaletra compresse ha mostrato rispetto a Kaletra capsule molli una minore variabilità farmacocinetica in qualsiasi condizione di associazione al cibo.

Distribuzione

Allo stato stazionario, circa il 98–99% di lopinavir è legato alle proteine sieriche. Il lopinavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG) sia all'albumina, tuttavia ha una maggiore affinità per la AAG. Allo stato stazionario, il legame proteico di lopinavir rimane costante nel range delle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di 400/100 mg di Kaletra due volte al giorno ed è simile fra volontari sani e pazienti HIV positivi.

Biotrasformazione

Gli esperimenti in vitro con microsomi epatici umani hanno indicato che il lopinavir subisce principalmente un metabolismo ossidativo. Lopinavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A. Il ritonavir è un potente inibitore del CYP3A per cui inibisce il metabolismo del lopinavir aumentando i livelli plasmatici del lopinavir stesso. Uno studio su esseri umani con ¹⁴C-lopinavir ha dimostrato che l'89% della radioattività plasmatica dopo una dose singola di Kaletra da 400/100 mg è dovuta al principio attivo progenitore. Nell'uomo sono stati identificati almeno 13 metaboliti ossidativi di lopinavir.

I due metaboliti epimerici (4-oxo e 4-idrossi) sono i maggiori metaboliti con attività antivirale, ma comprendono solo minuscole quantità di radioattività plasmatica. Il ritonavir ha dimostrato di indurre gli enzimi metabolici, il che determina un'induzione del proprio metabolismo e probabilmente un'induzione del metabolismo del lopinavir. Le concentrazioni pre-dose di lopinavir diminuiscono con il tempo durante la somministrazione di dosi multiple, stabilizzandosi dopo un periodo compreso fra 10 giorni e 2 settimane.

Eliminazione

Dopo la somministrazione di una dose da 400/100 mg di ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, circa il 10,4% ($\pm 2,3$) e il 82,6% ($\pm 2,5$) della dose somministrata di ¹⁴C-lopinavir può essere recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Circa il 2,2% e il 19,8% della dose somministrata di lopinavir immodificato è recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dopo la somministrazione di dosi multiple, una percentuale di lopinavir inferiore al 3% viene escreta immodificata nelle urine. L'emivita effettiva (dal valore di picco al valore minimo) di lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 5-6 ore, e la clearance orale apparente (CL/F) di lopinavir è tra 6 e 7 l/h.

Monosomministrazione giornaliera: la farmacocinetica di Kaletra somministrato una volta al giorno è stata valutata in pazienti affetti da HIV che non avevano ricevuto trattamento antiretrovirale. Kaletra 800/200 mg è stato somministrato in associazione a emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg come parte di un regime una volta al giorno. Il dosaggio multiplo di Kaletra 800/200 mg una volta al giorno per 2 settimane senza restrizioni dietetiche (n = 16) ha prodotto una media \pm DS del picco di concentrazione plasmatica di lopinavir (C_{max}) di $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, approssimativamente dopo 6 ore dalla somministrazione. La concentrazione di valle media allo stato stazionario prima della dose del mattino è risultata essere $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. Il valore medio della AUC di lopinavir nell'intervallo di dosi nelle 24 ore è stato $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Comparato al regime BID, il dosaggio una volta al giorno è associato ad una riduzione del valore C_{min}/C_{trough} approssimativamente del 50%.

Popolazioni speciali

Pediatrica

Ci sono dati limitati di farmacocinetica in bambini di età inferiore ai 2 anni. La farmacocinetica di Kaletra 100/25 mg compresse due volte al giorno dosato in base al peso senza nevirapina è stata studiata in un totale di 53 pazienti pediatrici. La media \pm deviazione standard dell'AUC allo stadio stazionario, la C_{max} , e la C_{12} di lopinavir erano rispettivamente di $112,5 \pm 37,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $12,4 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ e $5,71 \pm 2,99$ $\mu\text{g/ml}$.

La somministrazione due volte al giorno con dosaggio basato sul peso senza nevirapina ha prodotto concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a quelle ottenute in pazienti adulti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno senza nevirapina.

Sesso, razza ed età

La farmacocinetica di Kaletra non è stata studiata nei pazienti anziani. Non sono state osservate differenze farmacocinetiche dovute all'età o al sesso nei pazienti adulti. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche dovute alla razza.

Gravidanza e postparto

In uno studio di farmacocinetica in aperto, 12 donne in stato di gravidanza con infezione da HIV che erano a meno di 20 settimane di gravidanza e in CART, hanno ricevuto inizialmente lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (due compresse da 200/50 mg) due volte al giorno fino a 30 settimane di gravidanza. A 30 settimane di gravidanza, la dose è stata aumentata a 500/125 mg (due compresse da 200/50 mg più una compressa da 100/25 mg) due volte al giorno fino a due settimane dopo il parto. Le concentrazioni plasmatiche di lopinavir sono state misurate quattro volte ogni 12 ore durante il secondo trimestre (20-24 settimane di gravidanza), il terzo trimestre prima dell'aumento della dose (30 settimane di gravidanza), il terzo trimestre dopo l'aumento della dose (32 settimane di gravidanza), ed a 8 settimane dopo il parto. L'aumento della dose non ha comportato un significativo aumento della concentrazione plasmatica di lopinavir.

In un altro studio di farmacocinetica in aperto, 19 donne in stato di gravidanza affette da HIV hanno ricevuto lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno come parte della CART durante la gravidanza, da prima del concepimento. Una serie di campioni di sangue è stata prelevata pre-dose e ad intervalli nel corso di 12 ore nel 2° e 3° trimestre, alla nascita, e a 4-6 settimane dopo il parto (nelle donne che hanno continuato il trattamento postparto) per l'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di lopinavir totale e non legato.

I dati farmacocinetici delle donne in gravidanza affette da HIV-1 e che hanno ricevuto compresse da 400/100 mg di lopinavir/ritonavir due volte al giorno sono presentati nella Tabella 6 (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 6

Media (%CV) parametri farmacocinetici di lopinavir allo stato stazionario in donne in gravidanza affette da HIV			
Parametri farmacocinetici	Secondo trimestre n = 17*	Terzo trimestre n = 23	Postparto n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predose} µg/mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 per C _{max} ** n = 16 per C _{predose}			

Insufficienza renale

La farmacocinetica di Kaletra non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale; tuttavia, poiché la clearance renale del lopinavir è trascurabile, non è prevista una diminuzione della clearance totale in pazienti con insufficienza renale.

Insufficienza epatica

I parametri farmacocinetici allo stato stazionario di lopinavir sono stati valutati in uno studio clinico che ha confrontato gli effetti di lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno, nei pazienti con infezione da HIV affetti da insufficienza epatica di grado lieve o moderato, e nei pazienti con infezione da HIV con funzionalità epatica normale.

È stato riscontrato un aumento limitato delle concentrazioni totali di lopinavir, approssimativamente del 30%; non è atteso che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su roditori e cani hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la milza, la ghiandola tiroidea, il rene e gli eritrociti circolanti. Le alterazioni epatiche indicano un edema cellulare con degenerazione focale. Mentre l'esposizione che ha determinato questi cambiamenti è paragonabile o inferiore all'esposizione clinica nell'uomo, le dosi usate negli animali sono state 6 volte più alte rispetto alla dose clinica raccomandata. Una lieve degenerazione renale tubulare è stata limitata ai topi esposti almeno a una dose doppia rispetto all'esposizione raccomandata nell'uomo; il rene non è stato colpito negli studi su ratti e cani. La riduzione della tiroxina sierica ha portato all'aumento del rilascio di TSH con la conseguente ipertrofia cellulare follicolare nella ghiandola tiroidea dei ratti. Queste alterazioni si sono dimostrate reversibili dopo interruzione del trattamento ed assenti nei topi e nei cani. L'anisocitosi e la poichilocitosi negative al test di Coombs sono state osservate nei ratti, ma non nei topi e nei cani. Nei ratti, ma non in altre specie, si è verificato un ingrossamento della milza con istiocitosi. Il colesterolo sierico è aumentato nei roditori ma non nei cani, mentre il livello dei trigliceridi è aumentato solo nei topi.

Durante studi *in vitro*, i canali del potassio (HERG) di cellule cardiache umane clonate, sono stati inibiti del 30%, alle concentrazioni più alte di lopinavir/ritonavir studiate, corrispondenti a un'esposizione a lopinavir 7 volte e 15 volte superiore, rispettivamente, per il picco totale e il picco dei livelli plasmatici di lopinavir libero, raggiunti nell'uomo alla massima dose terapeutica raccomandata. Contrariamente, simili concentrazioni di lopinavir/ritonavir non hanno evidenziato ritardo della ripolarizzazione nelle fibre cardiache canine del Purkinje. Concentrazioni minori di lopinavir/ritonavir non hanno provocato blocchi significativi della corrente del potassio (HERG). Studi sulla distribuzione tissutale condotti nei ratti, non suggeriscono una significativa ritenzione a livello cardiaco del principio attivo; l'AUC cardiaca a 72 ore è stata approssimativamente il 50% dell'AUC plasmatica rilevata. Pertanto, è ragionevole attendersi che i livelli cardiaci di lopinavir non siano significativamente più elevati dei livelli plasmatici.

Nei cani sono state osservate onde U prominenti nell'elettrocardiogramma, associate con prolungato intervallo PR e bradicardia. Si presume che questi effetti siano stati causati da disturbi elettrolitici. La rilevanza clinica di questi dati preclinici è sconosciuta, tuttavia non possono essere esclusi i potenziali effetti cardiaci di questo medicinale nell'uomo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nei ratti, a dosi tossiche per la gravidanza, sono stati osservati embriotossicità fetale (aborto, diminuzione della vitalità fetale, diminuzione del peso corporeo dei feti, aumento della frequenza delle variazioni scheletriche) e tossicità di sviluppo post-natale (diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli). L'esposizione sistemica a dosi di lopinavir/ritonavir tossiche per la gravidanza e per lo sviluppo è stata inferiore all'esposizione considerata terapeutica per l'uomo.

Gli studi a lungo termine con lopinavir/ritonavir sulla carcinogenicità nei topi hanno rivelato una induzione non genotossica, mitogenica di tumori al fegato, considerati generalmente di scarsa rilevanza per l'uomo.

Studi di carcinogenicità in ratti non hanno dato luogo all'insorgenza di tumori. Non è stata dimostrata mutagenicità o clastogenicità dovuta al lopinavir/ritonavir in una serie di test *in vitro* ed *in vivo*, che

includono il test di mutazione batterica inversa di Ames, il test del linfoma murino, il test del micronucleo murino ed i test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una compressa rivestita con film contiene:

Copovidone
Sorbitan laurato
Silice anidra colloidale
Sodio stearile fumarato

Rivestimento:

Polivinil alcool
Titanio biossido
Talco
Macrogols tipo 3350 (Polietilene glicole 3350)
Ossido di ferro giallo E172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità (HDPE) chiusi con un tappo in polipropilene. Ogni flacone contiene 60 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Marzo 2001

Data del rinnovo più recente: 20 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Kaletra soluzione orale:

Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL, Regno Unito
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Paesi Bassi
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film e Kaletra 100mg/25 mg compresse rivestite con film:
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.
Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film:

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Soluzione Orale - Astuccio contenente 300 ml (5 flaconi x 60 ml) di soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzione orale
(lopinavir + ritonavir)
Per adulti e bambini di peso superiore ai 15 kg.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene: lopinavir 80 mg e ritonavir 20 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Include: alcool, sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, glicol propilenico, glicerolo, olio di ricino poliossile 40 idrogenato, potassio (come potassio acesulfame).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

300 ml (5 flaconi x 60 ml) di **soluzione orale** con cinque siringhe dosatrici orali da **5 ml**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Per volumi superiori ai 2 ml.
Utilizzare la siringa dosatrice orale da 5 ml per preparare la dose.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Soluzione orale - Astuccio contenente 120 ml (2 flaconi x 60 ml) di soluzione orale

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzione orale

(lopinavir + ritonavir)

Per bambini a partire dalle 2 settimane di età e con peso fino ai 15 kg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene: lopinavir 80 mg e ritonavir 20 mg

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Include: alcol, sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, glicole propilenico, glicerolo, olio di ricino poliossile 40 idrogenato, potassio (come potassio acesulfame).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

120 ml (2 flaconi x 60 ml) di **soluzione orale** con due siringhe dosatrici orali da **2 ml**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Per volumi fino a 2 ml.

Utilizzare la siringa dosatrice orale da 2 ml per preparare la dose.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Soluzione orale - Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzione orale
(lopinavir + ritonavir)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene: lopinavir 80 mg e ritonavir 20 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Include: alcool (42% v/v vedere foglio illustrativo), sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, glicol propilenico, glicerolo, olio di ricino poliossile 40 idrogenato, potassio (come potassio acesulfame).

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 ml **soluzione orale**

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale
Importante aprire
Assicurarsi di avere la siringa corretta per la dose.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**Conservare in frigorifero.**

Conservazione durante l'uso: Se tenuto fuori dal frigorifero, non conservare a temperatura superiore ai 25°C e gettare il contenuto inutilizzato dopo 42 giorni (6 settimane). Si consiglia di scrivere la data di prelevamento dal frigorifero sulla confezione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AbbVie (logo)

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE****17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE****18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Compresse 200 mg/50 mg - Confezione da 1 flacone****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co-formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Comprese 200 mg/50 mg - Confezione multipla contenente 360 (3 flaconi da 120) compresse rivestite con film- con blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co-formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 360 (3 flaconi da 120) compresse rivestite con film
Confezione da 3 mesi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**Compresse 200 mg/50 mg – Etichetta del flacone****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co- formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/004
EU/1/01/172/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno della confezione multipla da 120 (3 confezioni da 40 compresse rivestite con film 200 mg/50 mg) – con blue box

Confezione del blister contenente 120 compresse rivestite con film 200 mg/50 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co-formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla: 120(3 confezioni da 40) compresse rivestite con film
120 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/005 – confezione multipla: 120 (3 confezioni da 40) compresse rivestite con film
EU/1/01/172/008 – confezione da 120 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO INTERMEDIO

Astuccio interno della confezione multipla da 120 (3 confezioni da 40 compresse rivestite con film 200 mg/50 mg) – senza blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co-formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

40 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduta singolarmente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Compresse 200 mg/50 mg - Blister da 8 compresse rivestite con film o Blister da 12 compresse rivestite con film

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Compresse - 100 mg/25 mg - Scatola da 1 flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 100 mg/25 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lopinavir co-formulato con 25 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kaletra 100 mg/25 mg compresse

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Compresse - 100 mg/25 mg – Etichetta del flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kaletra 100 mg/25 mg compresse rivestite con film
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lopinavir co-formulato con 25 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

60 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/172/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Non pertinente.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml soluzione orale (lopinavir + ritonavir)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per suo/a figlio/a. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Kaletra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Kaletra
3. Come prendere Kaletra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kaletra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kaletra e a cosa serve

- Il medico le ha prescritto Kaletra per aiutarla a tenere sotto controllo l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Kaletra svolge questa azione rallentando la diffusione dell'infezione nel suo organismo.
- Kaletra non è una cura per l'infezione da HIV o per l'AIDS.
- Kaletra è utilizzato nei bambini a partire da 14 giorni di età, negli adolescenti e negli adulti affetti da HIV, il virus che causa l'AIDS.
- Kaletra contiene i principi attivi lopinavir e ritonavir. Kaletra è un medicinale antiretrovirale. Appartiene ad un gruppo di medicinali definiti Inibitori della proteasi.
- Kaletra viene prescritto per essere utilizzato in associazione ad altri medicinali antivirali. Sarà il medico a discuterne con lei e a decidere quali medicinali saranno più indicati al suo caso specifico.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Kaletra

Non prenda Kaletra

- se è allergico a lopinavir, ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Kaletra (elencati al paragrafo 6);
- se presenta gravi problemi al fegato.

Non prenda Kaletra in concomitanza con uno dei seguenti medicinali:

- astemizolo o terfenadina (comunemente usati per il trattamento di sintomi allergici – questi medicinali possono essere disponibili senza presentazione della ricetta medica);
- midazolam somministrato per via orale (assunto per bocca), triazolam (utilizzati per alleviare l'ansia e/o i disturbi del sonno);

- pimozide (utilizzato per il trattamento della schizofrenia);
- quetiapina (usato per il trattamento della schizofrenia, disturbi bipolari e patologia depressiva maggiore);
- lurasidone (utilizzato per il trattamento della depressione);
- ranolazina (utilizzata per il trattamento del dolore cronico al petto [angina]);
- cisapride (utilizzato per alleviare alcuni problemi digestivi);
- ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizzati per il trattamento della cefalea);
- amiodarone, dronedarone (utilizzato per il trattamento delle aritmie cardiache);
- lovastatina, simvastatina (usati per ridurre il colesterolo nel sangue);
- lomitapide (usato per ridurre il colesterolo nel sangue);
- alfuzosina (usata negli uomini per il trattamento dei sintomi dell'ingrossamento della prostata (iperplasia prostatica benigna (BPH)));
- acido fusidico (usato per il trattamento delle infezioni della pelle causate dal batterio *Staphylococcus* come l'impetigine e le dermatiti infette. L'acido fusidico utilizzato per il trattamento a lungo termine delle infezioni delle ossa e delle articolazioni deve essere assunto sotto la supervisione del medico (vedere il paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- colchicina (usata per trattare la gotta) se ha problemi renali o al fegato (vedere paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizzato per il trattamento del virus dell'epatite C cronica [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir (utilizzato per il trattamento del virus dell'epatite C cronica [HCV]);
- neratinib (usato per il trattamento del cancro al seno);
- avanafil o vardenafil (usato per il trattamento della disfunzione erettile);
- sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare). Sildenafil usato per il trattamento della disfunzione erettile può essere assunto sotto la supervisione del medico (vedere il paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Legga l'elenco dei medicinali riportato di seguito nel paragrafo “Altri medicinali e Kaletra” per informazioni più specifiche relativamente ad altri medicinali che richiedono particolare attenzione.

Se è attualmente sottoposto a terapia con uno di questi medicinali, chiedi al medico se apportare le necessarie modifiche sia al trattamento di un'altra sua condizione(i) o al trattamento antiretrovirale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Kaletra.

Informazioni importanti

- Nei pazienti che assumono Kaletra, si può comunque verificare l'insorgenza di infezioni o altre malattie associate all'HIV o all'AIDS. Per questa ragione, è importante sottoporsi a regolari controlli medici, nel corso del periodo di trattamento a base di Kaletra.
- **Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale**, sebbene il rischio sia ridotto da una terapia antiretrovirale efficace. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Informi il medico se lei o suo/a figlio/a ha/ha avuto

- **Emofilia** di tipo A e B poiché Kaletra potrebbe aumentare il rischio di emorragie.
- **Diabete** poiché è stato segnalato un aumento degli zuccheri nel sangue nei pazienti che assumono Kaletra.
- **Problemi a carico del fegato** poiché nei pazienti che presentano una problemi al fegato, tra cui l'epatite cronica di tipo B o C il rischio di insorgenza di effetti indesiderati a livello del fegato potenzialmente fatali o gravi può aumentare.

Informi il medico nel caso in cui lei o suo/a figlio/a noti/a la comparsa di

- Nausea, vomito, dolore addominale, difficoltà respiratoria e grave debolezza muscolare alle gambe e alle braccia poiché questi sintomi possono indicare livelli di acido lattico aumentato.
- Sete, minzione frequente, offuscamento della vista o perdita di peso poiché tali condizioni possono indicare la presenza di un aumento degli zuccheri nel sangue.
- Nausea, vomito, dolore addominale così come aumenti marcati dei livelli di trigliceridi (grassi nel sangue) sono stati considerati un fattore di rischio per la pancreatite (infiammazione del pancreas) ed questi sintomi possono indicare la presenza di questa condizione.
- In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata ed una storia di infezione opportunistica, i segni e i sintomi di infiammazione da precedenti infezioni possono manifestarsi subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV. Si ritiene che tali sintomi siano attribuibili ad un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo che consente all'organismo di combattere processi infettivi latenti che pur essendo stati presenti in precedenza non avevano dato luogo ad una sintomatologia conclamata.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, malattie autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca il tessuto corporeo sano) possono anche verificarsi dopo l'assunzione di medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o qualsiasi altro sintomo come debolezza muscolare, debolezza che inizia dalle mani e dai piedi e si dirama lungo il busto del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per richiedere il necessario trattamento.
- **Rigidità articolare, sofferenza e dolori** (soprattutto a carico delle anche, delle ginocchia e della spalla) e difficoltà di movimento poiché in alcuni pazienti in terapia con tali medicinali potrebbe verificarsi l'insorgenza di una malattia ossea definita osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato apporto di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale combinata, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, la presenza di una grave immunosoppressione (riduzione dell'attività del sistema immunitario), un maggiore indice di massa corporea, tra gli altri, possono rappresentare alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia.
- **Dolore muscolare**, dolorabilità o debolezza, soprattutto se associati all'assunzione di questi medicinali. In alcune rare occasioni tali condizioni si sono rivelate gravi.
- Sintomi di vertigine, sensazione di testa vuota, svenimenti o sensazione di battiti cardiaci anormali. Kaletra può causare cambiamenti nel ritmo cardiaco e nell'attività elettrica del cuore. Questi cambiamenti possono essere osservati all'ECG (Elettrocardiogramma).

Altri medicinali e Kaletra

Informi il medico o il farmacista se lei o suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- antibiotici (ad es. rifabutina, rifampicina, claritromicina);

- medicinali antitumorali (ad es. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, la maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina e vinblastina);
- anticoagulanti (ad es. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressivi (ad es. trazodone, bupropione);
- antiepilettici (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antimicotici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo);
- medicinali anti gotta (ad es. colchicina). Non deve prendere Kaletra con colchicina nel caso in cui soffra di problemi renali o al fegato (vedere anche ‘**Non prenda Kaletra**’ sopra);
- medicinali anti-tubercolosi (bedaquilina, delamanid);
- medicinale antivirale utilizzato per trattare l’infezione cronica da virus dell’epatite C (HCV) negli adulti (ad es. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicinali utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile (ad es. sildenafil e tadalafil);
- acido fusidico utilizzato per il trattamento a lungo termine delle infezioni delle ossa e delle articolazioni (ad es. osteomielite);
- medicinali utilizzati per il trattamento di problemi cardiaci:
 - digossina;
 - calcio-antagonisti (ad es. felodipina, nifedipina, nicardipina);
 - medicinali utilizzati per stabilizzare il battito cardiaco (ad es. bepridil, lidocaina sistemica, chinidina);
- HIV CCR5 – antagonista (ad es. maraviroc);
- inibitore dell’integrasi HIV-1 (ad es. raltegravir);
- medicinali utilizzati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (ad es. fostamatinib);
- levotiroxina (usata nel trattamento di problemi alla tiroide);
- medicinali utilizzati per ridurre il colesterolo nel sangue (ad es. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina e simvastatina);
- medicinali utilizzati per il trattamento dell’asma ed altri problemi correlati ai polmoni come la malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) (ad es. salmeterolo);
- medicinali utilizzati per il trattamento dell’ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell’arteria polmonare) (ad es. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicinali che influiscono sul sistema immunitario (ad es. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicinali utilizzati per smettere di fumare (ad es. bupropione);
- medicinali antidolorifici (ad es. fentanyl);
- medicinali morfino-simili (ad es. metadone);
- contraccettivi orali o contraccettivi in cerotto utilizzati per prevenire una gravidanza (vedere il seguente paragrafo intitolato “**Contraccettivi**”);
- inibitori della proteasi (ad es. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedativi (ad es. midazolam somministrato per iniezione);
- medicinali steroidei (ad es. budesonide, desametasone, fluticasone propionato, etinilestradiolo, triamcinolone);
- medicinali che causano una reazione con l’alcool (ad es. disulfiram).

Legga l’elenco dei medicinali riportato sopra nel paragrafo “Non prenda Kaletra in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti medicinali” per informazioni sui medicinali che non si devono prendere con Kaletra.

Informi il medico o il farmacista se lei o suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quei medicinali che possono essere ottenuti senza prescrizione medica.

Medicinali per il trattamento della disfunzione erettile (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Non prenda Kaletra** se sta assumendo avanafil o vardenafil.
- Non deve prendere Kaletra con sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare) (vedere anche il paragrafo sopra **Non prenda Kaletra**).
- Nel caso in cui stia assumendo sildenafil o tadalafil in concomitanza con Kaletra, può esporsi al rischio di insorgenza di effetti indesiderati come calo della pressione sanguigna, perdita dei sensi, alterazione della vista ed erezione prolungata della durata di oltre 4 ore. Nel caso in cui l'erezione persista oltre le 4 ore, deve **immediatamente** rivolgersi al medico e chiedere il suo intervento per evitare che si verifichino danni permanenti a carico del pene. Il medico le potrà spiegare questi sintomi.

Contraccettivi

- Nel caso in cui stia utilizzando un contraccettivo orale o un contraccettivo in cerotto per prevenire una gravidanza, deve far ricorso ad ulteriori metodi contraccettivi od utilizzare metodi contraccettivi diversi (ad es. il preservativo) in quanto Kaletra può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali o in cerotto.
- Kaletra non riduce il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui. È necessario prendere le opportune precauzioni (ad es. usare il preservativo) per evitare la trasmissione della malattia per via sessuale.

Gravidanza e allattamento

- Informi **immediatamente** il medico nel caso in cui stia pianificando di avere un bambino, sia in gravidanza, presuma di essere in gravidanza o stia allattando al seno.
- Se è in gravidanza o sta allattando, parli con il medico o farmacista prima di prendere il medicinale poiché contiene glicole propilenico e alcol. Kaletra soluzione orale non deve essere somministrato alle donne in gravidanza o in fase di allattamento, se non in base ad indicazione diretta del medico.
- Si sconsiglia alle donne affette da HIV di allattare al seno perché esiste la possibilità di trasmettere l'infezione da HIV al bambino attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kaletra non è stato specificamente testato per i suoi possibili effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non guidi alcun veicolo o non utilizzi macchinari nel caso in cui dovesse notare la presenza di effetti indesiderati (ad esempio nausea) che possono influire negativamente sulla sua capacità di svolgere tali attività in tutta sicurezza. In tal caso, consulti il medico.

Kaletra contiene 42% v/v di alcool. La quantità di alcool contenuta nel medicinale potrebbe influire sulla sua capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, nonché sulla sua capacità di giudizio e sui tempi di reazione.

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Kaletra

Kaletra contiene 42% v/v di alcool e 15% di glicole propilenico p/v. Ogni 1 ml di Kaletra soluzione orale contiene 356,3 mg di alcool e 152,7 mg di glicole propilenico. Alcool e glicole propilenico sono potenzialmente dannosi per i soggetti che soffrono di malattie al fegato, malattie renali,

alcolismo, epilessia, danno o patologia cerebrale oltre a donne in gravidanza e bambini. Possono aumentare o modificare l'effetto di altri medicinali.

Alla(e) dose(i) del medicinale raccomandata(e) per gli adulti, la concentrazione stimata di alcol nel sangue è di circa 0,002-0,01 g/dl, pari a circa 4-22 ml di birra o 1-4 ml di vino assunti da un adulto. L'alcol può essere contenuto in altri medicinali o potrebbe essere assunto con il cibo e le bevande. Gli effetti combinati potrebbero portare ad un aumento dei livelli alcolemici nel sangue ed incrementare gli effetti collaterali dovuti all'alcol.

Questo medicinale contiene fino a 0,8 g di fruttosio per dose quando preso in accordo al dosaggio raccomandato. Non adatto in caso di intolleranza ereditaria al fruttosio. A causa della possibilità di intolleranza al fruttosio non rilevata, questo medicinale deve essere dato da solo a bambini e neonati dopo aver consultato un medico.

Kaletra contiene glicerolo che è dannoso ad alte dosi. Questo può causare mal di testa e disturbi dello stomaco e diarrea.

Kaletra contiene poliossile 40 idrogenato olio di ricino. Questo può causare nausea, vomito, coliche, grave diarrea ad alte dosi. Questo non deve essere somministrato quando è presente ostruzione intestinale.

Kaletra contiene potassio come acesulfame potassio, che può essere dannoso in persone con una dieta a basso regime di potassio. Una elevata concentrazione di potassio nel sangue può causare disturbi allo stomaco e diarrea.

Kaletra contiene sodio come saccarina sodica, sodio cloruro e citrato di sodio, che possono essere dannosi in persone con una dieta a basso regime di sodio.

3. Come prendere Kaletra

Si raccomanda l'uso di Kaletra negli adulti e nei bambini dai 14 giorni di età affetti da HIV.
Si raccomanda di prestare la massima attenzione nello stabilire il dosaggio per i bambini. Il dosaggio non deve superare 5 ml due volte al giorno per i bambini di peso inferiore a 40 kg.

Se lei o suo/a figlio/a è in grado di ingoiare le compresse, Kaletra è disponibile anche in forma di compresse rivestite con film contenenti 200 mg di lopinavir e 50 mg di ritonavir e in compresse rivestite con film contenenti 100 mg di lopinavir e 25 mg di ritonavir.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi sulla modalità di assunzione del medicinale consulti il medico o il farmacista.

Qual é la dose di Kaletra che deve prendere e quando?

Per i bambini a partire dai 14 giorni di età e fino ai 15 kg di peso

- Il medico deciderà la dose più appropriata da somministrare in funzione dell'altezza e del peso del bambino.
- È importante che tutte le dosi di Kaletra soluzione orale siano assunte con il cibo.
- Per misurare la dose, utilizzare la siringa orale da **2 ml** fornita.

Per i bambini di peso superiore ai 15 kg

- Il medico deciderà la dose più appropriata da somministrare in funzione dell'altezza e del peso del bambino.
- È importante che tutte le dosi di Kaletra soluzione orale siano assunte con il cibo.
- Per misurare la dose, utilizzare la siringa orale da **5 ml** fornita.

Uso negli adulti

- Il dosaggio abituale di Kaletra per i pazienti adulti è pari a 5 ml di soluzione orale due volte al giorno, vale a dire ogni 12 ore, in associazione ad altri medicinali anti-HIV. Il medico le consiglierà l'esatto dosaggio di Kaletra da assumere.
- È importante che tutte le dosi di Kaletra soluzione orale siano assunte con il cibo.
- Per misurare la dose, utilizzare la siringa dosatrice da 5 ml fornita.

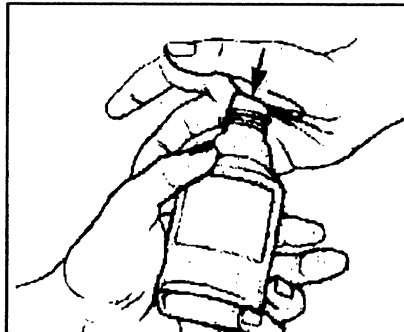
Come misuro la dose corretta?

- Se la dose non supera i 2 ml: preparare la dose con la siringa dosatrice orale da **2 ml**.
- Se la dose è compresa fra 2 ml e 5 ml: preparare la dose con la siringa dosatrice orale da **5 ml**.

Si faccia aiutare dal farmacista per verificare che abbia la siringa della misura corretta. Se ha dubbi su come usare la siringa dosatrice orale si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere/a, che le spiegheranno come usarla correttamente.

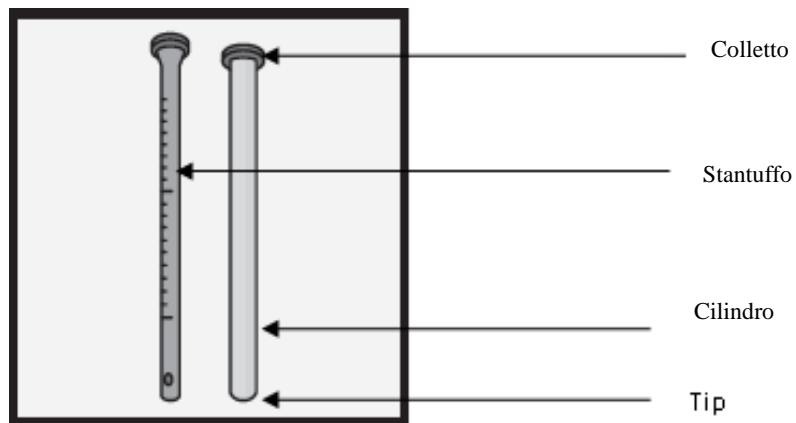
Non agiti il flacone al fine di evitare la formazione di bolle d'aria che interferiscono con la misurazione della dose.

Apra il tappo con l'apertura di sicurezza a prova di bambino, tenendolo premuto verso il basso con il palmo della mano e girandolo in senso antiorario o in direzione della freccia presente sul tappo. Consulti il farmacista nel caso in cui abbia difficoltà ad aprire il flacone.

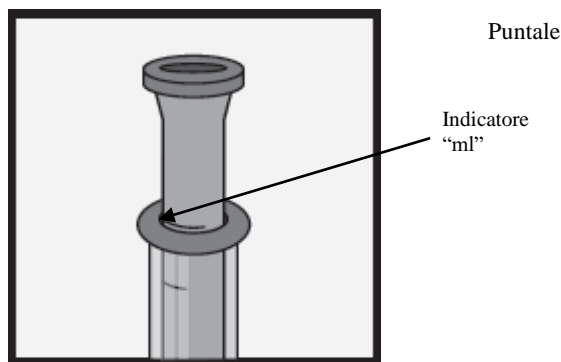


Uso della siringa dosatrice orale da 2 ml per dosi fino a 2 ml

La siringa consiste di due parti principali: uno "stantuffo" e un "cilindro". Nella figura, lo stantuffo è rappresentato fuori dal cilindro in modo da poter vedere chiaramente ogni componente.



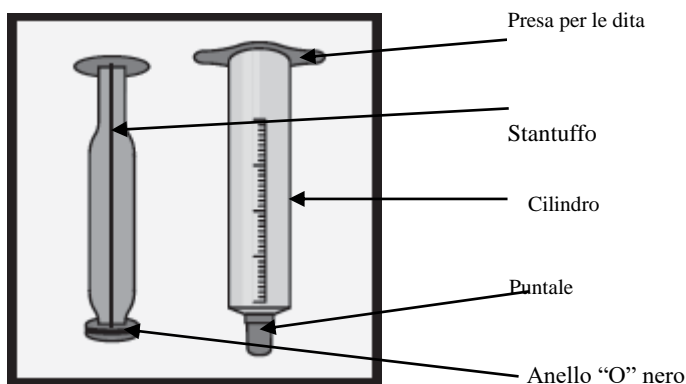
1. Spinga lo stantuffo fino in fondo al cilindro.
2. Immerga il puntale della siringa nel liquido.
3. Estragga lo stantuffo fino a raggiungere la quantità corretta riportata sullo stantuffo stesso. L'indicatore "ml" dovrebbe essere allineato alla parte alta del colletto del cilindro.



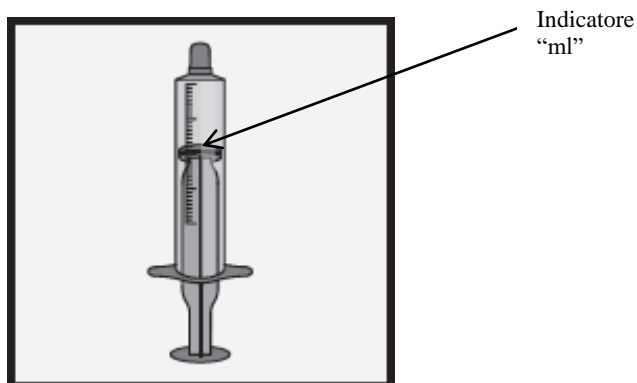
4. Capovolga la siringa in modo che il puntale sia rivolto verso l'alto, dia un colpo leggero e spinga lo stantuffo per eliminare le bolle d'aria.
 5. Una volta eliminate le bolle d'aria, controlli l'indicatore della dose.
 - Se l'indicatore "ml" sul colletto supera la dose prescritta, spinga lo stantuffo fino alla dose prescritta.
 - Se l'indicatore "ml" sul colletto è inferiore alla dose prescritta, aspiri altra soluzione fino alla dose prescritta.
 6. Posizioni la siringa dosatrice nella bocca del bambino verso la guancia e spinga con delicatezza lo stantuffo in modo da rilasciare il medicinale.
- Al termine di ogni somministrazione chiuda il flacone con il tappo.

Uso della siringa dosatrice da 5 ml per dosi superiori ai 2 ml

La siringa consiste di due parti principali: uno "stantuffo" e un "cilindro". Nella figura, lo stantuffo è rappresentato fuori dal cilindro in modo da poter vedere chiaramente ogni componente.



1. Spinga lo stantuffo fino in fondo al cilindro
2. Immerga il puntale della siringa nel liquido.
3. Estragga lo stantuffo finché l'anello "O" nero non corrisponde alla dose corretta indicata con "ml" sul cilindro.
4. Capovolga la siringa in modo che il puntale sia rivolto verso l'alto, dia un colpo leggero e spinga lo stantuffo per eliminare le bolle d'aria.



5. Una volta eliminate le bolle d'aria, controlli l'indicatore della dose.
 - Se l'indicatore "ml" sull'anello "O" nero è superiore alla dose prescritta, spinga lo stantuffo fino alla dose prescritta.
 - Se l'indicatore "ml" sull'anello "O" nero è inferiore alla dose prescritta, aspiri altra soluzione fino alla dose prescritta.
6. Inserisca la siringa dosatrice nella bocca del bambino verso la guancia e spinga con delicatezza lo stantuffo per rilasciare il medicinale.

Al termine di ogni somministrazione chiuda il flacone con il tappo.

Dopo aver utilizzato la siringa dosatrice di Kaletra, separi lo stantuffo dal cilindro. Appena possibile, lavi sia lo stantuffo che il cilindro con detersivo liquido e acqua calda; può anche lasciare entrambi gli elementi a bagno in acqua saponata per circa 15 minuti. Risciacqui il cilindro e lo stantuffo con acqua corrente. Riponga lo stantuffo nel cilindro della siringa e lo spinga varie volte in modo da espellerne l'acqua e risciacquare adeguatamente la siringa. Lasci asciugare la siringa completamente prima di utilizzarla per il dosaggio.

Non utilizzi le siringhe dosatrici fornite con Kaletra soluzione orale per somministrare qualsiasi altro medicinale per lei o per suo/a figlio/a.

Se lei o suo/a figlio/a prende più Kaletra di quanto deve

- Se si rende conto di avere assunto una dose di Kaletra superiore rispetto a quella prescritta, contatti immediatamente il medico.
- Se non è in grado di contattare il medico, si rechi in ospedale.

Se lei o suo/a figlio/a dimentica di prendere Kaletra

- Se nota di aver dimenticato la dose entro 6 ore dall'orario di assunzione abituale, assumi la dose dimenticata appena possibile, e poi prosegua il trattamento secondo le indicazioni e le modalità fornite dal suo medico.
- Se nota di aver dimenticato la dose oltre 6 ore dopo l'orario di assunzione abituale, non assumi la dose dimenticata. Assumi la dose successiva come al solito. Non assumi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se lei o suo/a figlio/a interrompe il trattamento con Kaletra

- Non interrompa o modifichi l'assunzione della dose giornaliera di Kaletra senza avere prima consultato il medico.
- Kaletra deve essere assunto sempre due volte al giorno in modo da poter tenere sotto controllo l'infezione da HIV. Kaletra va assunto in ogni caso anche se dovesse notare un miglioramento delle sue condizioni.
- L'assunzione di Kaletra secondo le raccomandazioni fornite dal medico le permetterà di ritardare il più possibile la comparsa di resistenza al medicinale.
- Nel caso in cui un effetto indesiderato le impedisca di assumere Kaletra secondo la prescrizione del medico, lo informi immediatamente.
- Si accerti di avere sempre a disposizione una quantità di Kaletra sufficiente in maniera tale da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza ospedaliera, si assicuri di avere a disposizione una scorta di Kaletra tale da coprire il periodo in questione almeno fino a quando non avrà la possibilità di procurarsene un'altra.
- Prosegua il trattamento con il medicinale fino a quando il medico non le darà istruzioni diverse a riguardo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Kaletra può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Può risultare difficile fare una distinzione tra gli effetti indesiderati causati da Kaletra e gli effetti che si potrebbero manifestare in seguito all'assunzione di altri medicinali che vengono somministrati al paziente in concomitanza con Kaletra o gli effetti dovuti alle complicazioni conseguenti all'infezione da HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati da pazienti che hanno assunto questo medicinale. Informi immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino questi sintomi o qualsiasi altro sintomo. Se la condizione riscontrata dovesse persistere o peggiorare, non esiti a richiedere un pronto intervento medico.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- diarrea;
- nausea;
- infezione del tratto respiratorio superiore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- infiammazione del pancreas;
- vomito, aumento di volume dell'addome, dolore nell'area superiore ed inferiore dello stomaco, flatulenza, indigestione, diminuzione dell'appetito, reflusso dallo stomaco all'esofago che può causare dolore;
 - **Informi il medico** se avverte nausea, vomito o dolore addominale, in quanto possono indicare pancreatite (infiammazione del pancreas).
- gonfiore o infiammazione dello stomaco, dell'intestino e del colon;
- aumento dei livelli di colesterolo nel sangue, aumento dei livelli di trigliceridi (un tipo di grasso) nel sangue, aumento della pressione sanguigna;
- diminuzione nella capacità dell'organismo di metabolizzare lo zucchero, incluso il diabete mellito, perdita di peso;
- bassa conta dei globuli rossi, bassa conta dei globuli bianchi che di solito vengono utilizzati per combattere le infezioni;
- rash, eczema, accumulo di squame di pelle grassa;
- vertigini, ansia, difficoltà a dormire;
- sensazione di stanchezza, mancanza di forza ed energia, mal di testa inclusa l'emicrania;
- emorroidi;
- infiammazione del fegato incluso aumento degli enzimi epatici;
- reazioni allergiche incluse orticaria e infiammazione della bocca;
- infezione del tratto respiratorio inferiore;
- ingrossamento dei linfonodi;
- impotenza, flusso mestruale abbondante o esteso o mancanza di mestruazioni;
- disturbi muscolari come debolezza e spasmi, dolore alle articolazioni, ai muscoli e alla schiena;
- danno ai nervi del sistema nervoso periferico;

- sudorazione notturna, prurito, rash inclusi gonfiori sulla pelle, infezioni della pelle, infiammazione della pelle o dei pori dei capelli, accumulo di liquidi nelle cellule o tessuti.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- sogni anomali;
- perdita o cambiamento del senso del gusto;
- perdita dei capelli;
- anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG) chiamata blocco atrioventricolare;
- formazione di placche all'interno delle arterie che possono condurre ad infarto ed ictus;
- infiammazione dei vasi sanguigni e dei capillari;
- infiammazione del dotto biliare;
- tremore incontrollato del corpo;
- costipazione;
- infiammazione venosa profonda dovuta ad un coagulo di sangue;
- bocca secca;
- incapacità a controllare l'intestino;
- infiammazione del primo tratto dell'intestino tenue subito dopo lo stomaco, ferita o ulcera nel tratto digestivo, sanguinamento dal tratto intestinale o dal retto;
- globuli rossi nelle urine;
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero);
- depositi di grasso nel fegato, ingrossamento del fegato;
- mancanza di funzionalità dei testicoli;
- un insieme di sintomi correlati ad infezioni inattive nel corpo (immunoriduzione);
- aumento dell'appetito;
- livello anormalmente elevato di bilirubina (un pigmento prodotto dalla degradazione dei globuli rossi) nel sangue;
- diminuzione del desiderio sessuale;
- infiammazione dei reni;
- necrosi dell'osso dovuta a scarso apporto di sangue all'area;
- piaghe o ulcere della bocca, infiammazione dello stomaco e dell'intestino;
- insufficienza renale;
- degradazione delle fibre muscolari risultante nel rilascio del contenuto della fibra muscolare (mioglobina) nel circolo sanguigno;
- un suono in un orecchio o in entrambi, come un ronzio, tintinnio o un fischio;
- tremore;
- chiusura anormale di una delle valvole (valvola tricuspide del cuore);
- vertigine (sensazione di giramento);
- disturbi oculari, visione anormale;
- aumento di peso.

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- rash cutanei e vesciche (sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme) gravi o a rischio della vita.

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- calcoli renali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare o nel caso in cui notasse la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kaletra

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi Kaletra dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone.
- Non usi questo medicinale se nota che la soluzione ha cambiato colore o contiene particelle.

Come conservare Kaletra e per quanto tempo?

- Conservare in frigorifero (2°C -8°C).
- Conservazione durante l'uso: nel caso in cui il flacone venga conservato fuori dal frigorifero, non lo conservi sopra i 25 C e getti via il contenuto non utilizzato del flacone dopo 42 giorni (6 settimane). Si consiglia di trascrivere sulla confezione la data corrispondente al giorno in cui il flacone è stato tolto dal frigorifero.
- È importante conservare Kaletra nel flacone in cui è stato confezionato e richiuderlo con il tappo dopo ogni somministrazione. Non trasferirne il contenuto in nessun altro contenitore.

Come smaltire Kaletra non utilizzato?

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kaletra

I principi attivi sono lopinavir e ritonavir.

Ogni ml di Kaletra soluzione orale contiene 80 mg di lopinavir e 20 mg di ritonavir.

Gli altri componenti sono:

Alcool, sciroppo di mais ad alto contenuto di fruttosio, glicole propilenico, acqua depurata, glicerolo, povidone, aroma magnasweet 110 (miscela di monoammonio glicirrinato e glicerolo), aroma vaniglia (contenente acido p-idrossibenzoico, p-idrossibenzaldeide, acido vanillico, vanillina, eliotropina, etilvanillina), olio di ricino idrogenato polioxil 40, aroma zucchero filato (contenente etilmaltolo, etilvanillina, acetoina, diidrocumarina, glicole propilenico), acesulfame di potassio, saccarina sodica, cloruro di sodio, olio essenziale di menta piperita, citrato di sodio, acido citrico, levomentolo.

Descrizione dell'aspetto di Kaletra e contenuto della confezione

Kaletra soluzione orale è confezionato in flacone ambrato da 60 ml multidose. Ogni ml di Kaletra contiene 80 mg di lopinavir e 20 mg di ritonavir.

Sono disponibili confezioni di due dimensioni:

- 120 ml (2 flaconi x 60 ml). La confezione da 2 flaconi contiene anche due siringhe da 2 ml graduate per 0,1 ml.
Per volumi fino a 2 ml. Per volumi più grandi è disponibile una confezione alternativa.
- 300 ml (5 flaconi x 60 ml). La confezione da 5 flaconi contiene anche cinque siringhe da 5 ml graduate per 0,1 ml.
Per volumi superiori a 2 ml. Per volumi più piccoli è disponibile una confezione alternativa.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Produttore

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Regno Unito

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Paesi Bassi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Nederland

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal

Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

Österreich

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 0910

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Kaletra 200 mg/50 mg compresse rivestite con film lopinavir/ritonavir

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per suo/a figlio/a. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Kaletra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Kaletra
3. Come prendere Kaletra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kaletra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kaletra e a cosa serve

- Il medico le ha prescritto Kaletra per aiutarla a tenere sotto controllo l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Kaletra svolge questa azione rallentando la diffusione dell'infezione nel suo organismo.
- Kaletra non è una cura per l'infezione da HIV o per l'AIDS.
- Kaletra è utilizzato nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, negli adolescenti e negli adulti affetti da HIV, il virus che causa l'AIDS.
- Kaletra contiene i principi attivi lopinavir e ritonavir. Kaletra è un medicinale antiretrovirale. Appartiene ad un gruppo di medicinali definiti Inibitori della proteasi.
- Kaletra viene prescritto per essere utilizzato in associazione ad altri medicinali antivirali. Sarà il medico a discuterne con lei e a decidere quali medicinali saranno più indicati al suo caso specifico.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Kaletra

Non prenda Kaletra

- se è allergico a lopinavir, ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Kaletra (elencati al paragrafo 6);
- se presenta gravi problemi al fegato.

Non prenda Kaletra in concomitanza con uno dei seguenti medicinali:

- astemizolo o terfenadina (comunemente usati per il trattamento di sintomi allergici – questi medicinali possono essere disponibili senza presentazione della ricetta medica);
- Midazolam somministrato per via orale (assunto per bocca), triazolam (utilizzati per alleviare l'ansia e/o i disturbi del sonno);
- pimozide (utilizzato per il trattamento della schizofrenia);
- quetiapina (usato per il trattamento della schizofrenia, disturbi bipolari e patologia depressiva maggiore);
- lurasidone (utilizzato per il trattamento della depressione);
- ranolazina (utilizzata per il trattamento del dolore cronico al petto [angina]);
- cisapride (utilizzato per alleviare alcuni problemi digestivi);
- ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizzati per il trattamento della cefalea);
- amiodarone, dronedarone (utilizzato per il trattamento delle aritmie cardiache);
- lovastatina, simvastatina (usati per ridurre il colesterolo nel sangue);
- lomitapide (usato per ridurre il colesterolo nel sangue);
- alfuzosina (usata negli uomini per il trattamento dei sintomi dell'ingrossamento della prostata (iperplasia prostatica benigna (BPH)));
- acido fusidico (usato per il trattamento delle infezioni della pelle causate dal batterio *Staphylococcus* come l'impetigine e le dermatiti infette. L'acido fusidico utilizzato per il trattamento a lungo termine delle infezioni delle ossa e delle articolazioni deve essere assunto sotto la supervisione del medico (vedere il paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- colchicina (usata per trattare la gotta) se ha problemi renali o al fegato (vedere paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizzato per il trattamento del virus dell'epatite C cronica [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir (utilizzato per il trattamento del virus dell'epatite C cronica [HCV]);
- neratinib (usato per il trattamento del cancro al seno);
- avanafil o vardenafil (usato per il trattamento della disfunzione erettile);
- sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare). Sildenafil usato per il trattamento della disfunzione erettile può essere assunto sotto la supervisione del medico (vedere il paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Legga l'elenco dei medicinali riportato di seguito nel paragrafo "Altri medicinali e Kaletra" per informazioni più specifiche relativamente ad altri medicinali che richiedono particolare attenzione.

Se è attualmente sottoposto a terapia con uno di questi medicinali, chiedi al medico se apportare le necessarie modifiche sia al trattamento di un'altra sua condizione(i) o al trattamento antiretrovirale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Kaletra.

Informazioni importanti

- Nei pazienti che assumono Kaletra, si può comunque verificare l'insorgenza di infezioni o altre malattie associate all'HIV o all'AIDS. Per questa ragione, è importante sottoporsi a regolari controlli medici, nel corso del periodo di trattamento a base di Kaletra.

- **Lei può ancora trasmettere l’HIV mentre sta prendendo questo medicinale**, sebbene il rischio sia ridotto da una terapia antiretrovirale efficace. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l’infezione ad altre persone.

Informi il medico se lei o suo/a figlio/a ha/ha avuto

- **Emofilia** di tipo A e B poiché Kaletra potrebbe aumentare il rischio di emorragie.
- **Diabete** poiché è stato segnalato un aumento degli zuccheri nel sangue nei pazienti che assumono Kaletra.
- **Problemi a carico del fegato** poiché nei pazienti che presentano problemi al fegato, tra cui l’epatite cronica di tipo B o C, il rischio di insorgenza di effetti indesiderati a livello del fegato potenzialmente fatali o gravi può aumentare.

Informi il medico nel caso in cui lei o suo/a figlio/a noti la comparsa di

- Nausea, vomito, dolore addominale, difficoltà respiratoria e grave debolezza muscolare alle gambe e alle braccia poiché questi sintomi possono indicare livelli di acido lattico aumentato.
- Sete, minzione frequente, offuscamento della vista o perdita di peso poiché tali condizioni possono indicare la presenza di un aumento degli zuccheri nel sangue.
- Nausea, vomito, dolore addominale così come aumenti marcati dei livelli di trigliceridi (grassi nel sangue) sono stati considerati un fattore di rischio per la pancreatite (infiammazione del pancreas) ed questi sintomi possono indicare la presenza di questa condizione.
- In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata ed una storia di infezione opportunistica, i segni e i sintomi di infiammazione da precedenti infezioni possono manifestarsi subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV. Si ritiene che tali sintomi siano attribuibili ad un miglioramento della risposta immunitaria dell’organismo che consente all’organismo di combattere processi infettivi latenti che pur essendo stati presenti in precedenza non avevano dato luogo ad una sintomatologia conclamata.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, malattie autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca il tessuto corporeo sano) possono anche verificarsi dopo l’assunzione di medicinali per il trattamento dell’infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l’inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o qualsiasi altro sintomo come debolezza muscolare, debolezza che inizia dalle mani e dai piedi e si dirama lungo il busto del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per richiedere il necessario trattamento.
- **Rigidità articolare, sofferenza e dolori** (soprattutto a carico delle anche, delle ginocchia e della spalla) e difficoltà di movimento poiché in alcuni pazienti in terapia con tali medicinali potrebbe verificarsi l’insorgenza di una malattia ossea definita osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato apporto di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale combinata, l’impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, la presenza di una grave immunosoppressione (riduzione dell’attività del sistema immunitario), un maggiore indice di massa corporea, tra gli altri, possono rappresentare alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia.
- **Dolore muscolare**, dolorabilità o debolezza, soprattutto se associati all’assunzione di questi medicinali. In alcune rare occasioni tali condizioni si sono rivelate gravi.
- Sintomi di vertigine, sensazione di testa vuota, svenimenti o sensazione di battiti cardiaci anormali. Kaletra può causare cambiamenti nel ritmo cardiaco e nell’attività elettrica del cuore. Questi cambiamenti possono essere osservati all’ECG (Elettrocardiogramma).

Altri medicinali e Kaletra

Informi il medico o il farmacista se lei o suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- antibiotici (ad es. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicinali antitumorali (ad es. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, la maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina e vinblastina);
- anticoagulanti (ad es. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressivi (ad es. trazodone, bupropione);
- antiepilettici (ad es. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antimicotici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo);
- medicinali anti gotta (ad es. colchicina). Non deve prendere Kaletra con colchicina nel caso in cui soffra di problemi renali o al fegato (vedere anche ‘**Non prenda Kaletra**’ sopra);
- medicinali anti-tubercolosi (bedaquilina, delamanid);
- medicinale antivirale usato per trattare l’infezione cronica da virus dell’epatite C (HCV) negli adulti (ad es. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicinali usati per il trattamento della disfunzione erettile (ad es. sildenafil e tadalafil);
- acido fusidico usato per il trattamento a lungo termine delle infezioni delle ossa e delle articolazioni (ad es. osteomielite);
- medicinali usati per il trattamento di problemi cardiaci:
 - digossina;
 - calcio-antagonisti (ad es. felodipina, nifedipina, nicardipina);
 - medicinali utilizzati per stabilizzare il battito cardiaco (ad es. bepridil, lidocaina sistemica, chinidina);
- HIV CCR5 – antagonista (ad es. maraviroc);
- inibitore dell’integrasi HIV-1 (ad es. raltegravir);
- medicinali utilizzati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (ad es. fostamatinib);
- levotiroxina (usata nel trattamento di problemi alla tiroide);
- medicinali utilizzati per ridurre il colesterolo nel sangue (ad es. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina e simvastatina);
- medicinali usati per il trattamento dell’asma ed altri problemi correlati ai polmoni come la malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) (ad es. salmeterolo);
- medicinali usati per il trattamento dell’ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell’arteria polmonare) (ad es. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicinali che influiscono sul sistema immunitario (ad es. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicinali utilizzati per smettere di fumare (ad es. bupropione);
- medicinali antidolorifici (ad es. fentanyl);
- medicinali morfino-simili (ad es. metadone);
- inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) (ad es. efavirenz, nevirapina);
- contraccettivi orali o contraccettivi in cerotto utilizzati per prevenire una gravidanza (vedere il seguente paragrafo intitolato “**Contraccettivi**”);
- inibitori della proteasi (ad es. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedativi (ad es. midazolam somministrato per iniezione);
- medicinali steroidei (ad es. budesonide, desametasone, fluticasone propionato, etinilestradiolo, triamcinolone).

Legga l'elenco dei medicinali riportato sopra nel paragrafo "Non prenda Kaletra in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti medicinali" per informazioni sui medicinali che non si devono prendere con Kaletra.

Informi il medico o il farmacista se lei o suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, anche quei medicinali che possono essere ottenuti senza prescrizione medica.

Medicinali per il trattamento della disfunzione erettile (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Non prenda Kaletra** se sta assumendo avanafil o vardenafil.
- Non deve prendere Kaletra con sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare) (vedere anche il paragrafo sopra **Non prenda Kaletra**).
- Nel caso in cui stia assumendo sildenafil o tadalafil in concomitanza con Kaletra, può esporsi al rischio di insorgenza di effetti indesiderati come calo della pressione sanguigna, perdita dei sensi, alterazione della vista ed erezione prolungata della durata di oltre 4 ore. Nel caso in cui l'erezione persista oltre le 4 ore, deve **immediatamente** rivolgersi al medico e chiedere il suo intervento per evitare che si verifichino danni permanenti a carico del pene. Il medico le potrà spiegare questi sintomi.

Contraccettivi

- Nel caso in cui stia utilizzando un contraccettivo orale o un contraccettivo in cerotto per prevenire una gravidanza, deve far ricorso ad ulteriori metodi contraccettivi od utilizzare metodi contraccettivi diversi (ad es. il preservativo) in quanto Kaletra può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali o in cerotto.
- Kaletra non riduce il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui. È necessario prendere le opportune precauzioni (ad es. usare il preservativo) per evitare la trasmissione della malattia per via sessuale.

Gravidanza e allattamento

- Informi **immediatamente** il medico nel caso in cui sta pianificando di avere un bambino, sia in gravidanza, presuma di essere in gravidanza o stia allattando al seno.
- Kaletra non deve essere somministrato alle donne in fase di allattamento, se non in base ad indicazione diretta del medico.
- Si sconsiglia alle donne affette da HIV di allattare al seno perché esiste la possibilità che l'infezione da HIV si trasmetta al bambino attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kaletra non è stato specificamente testato per i suoi possibili effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non guidi alcun veicolo o non utilizzi macchinari nel caso in cui dovesse notare la presenza di effetti indesiderati (ad es. nausea) che possono influire negativamente sulla sua capacità di svolgere tali attività in tutta sicurezza. In tal caso, consulti il medico.

3. Come prendere Kaletra

È importante assumere le compresse di Kaletra, ingoiandole per intero senza masticarle, dividerle o frantumarle.
--

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi sulla modalità di assunzione del medicinale consulti il medico o il farmacista.

Qual è la dose di Kaletra che deve prendere e quando?

Uso negli adulti

- Il dosaggio abituale di Kaletra per i pazienti adulti è pari a 400 mg/100 mg due volte al giorno, vale a dire ogni 12 ore, in associazione ad altri medicinali anti-HIV. Pazienti adulti che non hanno precedentemente assunto altri antivirali possono assumere Kaletra compresse anche una volta al giorno alla dose di 800 mg/200 mg. Il medico le indicherà il numero di compresse da prendere. Pazienti adulti che hanno precedentemente assunto altri medicinali antivirali possono prendere Kaletra compresse una volta al giorno al dosaggio di 800 mg/200 mg se il loro medico lo reputa appropriato.
- Kaletra non deve essere assunto una volta al giorno con efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina.
- Le compresse di Kaletra possono essere assunte con o senza cibo.

Uso nei bambini

- Per i bambini, sarà il medico a stabilire il dosaggio più appropriato da somministrare (numero di compresse) in funzione dell'altezza e del peso del bambino.
- compresse di Kaletra possono essere assunte con o senza cibo.

Kaletra è anche disponibile in compresse rivestite con film da 100 mg/25 mg. Kaletra in soluzione orale è disponibile per i pazienti che hanno difficoltà ad ingoiare le compresse.

Se lei o suo/a figlio/a prende più Kaletra di quanto deve

- Se si rende conto di avere assunto una dose di Kaletra superiore rispetto a quella prescritta, contatti immediatamente il medico.
- Se non è in grado di contattare il medico, si rechi in ospedale.

Se lei o suo/a figlio/a dimentica di prendere Kaletra

Se assume Kaletra due volte al giorno

- Se nota di aver dimenticato la dose entro 6 ore dall'orario di assunzione abituale, assumi la dose dimenticata appena possibile, e poi prosegua il trattamento secondo le indicazioni e le modalità fornite dal suo medico.
- Se nota di aver dimenticato la dose oltre 6 ore dopo l'orario di assunzione abituale, non assumi la dose dimenticata. Non assumi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se assume Kaletra una volta al giorno

- Se nota di aver dimenticato la dose entro 12 ore dall'orario di assunzione abituale, assumi la dose dimenticata appena possibile, e poi prosegua il trattamento secondo le indicazioni e le modalità fornite dal suo medico.

- Se nota di aver dimenticato la dose oltre 12 ore dopo l'orario di assunzione abituale, non assuma la dose dimenticata. Non assuma una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se lei o suo/a figlio/a interrompe il trattamento con Kaletra

- Non interrompa o modifichi l'assunzione della dose giornaliera di Kaletra senza avere prima consultato il medico.
- Kaletra deve essere assunto sempre ogni giorno per poter tenere sotto controllo l'infezione da HIV. Kaletra va assunto in ogni caso, anche se dovesse notare un miglioramento delle sue condizioni.
- L'assunzione di Kaletra secondo le raccomandazioni fornite dal medico le permetterà di ritardare il più possibile la comparsa di resistenza al medicinale.
- Nel caso in cui un effetto indesiderato le impedisca di assumere Kaletra secondo la prescrizione del medico, lo informi immediatamente.
- Si accerti di avere sempre a disposizione una quantità di Kaletra sufficiente, in maniera tale da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza ospedaliera, si assicuri di avere a disposizione una scorta di Kaletra tale da coprire il periodo in questione fino a quando non avrà la possibilità di procurarsene un'altra.
- Proseguo il trattamento con il medicinale fino a quando il medico non le darà istruzioni diverse a riguardo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Può risultare difficile fare una distinzione tra gli effetti indesiderati causati da Kaletra e gli effetti che si potrebbero manifestare in seguito all'assunzione di altri medicinali che vengono somministrati al paziente in concomitanza con Kaletra o gli effetti dovuti alle complicazioni conseguenti all'infezione da HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati da pazienti che hanno assunto questo medicinale. Informi immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino questi sintomi o qualsiasi altro sintomo. Se la condizione riscontrata dovesse persistere o peggiorare, non esiti a richiedere un pronto intervento medico.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- diarrea;
- nausea;
- infezione del tratto respiratorio superiore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- infiammazione del pancreas;
- vomito, aumento di volume dell'addome, dolore nell'area superiore ed inferiore dello stomaco, flatulenza, indigestione, diminuzione dell'appetito, reflusso dallo stomaco all'esofago che può causare dolore;

- **Informi il medico** se avverte nausea, vomito o dolore addominale, in quanto possono indicare pancreatite (infiammazione del pancreas).
- gonfiore o infiammazione dello stomaco, dell'intestino e del colon;
- aumento del colesterolo nel sangue, aumento dei livelli di trigliceridi (un tipo di grasso) nel sangue, aumento della pressione sanguigna;
- diminuzione nella capacità dell'organismo di metabolizzare lo zucchero, incluso il diabete mellito, perdita di peso;
- bassa conta dei globuli rossi, bassa conta dei globuli bianchi che di solito vengono utilizzati per combattere le infezioni;
- rash, eczema, accumulo di squame di pelle grassa;
- vertigini, ansia, difficoltà a dormire;
- sensazione di stanchezza, mancanza di forza ed energia, mal di testa inclusa l'emicrania;
- emorroidi;
- infiammazione del fegato incluso aumento degli enzimi epatici;
- reazioni allergiche incluse orticaria e infiammazione della bocca;
- infezione del tratto respiratorio inferiore;
- ingrossamento dei linfonodi;
- impotenza, flusso mestruale abbondante o esteso o mancanza di mestruazioni;
- disturbi muscolari come debolezza e spasmi, dolore alle articolazioni, ai muscoli e alla schiena;
- danno ai nervi del sistema nervoso periferico;
- sudorazione notturna, prurito, rash inclusi gonfiori sulla pelle, infezioni della pelle, infiammazione della pelle o dei pori dei capelli, accumulo di liquidi nelle cellule o tessuti.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- sogni anomali;
- perdita o cambiamento del senso del gusto;
- perdita dei capelli;
- anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG) chiamata blocco atrioventricolare;
- formazione di placche all'interno delle arterie che possono condurre ad infarto ed ictus;
- infiammazione dei vasi sanguigni e dei capillari;
- infiammazione del dotto biliare;
- tremore incontrollato del corpo;
- costipazione;
- infiammazione venosa profonda dovuta ad un coagulo di sangue;
- bocca secca;
- incapacità a controllare l'intestino;
- infiammazione del primo tratto dell'intestino tenue subito dopo lo stomaco, ferita o ulcera nel tratto digestivo, sanguinamento dal tratto intestinale o dal retto;
- globuli rossi nelle urine;
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero);
- depositi di grasso nel fegato, ingrossamento del fegato;
- mancanza di funzionalità dei testicoli;
- un insieme di sintomi correlati ad infezioni inattive nel corpo (riattivazione immunitaria);
- aumento dell'appetito;
- livello anormalmente elevato di bilirubina (un pigmento prodotto dalla degradazione dei globuli rossi) nel sangue;
- diminuzione del desiderio sessuale;
- infiammazione dei reni;
- necrosi dell'osso dovuta a scarso apporto di sangue all'area;
- piaghe o ulcere della bocca, infiammazione dello stomaco e dell'intestino;

- insufficienza renale;
- degradazione delle fibre muscolari risultante nel rilascio del contenuto della fibra muscolare (mioglobina) nel circolo sanguigno;
- un suono in un orecchio o in entrambi, come un ronzio, tintinnio o un fischio;
- tremore;
- chiusura anormale di una delle valvole (valvola tricuspidale del cuore);
- vertigine (sensazione di giramento);
- disturbi oculari, visione anormale;
- aumento di peso.

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- rash cutanei e vesciche (sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme) gravi o a rischio della vita.

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- calcoli renali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare o nel caso in cui notasse la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kaletra

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi Kaletra dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non usi questo medicinale se nota alterazioni del colore.

Come smaltire Kaletra non utilizzato?

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kaletra

I principi attivi sono lopinavir e ritonavir.

Ogni compressa di Kaletra contiene 200 mg di lopinavir e 50 mg di ritonavir.

Gli altri componenti sono:

Compressa

Copovidone, sorbitan laurato, silice anidra colloidale, stearyl fumarato di sodio.

Componenti di rivestimento

Ipromellosa, biossido di titanio, macrogols di tipo 400 (polietilenglicole 400), idrossipropilcellulosa, talco, silice anidra colloidale, macrogols di tipo 3350 (polietilenglicole 3350), ossido di ferro giallo E172, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Kaletra e contenuto della confezione

Kaletra compresse rivestite con film sono di colore giallo e su di esse è impresso il [logo Abbott] e "KA".

Kaletra compresse rivestite con film è fornito in confezioni da 120 compresse (1 flacone di plastica da 120 compresse) e da 360 compresse (3 flaconi di plastica da 120 compresse). È anche disponibile in blister in confezione multipla contenente 120 compresse (1 astuccio da 120 compresse o 3 astucci da 40 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Produttore

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Kaletra 100 mg/25 mg compresse rivestite con film lopinavir/ritonavir

Legga attentamente questo foglio prima di assumere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei o per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei o per suo/a figlio/a. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Kaletra e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Kaletra
3. Come prendere Kaletra
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kaletra
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kaletra e a cosa serve

- Il medico le ha prescritto Kaletra per aiutarla a tenere sotto controllo l'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Kaletra svolge questa azione rallentando la diffusione dell'infezione nel suo organismo.
- Kaletra non è una cura per l'infezione da HIV o per l'AIDS.
- Kaletra è utilizzato nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, negli adolescenti e negli adulti affetti da HIV, il virus che causa l'AIDS.
- Kaletra contiene i principi attivi lopinavir e ritonavir. Kaletra è un medicinale antiretrovirale. Appartiene ad un gruppo di medicinali definiti inibitori della proteasi.
- Kaletra è prescritto per essere utilizzato in associazione ad altri medicinali antiretrovirali. Sarà il medico a discuterne con lei e a decidere quali medicinali saranno più indicati al suo caso specifico.

2. Cosa deve sapere prima che lei o il bambino prenda Kaletra

Non prenda Kaletra

- se è allergico a lopinavir, ritonavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Kaletra (elencati al paragrafo 6);
- se presenta gravi problemi al fegato.

Non prenda Kaletra in concomitanza con uno dei seguenti medicinali:

- astemizolo o terfenadina (comunemente usati per il trattamento di sintomi allergici – questi medicinali possono essere disponibili senza ricetta medica);
- midazolam somministrato per via orale (assunto per bocca), triazolam (utilizzati per alleviare l'ansia e/o i disturbi del sonno);
- pimozide (utilizzato per il trattamento della schizofrenia);

- quetiapina (usato per il trattamento della schizofrenia, disturbi bipolari e patologia depressiva maggiore);
- lurasidone (utilizzato per il trattamento della depressione);
- ranolazina (utilizzata per il trattamento del dolore cronico al petto [angina]);
- cisapride (utilizzato per alleviare alcuni problemi digestivi);
- ergotamina, diidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizzati per il trattamento della cefalea);
- amiodarone, dronedarone (utilizzato per il trattamento delle aritmie cardiache);
- lovastatina, simvastatina (usati per ridurre il colesterolo nel sangue);
- lomitapide (usato per ridurre il colesterolo nel sangue);
- alfuzosina (usata negli uomini per il trattamento dei sintomi dell'ingrossamento della prostata (iperplasia prostatica benigna (BPH)));
- acido fusidico (usato per il trattamento delle infezioni della pelle causate dal batterio *Staphylococcus* come l'impetigine e le dermatiti infette. L'acido fusidico utilizzato per il trattamento a lungo termine delle infezioni delle ossa e delle articolazioni deve essere assunto sotto la supervisione del medico (vedere il paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- colchicina (usata per trattare la gotta) se ha problemi renali o al fegato (vedere paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizzato per il trattamento del virus dell'epatite C cronica [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir (utilizzato per il trattamento del virus dell'epatite C cronica [HCV]);
- neratinib (usato per il trattamento del cancro al seno);
- avanafil o vardenafil (usato per il trattamento della disfunzione erettile);
- sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare). Sildenafil usato per il trattamento della disfunzione erettile può essere assunto sotto la supervisione del medico (vedere il paragrafo **Altri medicinali e Kaletra**);
- prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Legga l'elenco di medicinali riportato di seguito nel paragrafo "Altri medicinali e Kaletra" per informazioni più specifiche relativamente ad altri medicinali che richiedono particolare attenzione. Se è attualmente in terapia con uno di questi medicinali, chiedi al medico se apportare le necessarie modifiche sia al trattamento di un'altra sua condizione(i) o al trattamento antiretrovirale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Kaletra.

Informazioni importanti

- Nei pazienti che assumono Kaletra, si può comunque verificare l'insorgenza di infezioni o altre malattie associate all'HIV o all'AIDS. Per questa ragione, è importante sottoporsi a regolari controlli medici, nel corso del periodo di trattamento a base di Kaletra.
- **Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale**, sebbene il rischio sia ridotto da una terapia antiretrovirale efficace. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Informi il medico se lei o suo/a figlio/a ha/ha avuto

- **Emofilia** di tipo A e B poiché Kaletra potrebbe aumentare il rischio di emorragie.
- **Diabete** poiché è stato segnalato un aumento degli zuccheri nel sangue nei pazienti che assumono Kaletra.

- **Problemi a carico del fegato** poiché nei pazienti che presentano problemi epatici, tra cui l'epatite cronica di tipo B o C, il rischio di insorgenza di effetti indesiderati a livello del fegato potenzialmente fatali o gravi può aumentare.

Informi il medico nel caso in cui lei o suo/a figlio/a noti la comparsa di

- Nausea, vomito, dolore addominale, difficoltà respiratoria e grave debolezza muscolare a carico delle gambe e delle braccia poiché questi sintomi possono indicare livelli di acido lattico aumentato.
- Sete, minzione frequente, offuscamento della vista o perdita di peso poiché tali condizioni possono indicare la presenza di un aumento degli zuccheri nel sangue.
- Nausea, vomito, dolore addominale così come aumenti marcati dei livelli di trigliceridi (grassi nel sangue) sono stati considerati un fattore di rischio per la pancreatite (infiammazione del pancreas) ed i sintomi sopra elencati possono indicare la presenza di questa condizione.
- In alcuni pazienti con infezione da HIV avanzata ed una storia di infezione opportunistica, i segni e i sintomi di infiammazione da precedenti infezioni possono manifestarsi subito dopo aver iniziato il trattamento anti-HIV. Si ritiene che tali sintomi siano attribuibili ad un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo che consente all'organismo di combattere processi infettivi latenti che pur essendo stati presenti in precedenza non avevano dato luogo ad una sintomatologia conclamata.
- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, malattie autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca il tessuto corporeo sano) possono anche verificarsi dopo l'assunzione di medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. Le malattie autoimmuni possono manifestarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione o qualsiasi altro sintomo come debolezza muscolare, debolezza che inizia dalle mani e dai piedi e si dirama lungo il busto del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi il medico immediatamente per richiedere il necessario trattamento.
- **Rigidità articolare, sofferenza e dolori** (soprattutto a carico delle anche, delle ginocchia e della spalla) e difficoltà di movimento poiché in alcuni pazienti in terapia con tali medicinali potrebbe verificarsi l'insorgenza di una malattia ossea definita osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato apporto di sangue alle ossa). La durata della terapia antiretrovirale, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, la presenza di una grave immunosoppressione (riduzione dell'attività del sistema immunitario), un maggiore indice di massa corporea, tra gli altri, possono rappresentare alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. **Dolore muscolare**, dolorabilità o debolezza, soprattutto se associati all'assunzione di questi medicinali. In alcune rare occasioni tali condizioni si sono rivelate gravi.
- Sintomi di vertigine, sensazione di testa vuota, svenimenti o sensazione di battiti cardiaci anormali. Kaletra può causare cambiamenti nel ritmo cardiaco e nell'attività elettrica del cuore. Questi cambiamenti possono essere osservati all'ECG (Elettrocardiogramma).

Altri medicinali e Kaletra

Informi il medico o il farmacista se lei o suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- antibiotici (ad es. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicinali antitumorali (ad es. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, la maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina e vinblastina);
- anticoagulanti (ad es. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressivi (ad es., trazodone, bupropione);
- antiepilettici (ad es., carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antimicotici (ad es., ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo);
- medicinali anti gotta (ad es. colchicina). Non deve prendere Kaletra con colchicina nel caso in cui soffra di problemi renali o al fegato (vedere anche '**Non prenda Kaletra**' sopra);

- medicinale anti-tubercolosi (bedaquilina, delamanid);
- medicinale antivirale usato per trattare l'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti (ad es. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicinali per il trattamento della disfunzione erettile (ad es., sildenafil e tadalafil);
- acido fusidico usato per il trattamento a lungo termine delle infezioni delle ossa e delle articolazioni (ad es. osteomielite);
- medicinali cardiologici tra cui:
 - digossina;
 - calcio-antagonisti (ad es. felodipina, nifedipina, nicardipina);
 - medicinali utilizzati per stabilizzare il battito cardiaco (ad es. bepridil, lidocaina sistemica, chinidina);
- HIV CCR5 – antagonista (ad es. maraviroc);
- inibitore dell'integrasi HIV-1 (ad es. raltegravir);
- medicinali utilizzati per il trattamento di un basso numero di piastrine nel sangue (ad es. fostamatinib);
- levotiroxina (usata nel trattamento di problemi alla tiroide);
- medicinali utilizzati per ridurre il colesterolo nel sangue (ad es. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina e simvastatina);
- medicinali usati per il trattamento dell'asma ed altri problemi correlati al polmone come la malattia polmonare ostruttiva cronica (COPD) (ad es. salmeterolo);
- medicinali usati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare) (ad es. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicinali che influiscono sul sistema immunitario (ad es. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicinali usati per smettere di fumare (ad es. bupropione);
- medicinali antidolorifici (ad es. fentanyl);
- medicinali morfino-simili (ad es. metadone);
- inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs) (ad es. efavirenz, nevirapina);
- contraccettivi orali o contraccettivi in cerotto utilizzati per prevenire una gravidanza (vedere il paragrafo intitolato “**Contraccettivi**” qui di seguito);
- inibitori della proteasi (ad es. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedativi (ad es. midazolam somministrato per iniezione);
- medicinali steroidei (ad es. budesonide, desametasone, fluticasone propionato, etinilestradiolo, triamcinolone).

Legga l'elenco dei medicinali riportato sopra nel paragrafo “Non prenda Kaletra in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti medicinali” per informazioni sui medicinali che non si devono prendere con Kaletra.

Informi il medico o il farmacista se lei o suo/a figlio/a sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere altri medicinali, anche quei medicinali che possono essere ottenuti senza prescrizione medica.

Medicinali per il trattamento della disfunzione erettile (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Non prenda Kaletra** se sta assumendo avanafil o vardenafil.
- Non deve prendere Kaletra con sildenafil usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (elevata pressione sanguigna nell'arteria polmonare) (vedere anche il paragrafo sopra **Non prenda Kaletra**).
- Nel caso in cui stia assumendo sildenafil o tadalafil in concomitanza con Kaletra, può esporsi al rischio di insorgenza di effetti indesiderati come calo della pressione sanguigna, perdita dei sensi, alterazione della vista ed erezione prolungata per oltre 4 ore. Nel caso in cui l'erezione persista oltre

le 4 ore, deve **immediatamente** rivolgersi al medico e chiedere il suo intervento per evitare che si verifichino danni permanenti a carico del pene. Il medico le potrà spiegare questi sintomi.

Contraccettivi

- Nel caso in cui stia utilizzando un contraccettivo orale o un contraccettivo in cerotto per prevenire una gravidanza, deve far ricorso ad ulteriori metodi contraccettivi od utilizzare metodi contraccettivi differenti (e.s. il preservativo) in quanto Kaletra può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali o in cerotto.
- Kaletra non riduce il rischio di trasmissione dell'HIV ad altri individui. È necessario prendere le opportune precauzioni (e.s. usare il preservativo) per evitare la trasmissione della malattia per via sessuale.

Gravidanza e allattamento

- Informi **immediatamente** il medico nel caso in cui stia pianificando di avere un bambino, sia in gravidanza, presuma di essere in gravidanza o stia allattando al seno.
- Donne in fase di allattamento non devono assumere Kaletra se non dietro indicazione diretta del medico.
- Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno perchè esiste la possibilità di trasmettere l'infezione da HIV al bambino attraverso il latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Kaletra non è stato specificamente testato per i suoi possibili effetti sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Non guidi alcun veicolo o non utilizzi macchinari nel caso in cui dovesse notare la presenza di effetti indesiderati (ad esempio nausea) che possono influire negativamente sulla sua capacità di svolgere tali attività in tutta sicurezza. In tal caso, consulti il medico.

3. Come prendere Kaletra

È importante assumere le compresse di Kaletra, ingoiandole per intero senza masticarle, dividerle o frantumarle.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi sulla modalità di assunzione del medicinale consulti il medico o il farmacista.

Quale è la dose di Kaletra che deve prendere e quando?

Uso negli adulti

- Il dosaggio abituale di Kaletra per i pazienti adulti è pari a 400 mg/100 mg due volte al giorno, vale a dire ogni 12 ore, in associazione ad altri medicinali anti-HIV. Pazienti adulti che non hanno precedentemente assunto altri antivirali possono assumere Kaletra compresse anche una volta al giorno alla dose di 800 mg/200 mg. Il medico le indicherà il numero di compresse da prendere. Pazienti adulti che hanno precedentemente assunto altri medicinali antivirali possono prendere Kaletra compresse una volta al giorno al dosaggio di 800 mg/200 mg se il loro medico lo reputa appropriato.
- Kaletra non deve essere assunto una volta al giorno con efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina.
- Le compresse di Kaletra possono essere assunte con o senza il cibo.

Uso nei bambini di età pari o superiore a 2 anni

- Per i bambini, sarà il medico a decidere la dose più appropriata da somministrare (numero di compresse) in funzione dell'altezza e del peso del bambino.
- Le compresse di Kaletra possono essere assunte con o senza il cibo.

Kaletra è anche disponibile in compresse rivestite con film da 200 mg/50 mg. Kaletra in soluzione orale è disponibile per i pazienti che hanno difficoltà ad ingoiare le compresse.

Se lei o suo/a figlio/a prende più Kaletra di quanto deve

- Se si rende conto di avere assunto una dose di Kaletra superiore rispetto a quella prescritta, contatti immediatamente il medico.
- Se non è in grado di contattare il medico, si rechi in ospedale.

Se lei o suo/a figlio/a dimentica di prendere Kaletra

Se assume Kaletra due volte al giorno

- Se nota di aver dimenticato la dose entro 6 ore dall'orario di assunzione abituale, assumi la dose dimenticata appena possibile, e poi prosegua il trattamento secondo le indicazioni e le modalità fornite dal suo medico.
- Se nota di aver dimenticato la dose oltre 6 ore dopo l'orario di assunzione abituale, non assumi la dose dimenticata. Non assumi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se assume Kaletra una volta al giorno

- Se nota di aver dimenticato la dose entro 12 ore dall'orario di assunzione abituale, assumi la dose dimenticata appena possibile, e poi prosegua il trattamento secondo le indicazioni e le modalità fornite dal suo medico.
- Se nota di aver dimenticato la dose oltre 12 ore dopo l'orario di assunzione abituale, non assumi la dose dimenticata. Non assumi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se lei o suo/a figlio/a interrompe il trattamento con Kaletra

- Non interrompa o modifichi l'assunzione della dose giornaliera di Kaletra senza avere prima consultato il medico.
- Kaletra deve essere assunto sempre ogni giorno per tenere sotto controllo l'infezione da HIV, e va assunto anche se dovesse notare un miglioramento delle sue condizioni.
- L'assunzione di Kaletra secondo le raccomandazioni fornite dal medico le permetterà di ritardare il più possibile la comparsa di resistenze al medicinale.
- Nel caso in cui un effetto indesiderato le impedisca di assumere Kaletra secondo la prescrizione del medico, lo informi immediatamente.
- Si accerti di avere sempre a disposizione una quantità di Kaletra sufficiente, in maniera tale da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza ospedaliera, si assicuri di avere a disposizione una scorta di Kaletra tale da coprire il periodo in questione fino a quando non avrà la possibilità di procurarsene un'altra.

- Prosegua il trattamento con il medicinale fino a quando il medico non le darà istruzioni diverse a riguardo.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Kaletra può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Può risultare difficile fare una distinzione tra gli effetti indesiderati causati da Kaletra e e gli effetti che si potrebbero manifestare in seguito all'assunzione di altri medicinali che vengono somministrati al paziente in concomitanza con Kaletra o gli effetti dovuti alle complicazioni conseguenti all'infezione da HIV.

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati da pazienti che hanno assunto questo medicinale. Informi immediatamente il medico nel caso in cui si manifestino questi o altri sintomi. Se la condizione riscontrata dovesse persistere o peggiorare, non esiti a richiedere un pronto intervento medico.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- diarrea;
- nausea;
- infezione del tratto respiratorio superiore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- infiammazione del pancreas;
- vomito, aumento di volume dell'addome, dolore nell'area superiore ed inferiore dello stomaco, flatulenza, indigestione, diminuzione dell'appetito, reflusso dallo stomaco all'esofago che può causare dolore;
 - **Informi il medico** se avverte nausea, vomito o dolore addominale, in quanto possono indicare pancreatite (infiammazione del pancreas).
- gonfiore o infiammazione dello stomaco, dell'intestino e del colon;
- aumento del colesterolo nel sangue, aumento dei livelli di trigliceridi (un tipo di grasso) nel sangue, aumento della pressione sanguigna;
- diminuzione nella capacità dell'organismo di metabolizzare lo zucchero, incluso il diabete mellito, perdita di peso;
- bassa conta dei globuli rossi, bassa conta dei globuli bianchi che di solito vengono utilizzati per combattere le infezioni;
- rash, eczema, accumulo di squame di pelle grassa;
- vertigini, ansia, difficoltà a dormire;
- sensazione di stanchezza, mancanza di forza ed energia, mal di testa inclusa l'emicrania;
- emorroidi;
- infiammazione del fegato incluso aumento degli enzimi epatici;
- reazioni allergiche incluse orticaria e infiammazione della bocca;
- infezione del tratto respiratorio inferiore;
- ingrossamento dei linfonodi;
- impotenza, flusso mestruale abbondante o esteso o mancanza di mestruazioni;
- disturbi muscolari come debolezza e spasmi, dolore alle articolazioni, ai muscoli e alla schiena;
- danno ai nervi del sistema nervoso periferico;

- sudorazione notturna, prurito, rash inclusi gonfiori sulla pelle, infezioni della pelle, infiammazione della pelle o dei pori dei capelli, accumulo di liquidi nelle cellule o tessuti.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100

- sogni anomali;
- perdita o cambiamento del senso del gusto;
- perdita dei capelli;
- anomalie nell'elettrocardiogramma (ECG) chiamata blocco atrioventricolare;
- formazione di placche all'interno delle arterie che possono condurre ad infarto ed ictus;
- infiammazione dei vasi sanguigni e dei capillari;
- infiammazione del dotto biliare;
- tremore incontrollato del corpo;
- costipazione;
- infiammazione venosa profonda dovuta ad un coagulo di sangue;
- bocca secca;
- incapacità a controllare l'intestino;
- infiammazione del primo tratto dell'intestino tenue subito dopo lo stomaco, ferita o ulcera nel tratto digestivo, sanguinamento dal tratto intestinale o dal retto;
- globuli rossi nelle urine;
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero);
- depositi di grasso nel fegato, ingrossamento del fegato;
- mancanza di funzionalità dei testicoli;
- un insieme di sintomi correlati ad infezioni inattive nel corpo (immunoriduzione);
- aumento dell'appetito;
- livello anormalmente elevato di bilirubina (un pigmento prodotto dalla degradazione dei globuli rossi) nel sangue;
- diminuzione del desiderio sessuale;
- infiammazione dei reni;
- necrosi dell'osso dovuta a scarso apporto di sangue all'area;
- piaghe o ulcere della bocca, infiammazione dello stomaco e dell'intestino;
- insufficienza renale;
- degradazione delle fibre muscolari risultante nel rilascio del contenuto della fibra muscolare (mioglobina) nel circolo sanguigno;
- un suono in un orecchio o in entrambi, come un ronzio, tintinnio o un fischio;
- tremore;
- chiusura anormale di una delle valvole (valvola tricuspide del cuore);
- vertigine (sensazione di giramento);
- disturbi oculari, visione anormale;
- aumento di peso.

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- rash cutanei e vesciche (sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme) gravi o a rischio della vita.

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- calcoli renali.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati dovesse peggiorare o nel caso in cui notasse qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kaletra

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi Kaletra dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.
- Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
- Non usi questo medicinale se nota alterazioni del colore.

Come smaltire Kaletra non utilizzato?

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kaletra

I principi attivi sono lopinavir e ritonavir

Ogni compressa di Kaletra contiene 100 mg di lopinavir e 25 mg di ritonavir.

Gli altri componenti sono:

Compressa

Silice anidra colloidale, copovidone, stearil fumarato di sodio, sorbitan laurato.

Componenti di Rivestimento

Alcool polivinilico, talco, biossido di titanio, macrogols tipo 3350, ossido di ferro giallo E172.

Descrizione dell'aspetto di Kaletra e contenuto della confezione

Kaletra compresse rivestite con film è di colore giallo chiaro e su di esse è impresso il [logo Abbott] e "KC".

Kaletra 100 mg/25 mg compresse rivestite con film sono fornite in flaconi di plastica contenenti 60 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Produttore

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 9 1 384 0910

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.