

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
Разрешение за употреба №

12044/13.12.05

680/08.09.05

*Милер*

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско наименование на лекарствения продукт

Kaletra soft capsules  
Калетра меки капсули

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка мека капсула Kaletra съдържа 133.3 mg lopinavir съвместно с 33.3 mg ritonavir като фармакокинетичен енхансер.

За помощните вещества, виж раздел 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Меки капсули.  
Капсулите са оранжеви с печат с черно мастило на (Abbott лого) и "PK".

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Kaletra е показана за лечение на инфектирани с HIV-1 възрастни и деца над 2 годишна възраст, в комбинация с други антиретровирусни продукти.

Голямата част от опита с Kaletra е получена от употребата на продукта при пациенти, при които не е било провеждано антиретровирусно лечение. Данните за предварително, интензивно третиращи с протеазен инхибитор пациенти, са ограничени. Ограничени са и данните за животоспасяващо лечение при пациенти, при които терапията с Kaletra се е оказала неуспешна.

Изборът на Kaletra за лечение на HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани вече с протеазни инхибитори, е необходимо да бъде базиран на изследване на индивидуалната вирусна резистентност и на историята на лечение на пациентите (виж раздели 4.4 и 5.1).

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Kaletra трябва да се назначава от лекари, които имат опит в лечението на инфекцията с HIV.



*Прилагане при възрастни и подрастващи:* препоръчителната доза Kaletra е два пъти дневно по три капсули, приети с храна. Пероралният разтвор е подходящ за пациенти със затруднено преглъщане.

*Прилагане при деца (2 годишни и над 2 годишна възраст):* пероралният разтвор е препоръчителен избор за най-точно дозиране при деца на база на телесна повърхност\* (моля отнесете се до Кратката Характеристика на пероралния разтвор Kaletra). Все пак, ако при деца е намерено за необходимо да се прибегне до меките капсули, те трябва да бъде прилагани с особено внимание, тъй като се свързват с по-малки потенциални възможности за точно дозиране. Поради това, децата получаващи меки капсули могат да имат по-висока експозиция (с риск от повишена токсичност) или по-ниска експозиция (с риск от недостатъчна ефективност). Следователно, когато меките капсули се дозират при деца, полезно средство може да бъде терапевтичното лекарствено мониториране, за да се подsigури подходяща експозиция на lopinavir при отделния пациент.

Указания за дозиране с меки капсули при деца	
Телесна повърхност* (m <sup>2</sup> )	Двукратна дневна доза (доза в mg)
0.40 – 0.75	1 мека капсула (133.3/33.3 mg)
0.80 – 1.3	2 меки капсули (266.6/66.6 mg)
1.4 – 1.75	3 меки капсули (400/100 mg)

\*Телесната повърхност може да бъде изчислена по следната формула:

$$\text{Телесна повърхност (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{ръст (cm)} \times \text{телесна маса (kg)}) / 3600}$$

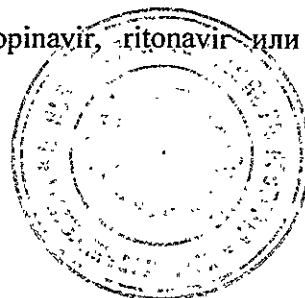
*Деца под 2 години:* поради ограниченото количество данни по отношение на клиничната ефективност и безопасност, Kaletra не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст.

*Чернодробни увреждания:* при инфектирани с HIV пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност е наблюдавано повишение на експозицията към lopinavir от приблизително 30%, но не се очаква да е от клинично значение (виж раздел 5.2). Няма данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Kaletra не трябва да се прилага при тези пациенти (виж раздел 4.3).

*Бъбречни увреждания:* При пациенти с увредена бъбречна функция не се налага коригиране на дозировката. Kaletra трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежки бъбречни увреждания. (виж раздел 4.4).

### 4.3 Противопоказания

Пациенти с известна свръхчувствителност към lopinavir, ritonavir или някои от помощните вещества.



Пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

Kaletra съдържа lopinavir и ritonavir, и двете са инхибитори на P450 изоензим CYP3A. Kaletra не трябва да се прилага съвместно с лекарствени продукти, чиито клирънс е зависим в голяма степен от CYP3A и за които повишените плазмени нива са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи състояния. Тези лекарствени продукти включват: astemizole, terfenadine, midazolam, triazolam, cisapride, pimozide, amiodarone, ерготаминови алкалоиди (напр. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine и methylegonovine).

Растителни продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), не трябва да се употребяват, докато се прилагат lopinavir и ritonavir, поради риск от понижени плазмени концентрации и намалено клинично действие на lopinavir и ritonavir (виж раздел 4.5).

Rifampicin не трябва да се използва в комбинация с Kaletra, поради това, че съвместното им приложение може да предизвика съществено понижение на концентрациите на lopinavir, което пък значитимо отслабва терапевтичния ефект на lopinavir (виж раздел 4.5).

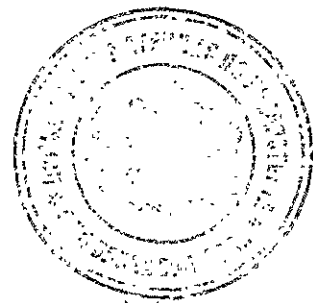
#### 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

##### Пациенти със съпътстващи заболявания

*Чернодробно заболяване:* не са установени безопасността и ефективността на Kaletra при пациенти със съпътстващи значителни чернодробни нарушения. Kaletra е противопоказана при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (виж раздел 4.3). Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани реакции. В случай на съвместна антивирусна терапия за хепатит В или С, моля отнесете се към съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

По време на комбинираното антиретровирусно лечение, пациентите със съпътстващо чернодробно нарушение, включително хроничен хепатит имат повишена честота на чернодробни функционални отклонения и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При такива пациенти, ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се има предвид прекъсване или преустановяване на лечението.

*Бъбречно заболяване:* Тъй като бъбречния клирънс на lopinavir и ritonavir е незначителен, не се очакват повишени плазмени концентрации при пациенти с бъбречна недостатъчност. Тъй като lopinavir и ritonavir са свързани с плазмените протеини във висока степен, е малко вероятно те да бъдат значително изместени при хемодиализа или перитонеална диализа.



*Хемофилия:* Има съобщения за повишен риск от кървене, включващо спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е бил даван допълнително фактор VIII. В повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или въведено отново, ако преди това е било прекъснато. Била е предизвикана случайна връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Поради това, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от увеличено кървене.

#### Повишение на липидите

Лечението с Kaletra води до увеличаване, понякога подчертано, на нивата на общия холестерол и триглицериди. Изследване на триглицеридите и холестерола трябва да се провежда преди започване на лечение с Kaletra и периодично по време на лечението. Особено внимание трябва да се обърне на пациентите с високи изходни стойности и с анамнестични данни за липидни нарушения. Липидните нарушения трябва да се контролират с подходящи клинични средства (виж също раздел 4.5 за допълнителна информация за потенциалните взаимодействия с HMG-CoA редуктазните инхибитори).

#### Панкреатит

Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително онези които развиват хипертриглицеридемия. В повечето от тези случаи пациентите са имали анамнестични данни за панкреатит и/или съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, асоцииращи се с панкреатит. Изразеното повишение на нивата на триглицеридите представлява рисков фактор за развитие на панкреатит. Пациентите в напреднала фаза на HIV/СПИН може да са изложени на риск от повишени нива на триглицеридите и панкреатит.

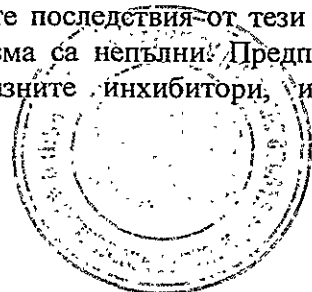
Панкреатит трябва да се предполага, ако са на лице клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните показатели (такива като повишени нива на серумната липаза или амилаза), които навеждат на мисълта за панкреатит. Пациентите с подобни признаци или симптоми трябва да се оценяват, а лечението с Kaletra да бъде преустановено, ако се постави диагноза панкреатит (виж раздел 4.8).

#### Хипергликемия

За пациенти, приемащи протеазни инхибитори са съобщени начало на захарен диабет (новооткрит), хипергликемия или обостряне на съществуващ захарен диабет. В някои от тези случаи хипергликемията е била тежка и в някои случаи, свързана с кетоацидоза. Много от пациентите имат объркващи медицински състояния, някои от които изискват терапия с продукти, които се асоциират с развитие на захарен диабет или хипергликемия.

#### Преразпределение на мастната тъкан и метаболитни разстройства

Комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV. Трайните последици от тези събития понастоящем не са известни. Познанията за механизма са непълни. Предполага се връзка между висцералната липоматоза и протеазните инхибитори, и между



липоатрофията и нуклеозидните инхибитори на обратната транскриптаза. Повишеният риск от липодистрофия се свързва, както с някои индивидуални фактори като напреднала възраст, така и с фактори, свързани с приема на лекарствата, като по-голяма продължителност на антиретровирусното лечение и съпроводените с това метаболитни нарушения. Клиничното изследване трябва да включва оценка на физикалните признаци на преразпределение на мастната тъкан. Внимание трябва да се обръща на измерването на серумните липиди и кръвната захар на гладно. Липидните разстройства трябва да се контролират с подходящи клинични средства (виж раздел 4.8).

#### Синдром на имунно реактивиране

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти, инфектирани с HIV могат да се проявят възпалителни реакции към безсимптомни или остатъчни, опортюнистични патогени и да доведат до сериозни клинични състояния, или влошаване на симптомите. Такива реакции типично са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis carinii*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и, когато е необходимо, да бъде започнато лечение.

#### Взаимодействия с лекарствени продукти

Kaletra съдържа lopinavir и ritonavir, които са инхибитори на P450 изоензим CYP3A. Има вероятност Kaletra да предизвиква повишение на плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP3A. Тези повишени плазмени концентрации на съпътстващи лекарствени продукти може да увеличат или удължат техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции (виж раздели 4.3 и 4.5).

По-специално внимание трябва да се обърне на предписването на sildenafil при пациенти, приемачи Kaletra. Очаква се едновременното приложение на Kaletra и sildenafil съществено да повиши концентрациите на sildenafil и да доведе до увеличение на свързаните със sildenafil нежелани лекарствени реакции, включително хипотония, синкоп, промени в зрението и продължителна ерекция (виж раздел 4.5).

Метаболизмът на HMG-CoA редуктазните инхибитори simvastatin и lovastatin силно зависи от CYP3A, затова едновременната употреба на Kaletra и simvastatin или lovastatin не се препоръчва, поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Необходимо е да се подхожда внимателно и да се обсъди намаление на дозите, в случай че Kaletra се употребява успоредно с atorvastatin, който се метаболизират в по-ниска степен чрез CYP3A. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва pravastatin или fluvastatin (виж раздел 4.5).

По-специално внимание трябва да се обръща при предписване на Kaletra, съвместно с лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират удължаване на QT интервала, като: chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, claritromycin. Действително Kaletra би могла да увеличи концентрациите на едновременно прилаганите лекарствени продукти



и това може да доведе до усилване на техните нежелани реакции върху сърцето. Сърдечни събития при употреба на Kaletra са докладвани в предклинични изпитвания; следователно потенциалните сърдечни ефекти на Kaletra засега не могат да бъдат изключени (виж раздели 4.8 и 5.3).

Rifampicin не трябва да се използва в комбинация с Kaletra, тъй като това може да предизвика силно понижаване на концентрацията на lopinavir, което от своя страна може значимо да намали терапевтичния ефект на lopinavir (виж раздели 4.3 и 4.5).

*Орални контрацептиви:* тъй като нивата на ethinyl oestradiol може да се понижат, необходимо е да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато едновременно с Kaletra се прилагат базирани на естроген орални контрацептиви (виж раздел 4.5).

#### Други

Kaletra не се препоръчва за употреба при деца до 2-годишна възраст поради ограниченото количество данни за ефективност и безопасност.

Kaletra не лекува дефинитивно HIV инфекцията или СПИН. Тя не намалява риска от предаване на HIV на други лица чрез полов контакт или по кръвен път. Необходимо е да се предприемат подходящи предпазни мерки. За пациентите, приемащи Kaletra все още има риск да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV и СПИН.

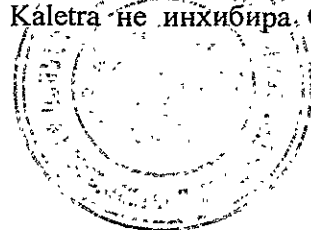
Данните за животоспасяващо лечение на пациенти, при които терапията с Kaletra не е постигнала успех, са ограничени. В момента се провеждат проучвания за по-нататъшно установяване на ползата на потенциални животоспасяващи терапевтични режими (напр. amprenavir или saquinavir). Засега съществуват ограничени данни за приложението на Kaletra при пациенти, на които е било прилагано лечение с протеазни инхибитори.

Меките капсули Kaletra съдържат като помощно вещество sunset yellow [E110], което може да предизвика алергичен тип реакции. Алергиите са по-чести при пациенти, алергични към аспирин.

Не се препоръчва съвместно приложение на Kaletra и fluticasone, или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4, освен ако потенциалните ползи от лечението не надвишават риска от системи кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия (виж раздел 4.5).

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Kaletra съдържа lopinavir и ritonavir, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450 *in vitro*. Едновременното проложение на Kaletra и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A може да доведе до повишени плазмени концентрации на другия лекарствен продукт, което може да усили или удължи неговите терапевтични ефекти и нежелани реакции. Kaletra не инхибира CYP2C6,



CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6, CYP1A2 при клинично значимите концентрации (виж раздел 4.3).

Демонстрирано е, че *in vivo* Kaletra индуцира собствения си метаболизъм и увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, метаболизирани от ензимната система цитохром P450 и чрез глюкуронизация. Това може да доведе до понижени плазмени концентрации и възможно намаляване на ефективността на съвместно прилаганите лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които са противопоказани, особено поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани реакции, са изброени в раздел 4.3 Противопоказания.

#### *Антиретровирусни агенти*

##### *Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)*

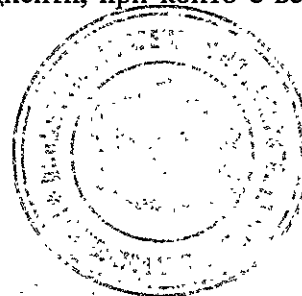
Stavudine и Lamivudine: не се наблюдава промяна във фармакокинетиката на lopinavir, когато Kaletra се прилага самостоятелно или в комбинация с stavudine и lamivudine при клиничните проучвания.

Didanosine: препоръчва се didanosine да се прилага на празен стомах; поради това didanosine трябва да се приема един час преди или два часа след Kaletra (приемана по време на хранене). Стомашно-устойчивата форма на didanosine трябва да се прилага най-малко два часа след хранене.

Zidovudine и Abacavir: Kaletra индуцира глюкорониране, поради това Kaletra има потенциал да намалява плазмените концентрации на zidovudine и abacavir. Клиничната значимост на това потенциално взаимодействие е неизвестна.

##### *Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)*

Nevirapine: при здрави доброволци, няма очевидна промяна във фармакокинетиката на lopinavir, при съвместно прилагане на nevirapine и Kaletra. Резултати от проучване при HIV-позитивни педиатрични пациенти показват намаляване на концентрациите на lopinavir по време на съвместно приложение с nevirapine. Очаква се, ефектът на nevirapine при HIV-позитивни възрастни пациенти да бъде подобен на този при педиатричните пациенти и концентрациите на lopinavir може да бъдат понижени. Клиничното значение на това фармакокинетично взаимодействие е неизвестно. Не могат да се изведат формални препоръки за коригиране на дозировката, когато Kaletra се прилага успоредно с nevirapine. Все пак, на базата на клиничния опит, при съвместно приложение с nevirapine може да се обсъди увеличение на дозировката на Kaletra до 533/133 mg (4 капсули) два пъти дневно, особено за пациенти, при които е вероятна намалена чувствителност към lopinavir.



Efavirenz: при употреба на комбинация с efavirenz и два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза при пациенти, на които е била прилагана терапия с няколко протеазни инхибитора, повишаването на дозата на Kaletra с 33,3% от 400/100 mg (3 капсули) два пъти дневно на 533/133 mg (4 капсули) два пъти дневно, даде сходни плазмени концентрации на lopinavir в сравнение с натрупаните данни за Kaletra 400/100 mg (3 капсули) два пъти дневно.

Увеличаване на дозировката на Kaletra от 400/100 mg (3 капсули) два пъти дневно на 533/133 mg (4 капсули) два пъти дневно трябва да се има предвид, когато продуктът се прилага заедно с efavirenz. Препоръчва се това да става внимателно, тъй като такава корекция на дозировката може да бъде недостатъчна за някои пациенти.

#### *Съвместно приложение с други протеазни инхибитори (PIs)*

Проучвана е комбинацията Kaletra (400/100 mg двукратно дневно) с намалени дози amprenavir, indinavir, nelfinavir и saquinavir при равновесни концентрации сравнено с проучвания при здрави доброволци на клинични дози съответно от всеки HIV протеазен инхибитор, без ritonavir. Описани са също сравнения с публикуваните фармакокинетични данни за режими на amprenavir и saquinavir, с покачване на ritonavir. Допълнително са дискутирани ефектите на допълнителния ritonavir върху фармакокинетиката на lopinavir. Забележете, че историческите сравнения на режимите на протеазните инхибитори, с покачване на ritonavir, трябва да се тълкуват с внимание (по-долу виж подробности при комбиниране). По отношение на безопасност и ефективност не са установени подходящи дози от HIV протеазен инхибитор, в комбинация с Kaletra. Затова комбинираното приложение на Kaletra с протеазни инхибитори налага близко проследяване.

Amprenavir: съвместната употреба на Kaletra с amprenavir 750 mg двукратно дневно, води до повишение на AUC на amprenavir с 70%, а на  $C_{min}$  с 4.6 пъти, сравнено с amprenavir 1200 mg двукратно дневно, самостоятелно. От друга страна, AUC на lopinavir намалява с 38%. Възможно е да е необходимо увеличение на дозата Kaletra, но това може допълнително да повлияе концентрациите на amprenavir.

Концентрациите на amprenavir са по-ниски (приблизително 30%), при комбиниране с Kaletra, в сравнение с подсилен amprenavir (amprenavir 600 mg/ritonavir 100 mg), двукратно дневно.

Indinavir: indinavir 600 mg двукратно дневно в комбинация с Kaletra води до еднаква AUC на indinavir, по-висока  $C_{min}$  (с 3.5 пъти) и по-ниска  $C_{max}$ , сравнено с indinavir 800 mg трикратно дневно, самостоятелно. Освен това, въз основа на историческо сравнение с Kaletra самостоятелно, концентрациите на lopinavir не изглеждат да се повлияват, когато се комбинират двата лекарствени продукта, Kaletra и indinavir.

Nelfinavir: приложението на nelfinavir 1000 mg двукратно дневно, в комбинация с Kaletra води до еднакви  $C_{max}$  и AUC на nelfinavir и по-висока  $C_{min}$ , сравнено с nelfinavir





1250 mg двукратно дневно, самостоятелно. Допълнително се повишават концентрациите на активния M8 метаболит на nelfinavir.

От друга страна, по време на съвместно приложение на nelfinavir с Kaletra, с 27% намалява AUC на lopinavir. Възможно е да е необходимо увеличение на дозата Kaletra, но това може допълнително да повлияе концентрациите на nelfinavir и активния му метаболит. Не са проучвани по-високи дози Kaletra.

Saquinavir: съвместното приложение на saquinavir 800 mg двукратно дневно и Kaletra води до повишена AUC на saquinavir с 9.6 пъти, сравнено с saquinavir 1200 mg три пъти дневно, прилаган самостоятелно.

Съвместното приложение на saquinavir 800 mg двукратно дневно и Kaletra води до повишена AUC на saquinavir с приблизително 30%, сравнено с saquinavir/ritonavir 1000/100 mg двукратно дневно и дава подобна експозиция на тази докладвана след saquinavir/ritonavir 400/400 mg двукратно дневно.

Когато saquinavir 1200 mg двукратно дневно се комбинира с Kaletra не е отбелязано допълнително повишение на концентрациите. Освен това, въз основа на историческо сравнение с Kaletra самостоятелно, концентрациите на lopinavir не изглеждат да се повлияват, когато се комбинират двата лекарствени продукта, Kaletra и saquinavir.

Ritonavir: съвместното приложение на Kaletra и допълнителен ritonavir 100 mg, двукратно дневно води до повишение на AUC и  $C_{min}$  на lopinavir със съответно 33% и 64%, в сравнение с Kaletra самостоятелно.

*Други лекарствени продукти:*

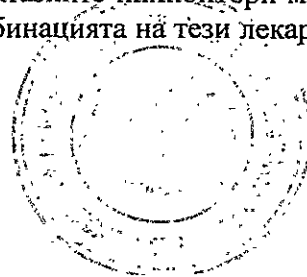
Антиаритмични продукти (bepiridil, системен lidocaine и quinidine): концентрациите могат да се увеличат при съвместно приложение с Kaletra. Препоръчват се повишено внимание и мониториране на терапевтичните концентрации, когато това е възможно.

Антикоагуланти: Концентрациите на warfarin могат да се повлияят при съвместно приложение с Kaletra. Препоръчва се наблюдение на INR (international normalised ratio).

Антиконвулсанти (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine): ще индуцират CYP3A4 и могат да понижат концентрациите на lopinavir.

Дихидропиридинови блокери на калциевите канали (напр. felodipine, nifedipine, nicardipine): техните серумни концентрации могат да се повишат от Kaletra.

HMG-CoA редуктазни инхибитори: Очаква се, HMG-CoA редуктазните инхибитори като lovastatin и simvastatin, чийто метаболизъм е силно зависим от CYP3A4, да имат подчертано повишени плазмени концентрации при съвместно приложение с Kaletra. Тъй като повишените концентрации на HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинацията на тези лекарствени



продукти с Kaletra не се препоръчва. Atorvastatin е по-малко зависим за метаболизма си от CYP3A. Когато atorvastatin се дава едновременно с Kaletra, за atorvastatin се наблюдава средно 4,7-кратно и 5,9-кратно увеличение съответно на  $C_{max}$  и AUC. При съвместна употреба с Kaletra трябва да се прилага най-малката възможна доза atorvastatin. Резултатите от едно клинично изпитване за взаимодействие между Kaletra и pravastatin не разкри клинично значимо взаимодействие. Метаболизмът на pravastatin и fluvastatin не зависи от CYP3A4 и не се очаква взаимодействие с Kaletra. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва pravastatin или fluvastatin.

Dexamethasone: може да индуцира CYP3A4 и може да понижи концентрациите на lopinavir.

Sildenafil: съвместното приложение на единична доза sildenafil 100 mg с ritonavir 500 mg два пъти дневно води до 1000% повишение на плазмената AUC на sildenafil в стабилни (steady-state) концентрации. На базата на тези данни, съвместната употреба на sildenafil и Kaletra не се препоръчва и в никакъв случай началната доза на sildenafil не бива да надхвърля 25 mg за 48 часа (виж раздел 4.4).

Cyclosporin, sirolimus (rapamycin) и tacrolimus: концентрациите може да се повишат при едновременното прилагане с Kaletra. Препоръчва се по-често мониториране на терапевтичната концентрация до стабилизиране на плазмените нива на тези лекарствени продукти.

Ketoconazole и itraconazole: възможно е серумните им концентрации да се повишат от Kaletra. Не се препоръчват големи дози ketoconazole и itraconazole (> 200 mg дневно).

Clarithromycin: Очаква се умерено увеличение на AUC на clarithromycin при едновременно приложение с Kaletra. При пациенти с увреждане на бъбречната или чернодробната функция трябва да се обсъди редукция на дозировката на clarithromycin. (виж раздел 4.4).

Methadone: Демонстрирано е, че Kaletra понижава плазмените концентрации на methadone. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на methadone.

Перорални контрацептиви: тъй като нивата на ethinyl oestradiol може да се понижат, при едновременно приложение с базирани на естроген перорални контрацептиви трябва да се прилагат алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки.

Rifabutin: когато rifabutin и Kaletra се прилагат съвместно за 10 дни,  $C_{max}$  и AUC на rifabutin (изходното лекарствено вещество и активният метаболит 25-O-desacetyl) се повишават съответно 3,5-кратно и 5,7-кратно. На базата на тези данни се препоръчва намаление на дозата rifabutin с 75% (т.е. 150 mg през ден или 3 пъти седмично), когато се прилага с Kaletra. Възможно е да се наложи по-нататъшно намаляване на дозата.



Rifampicin: Поради големите понижения на концентрациите на lopinavir, rifampicin не трябва да се прилага в комбинация с Kaletra (виж раздели 4.3 и 4.4).

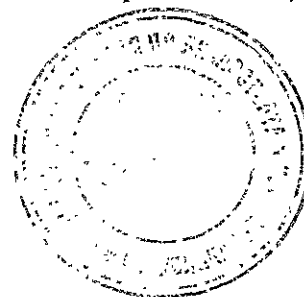
Hypericum perforatum (Жълт кантарион): Серумните нива на lopinavir и ritonavir може да се понижат от съвместната употреба на билковия продукт жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Това се дължи на индуциране от жълтия кантарион на ензимите, метаболизиращи лекарства. Следователно, билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с lopinavir и ritonavir. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, това трябва да се прекрати и ако е възможно, да се проверят вирусните нива. Нивата на lopinavir и ritonavir може да се повишат при спирането на жълтия кантарион. Възможно е, да се наложи промяна на дозировката на Kaletra. Индуциращият ефект може да персистира в продължение на поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (виж раздел 4.3).

Fluticasone propionate (взаимодействие с ritonavir): В клинично проучване, при което са прилагани на здрави доброволци капсули ritonavir от 100 mg два пъти дневно, съвместно с 50 µg fluticasone propionate интраназално (4 пъти дневно), в продължение на седем дни, плазмените нива на fluticasone propionate се увеличават значително, докато вътрешните кортизолови нива намаляват с приблизително 86% (90% доверителен интервал 82 – 89%). По-изразени ефекти могат да се очакват, когато fluticasone propionate се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ritonavir и инхалаторно, или интраназално прилаган fluticasone propionate; това може също да се прояви и с други кортикостероиди, метаболизиращи се посредством P450 3A пътя, например budesonide. Следователно, съвместното приложение на Kaletra и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (виж раздел 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида и близко проследяване за локални и системни ефекти, или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. beclomethasone). Освен това, в случай на прекратяване на глюкокортикоиди, може да трябва да се направи постепенно намаляване на дозата им за продължителен период. Ефектите на високата системна експозиция на fluticasone върху плазмените нива на ritonavir все още не са известни.

Въз основа на известните метаболитни профили не се очакват клинично значими взаимодействия между Kaletra и fluvastatin, dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin или fluconazole.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма данни за употреба на Kaletra при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциалният риск за хора е неизвестен. Kaletra не трябва да се употребява по време на бременността, освен ако няма категорична необходимост.



Проучвания при плъхове показват, че lopinavir се екскретира в кърмата. Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата при човека. Инфектираните с HIV жени в никакъв случай не трябва да кърмят, за да избегнат предаването на HIV.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работата с машини.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на Kaletra е изследвана при 612 пациента в клинични проучвания фаза III/III, в които 442 от тях са приемали доза от 400/100 mg (3 капсули) два пъти дневно. В някои проучванията Kaletra беше използвана в комбинация с efavirenz или nevirapine.

Най-честата нежелана реакция, свързана с терапията с Kaletra е диария, която в общия случай е с лека до умерена тежест. За 48 седмичния период на терапия, прекъсването поради нежелани реакции е 4,5% (при пациентите, лекувани за първи път) и 9% (за вече лекуваните пациенти).

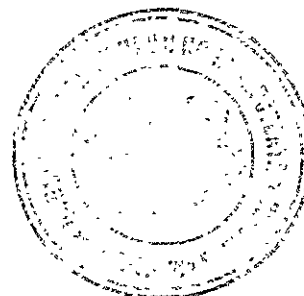
Важно е да се отбележи, че са докладвани случаи на панкреатит при пациенти, приемащи Kaletra, включително тези, които развиват хипертриглицеридемия. Освен това, има редки случаи на удължаване на PR интервала по време на лечение с Kaletra. (виж раздел 4.4: раздели Панкреатит и Повишение на липидите).

При протеазните инхибитори са докладвани повишени нива на креатинин фосфокиназата (СРК), миалгия, миозит и, в редки случаи, рабдомиолиза, особено при комбинации с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с преразпределение на мастната тъкан (липодистрофия) при пациенти с HIV, включително загуба на периферна и лицева подкожна мастна тъкан, увеличена интраабдоминална и висцерална мастна тъкан, хипертрофия на гърдите и дорзоцервикално натрупване на мастна тъкан (биволска гърбица).

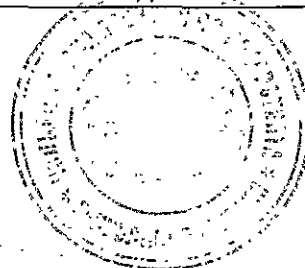
Комбинираното антиретровирусно лечение се свързва с метаболитни нарушения като хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, инсулинова резистентност, хипергликемия и хиперлактатемия (виж раздел 4.4).

По време на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), при инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит може да се прояви възпалителна реакция към асимптоматични или остатъчни опортюнистични инфекции (виж раздел 4.4).





		варикозно разширени вени, дълбок тромбофлебит, съдови изменения
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея, ринит, засилена кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
	Чести	Гадене, повръщане, коремна болка, абнормни изпражнения, диспепсия, метеоризъм, стомашно-чревно разстройство
	Нечести	Подуване на корема, запек, сухота в устата, дисфагия, ентероколит, оригване, езофагит, фекална инконтиненция, гастрит, гастроентерит, хеморагичен колит, язви в устата, панкреатит <sup>2</sup> , сиаладенит, стоматит, улцерозен стоматит, периодонтит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Холецистит, хепатит, хепатомегалия, отлагане на мазнини в черния дроб, чернодробна болезненост
Нарушения в областта на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, липодистрофия
	Нечести	Алопеция, суха кожа, екзема, ексфолиативен дерматит, макулопапуларен обрив, увреждане на ноктите, сърбеж, себорея, промяна в цвета на кожата, кожна язва, оток на лицето, акне, изпотяване, кожни стрии
Мускулоскелетни нарушения и нарушения на съединителната тъкан	Нечести	Артралгия, артроза, миалгия, болки в гърба, ставни нарушения
Бъбречни и урологични нарушения	Нечести	Камъни в бъбреците, промени в урината, албуминурия, хиперкалцинурия, хиперурикемия
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Нечести	Абнормна еякулация, уголемяване на гърдите, гинекомастия, импотентност, менорагия
Общи нарушения и промени в мястото на приложение	Чести	Астения
	Нечести	Гръдна болка, субстернална гръдна болка, втрисане, висока температура, грипозен синдром, физическо неразположение, болка, периферен едем, лекарствени взаимодействия



Изследвания	Много чести (степен 3 или 4)	Повишени триглицериди, повишен общ холестерол, повишена GGT
	Чести (степен 3 или 4)	Повишена глюкоза, повишена амилаза, повишени SGOT/AST, повишени SGPT/ALT, отклонения в изследванията за чернодробна функция
	Нечести	Намалена глюкозна поносимост, увеличение на телесната маса, загуба на телесна маса, повишен билирубин, нарушено хормонално ниво, отклонения в лабораторните изследвания

<sup>1</sup> тази реакция е с фатален изход.

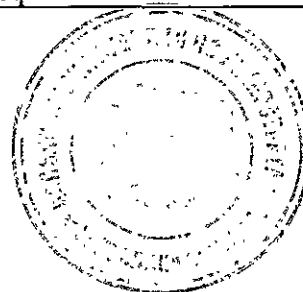
<sup>2</sup> Виж раздел 4.4: панкреатит и липиди.

#### Педиатрични пациенти

При деца на 2 и над 2 годишна възраст, профила на безопасност е подобен на този при възрастните пациенти.

<i>Нежелани лекарствени реакции в клинични изпитвания при педиатрични пациенти</i>		
Инфекции и паразитози	Чести	Вирусна инфекция
Нарушения на нервната система	Чести	Промени във вкуса
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Запек, повръщане, панкреатит*
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хепатомегалия
Нарушения в областта на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, суха кожа
Общи нарушения и промени в мястото на приложение	Чести	Висока температура
Изследвания	Чести (степен 3 или 4)	Повишено активирано парциално тромбопластиново време, понижен хемоглобин, понижени тромбоцити, повишен натрий, повишен калий, повишен калций, повишен билирубин, повишени SGPT/ALT, повишени SGOT/ALT, повишен общ холестерол, повишена амилаза, повишена пикочна киселина, понижен натрий, понижен калий, понижен калций, понижени неутрофили

\* Виж раздел 4.4: панкреатит и липиди.



### Следрегистрационен опит

Хепатит и рядко жълтеница са докладвани при пациенти, приемащи Kaletra, с или без наличието на рискови фактори за хепатит.

### 4.9 Предозиране

Засега има ограничени данни за случаи на остро предозиране на Kaletra при хора.

Нежеланите клинични признаци, наблюдавани при кучета включват саливация, повръщане и диария / абнормни изпражнения. Белезите на токсичност наблюдавани при мишки, плъхове или кучета включват намалена активност, атаксия, изтощение, дехидратация и тремори.

При предозиране на Kaletra няма специфичен антидот. Лечението на предозиране на Kaletra се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако е показано, трябва да се постигне елиминиране на нерезорбираното количество лекарствено вещество чрез повръщане или промивка на стомаха. Прилагането на активен въглен може също да бъде използвано за подпомагане отстраняването на нерезорбираното лекарствено вещество. Тъй като Kaletra се свързва с плазманите протеини във висока степен, малко вероятно е диализата да бъде от значителна полза за отстраняване на лекарственото вещество.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусен продукт за системна употреба, АТС код: J05AE06.

Механизъм на действие: Lopinavir осигурява антивирусната активност на Kaletra. Lopinavir е инхибитор на протеазите на HIV-1 и HIV-2. Инхибирането на HIV протеазата предотвратява разцепването на полипротеина *gag-pol*, което води до производство на незрял, невирулентен вирус.

Антивирусна активност *in vitro*: Антивирусната активност на lopinavir *in vitro* срещу лабораторни и клинични HIV щамове беше оценено в съответно остро инфектирани лимфобластни клетъчни линии и периферни кръвни лимфоцити. В отсъствие на човешки серум, средната стойност на EC<sub>50</sub> на lopinavir срещу 5 различни HIV-1 лабораторни щамове е 19 nM. В отсъствие и в присъствие на 50% човешки серум, средната стойност на EC<sub>50</sub> на lopinavir срещу HIV-1<sub>ПВ</sub> в MT4 клетките е съответно 17 nM и 102 nM. В отсъствие на човешки серум средната EC<sub>50</sub> на lopinavir срещу няколко клинични изолата на HIV-1 е 6,5 nM.





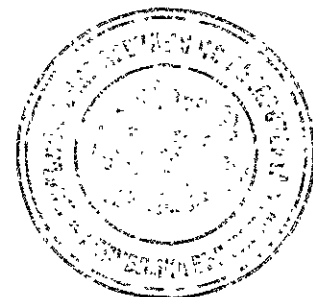
### Резистентност

Селектирани са *in vitro* HIV-1 изолати с понижена чувствителност към lopinavir. HIV-1 се пасира (пресява) *in vitro* само с lopinavir и с lopinavir плюс ritonavir, в съотношения на концентрациите, представляващи плазмените концентрационни съотношения, установени при терапията с Kaletra. Генотипният и фенотипният анализ на вирусите, селектирани при тези пасажии, предполага, че присъствието на ritonavir в такива съотношения на концентрациите, не повлиява измеримо селекцията на резистентни към lopinavir вируси.

Като цяло *in vitro* характеризирането на фенотипната кръстосана резистентност между lopinavir и другите протеазни инхибитори показва, че намалената чувствителност към lopinavir корелира тясно с намалената чувствителност към ritonavir и indinavir, но не корелира тясно с намалената чувствителност към amprenavir, saquinavir и nelfinavir.

Установени са генотипни корелации на намалената фенотипна чувствителност към lopinavir при вируси, селектирани от други протеазни инхибитори. Проведена беше оценка на антивирусната активност на lopinavir *in vitro* срещу 112 клинични изолата от пациенти, при които лечението с един или повече протеазни инхибитори не е било успешно. Следните мутации на HIV протеазата са свързани с намалена чувствителност *in vitro* към lopinavir в този панел: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медианата на EC<sub>50</sub> за lopinavir срещу изолати с 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации при указаните по-горе позиции на аминокиселините е съответно 0,8; 2,7; 13,5 и 44,0-кратно по-висока от EC<sub>50</sub> срещу див тип HIV. Всичките 16 вируса, показали >20-кратно промяна в чувствителността, съдържат мутации на позиции 10, 54, 63 плюс 82 и/или 84. В допълнение, те съдържат по средно 3 мутации на аминокиселини на позиции 20, 24, 46, 53, 71 и 90.

Антивирусна активност на Kaletra при пациенти с неуспешна терапия с протеазен инхибитор. Клиничното значение на намалената *in vitro* чувствителност към lopinavir е проучено чрез оценяване на вирусологичния отговор към терапията с Kaletra по отношение на основния вирусен генотип и фенотип при 56 пациенти, с неуспешна предходна терапия с няколко протеазни инхибитора. EC<sub>50</sub> за lopinavir срещу 56 основни вирусни изолати варира от 0,6 до 96 пъти по-високо от EC<sub>50</sub> срещу дивия тип HIV. След 48 седмично лечение с Kaletra, efavirenz и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, са наблюдавани плазмени нива на HIV РНК ≤400 копия/ml при съответно 93% (25/27), 73% (11/15) и 25% (2/8) от пациентите с <10-кратно, 10 до 40-кратно и >40-кратно намалена изходна чувствителност към lopinavir. В допълнение, вирусологичен отговор е отбелязан при 91% (21/23), 71% (15/21) и 33% (2/6) пациенти със съответно 0 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации от горните мутации на HIV протеазата, свързани с намалена чувствителност към lopinavir *in vitro*. Тъй като тези пациенти не са били преди това експонирани на Kaletra или efavirenz, част от отговора може да се отдаде на антивирусното действие на efavirenz, по-специално при пациенти с високо резистентен на lopinavir вирус. Проучването не включва контролна група от пациенти, които не приемат Kaletra.



Селекция на вирусната резистентност по време на терапията с Kaletra. Във фаза II проучвания на 227 нелекувани с антиретровирусни продукти и лекувани с протеазни инхибитори пациенти, изолати от четирима пациенти с измерим ( $> 400$  копия/ ml) вирусен товар след лечение с Kaletra за  $\geq 12$  седмици показват значимо редуцирана чувствителност към lopinavir, в сравнение със съответните изходни вирусни изолати. Средната стойност на  $EC_{50}$  за lopinavir срещу четирите изходни вирусни изолати е 2,8 пъти по-висока (интервал: 0,7 до 5,2-пъти) от  $EC_{50}$  срещу дивия тип HIV, и всеки от четирите изходни изолати съдържа четири или повече мутации на HIV протезата, свързани с резистентност към протеазните инхибитори. След лечение на четиримата пациенти с Kaletra, средната стойност на  $EC_{50}$  за lopinavir е увеличена до 55-пъти (интервал: 9,4 до 99-пъти), в сравнение с дивия тип HIV, и се наблюдават 2 – 3 допълнителни мутации в аминокиселини 10, 24, 33, 46, 54, 63, 71 и/или 82.

В проучване фаза II (M97-720) в продължение на 204 седмици лечение, успешно проведеният генотипен анализ на вирусни изолати при 11 от 16 пациенти с потвърдени над 400 копия/ml HIV RNA не откри първична или мутация на активното място на протеазата (аминокиселини на позиции 8, 30, 32, 36, 47, 48, 50, 82, 84 и 90) или фенотипна резистентност към протеазен инхибитор.

Кръстосана резистентност: на този етап на развитие има малко налична информация за кръстосана резистентност на вируси, селектирани по време на лечение с Kaletra. Изолати от 4 пациенти, лекувани с един или повече протеазни инхибитора и развили увеличена фенотипна резистентност към lopinavir по време на лечение с Kaletra, поддържат или развиват кръстосана резистентност към ritonavir, indinavir и nelfinavir. Всички преживели вируси или остават напълно чувствителни или демонстрират умерено редуцирана чувствителност към amprenavir (до 8,6-кратна в сравнение с 99-кратна резистентност към lopinavir). Преживелите изолати при двама пациенти без предшестваща терапия с saquinavir остават напълно чувствителни към saquinavir.

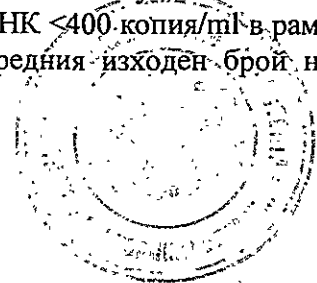
#### Клинични фармакодинамични данни

Ефектите на Kaletra (в комбинация с други антиретровирусни продукти) върху биологични маркери (нива на плазмената HIV РНК и брой  $CD_4$  клетки) бяха проучени в едно контролирано клинично проучване с Kaletra с продължителност 48 седмици и в допълнителни проучвания с Kaletra с продължителност 204 седмици.

#### Употреба при възрастни

##### Пациенти без предшестващо антиретровирусно лечение

Проучването M98-863 е рандомизирано, двойно-сляпо, с 653 пациенти без предшестващо антиретровирусно лечение, за оценка на Kaletra (400/100 mg два пъти дневно) в сравнение с nelfinavir (750 mg три пъти дневно) плюс нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. При анализа на популацията с намерение за лечение, където пациентите с липсващи данни се считаха като неуспех от лечението, относителният дял на пациентите на седмица 48 с HIV РНК  $< 400$  копия/ml в рамките на Kaletra беше 75%, а в рамките на nelfinavir – 63%. Средният изходен брой на  $CD_4$



клетките е  $259 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  (интервал: 2 до  $949 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ) и средната начална плазмена РНК на HIV-1 е  $4,9 \log_{10}$  копия/ml (интервал: 2,6 до  $6,8 \log_{10}$  копия/ml). През 48-те седмици лечение относителният дял на пациентите в рамото на Kaletra с плазмена РНК  $<50$  копия/ml беше 67%, а в рамото на nelfinavir – 52%. Средното увеличение на броя  $\text{CD}_4$  клетки в сравнение с изходния беше  $207 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  в групата на Kaletra спрямо  $195 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  в рамото на nelfinavir. През 48-те седмици лечение статистически значим, по-голям относителен дял пациенти в рамото на Kaletra имат HIV РНК  $<50$  копия/ml, в сравнение с рамото на nelfinavir.

Продължителен вирусологичен отговор на Kaletra (в комбинация с lamivudine и stavudine) също е установен, в едно малко клинично изпитване фаза II (M97-720) за 204 седмици лечение. По време на 204-седмичното лечение, съотношението на пациентите с HIV RNA  $< 400$  ( $<50$ ) копия/ml е 71% (70%) [n=100, включително 40 пациенти, получаващи препоръчителната доза Kaletra по време на целите 204 седмици], а съответстващото средно повишение на броя на  $\text{CD}_4$  клетките е  $440 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ . Двадесет и осем пациента (28%) преустановяват проучването, включително девет (9%) преустановявания поради нежелани лекарствени реакции и едно (1%) поради смърт.

#### Пациенти с предшествашо антиретровирусно лечение

Проучването M97-765 е рандомизирано двойно сляпо, оценяващо Kaletra в две дозировки (400/100 mg и 400/200 mg, и двете два пъти дневно) плюс nevirapine (200 mg два пъти дневно) и два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза при 70 пациенти, лекувани преди с единствен протеазен инхибитор, и нелекувани с нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Средният изходен брой на  $\text{CD}_4$  клетки е  $349 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  (интервал: 72 до  $807 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ), а средната изходна плазмена HIV-1 РНК е  $4,0 \log_{10}$  копия/ml (интервал: 2,9 до  $5,8 \log_{10}$  копия/ml). На 24-тата седмица от началото на лечението, при анализа на популацията с намерение за лечение, където пациентите с липсващи данни се считаха за неуспешно антивирусно лечение, относителният дял на пациентите с HIV РНК  $<400$  ( $<50$ ) копия/ml е 75 % (58 %) от пациентите, а средното увеличение на броя  $\text{CD}_4$  клетки в сравнение с изходния е  $174 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  за 36 пациента, приемащи доза 400/100 mg Kaletra.

M98-957 е рандомизирано, отворено клинично проучване, оценяващо Kaletra в две дозировки (400/100 mg и 533/133 mg, и двете два пъти дневно) плюс efavirenz (600 mg веднъж дневно) и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза при 57 пациента, лекувани с няколко протеазни инхибитора, и нелекувани с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Между седмица 24 и седмица 48 пациентите, рандомизирани на доза 400/100 mg, преминаха на доза 533/133 mg. Средният изходен брой  $\text{CD}_4$  клетки е  $220 \text{ клетки}/\text{mm}^3$  (интервал: 13 до  $1030 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ ). При комбинирания анализ на популацията с намерение за лечение от двете групи (n=57), където пациентите с липсващи данни се считаха като неуспешно антивирусно лечение, относителният дял на пациентите с HIV РНК  $<400$  копия/ml на седмица 48 е 65%, а средното увеличение на броя  $\text{CD}_4$  клетки в сравнение с изходния е  $94 \text{ клетки}/\text{mm}^3$ .



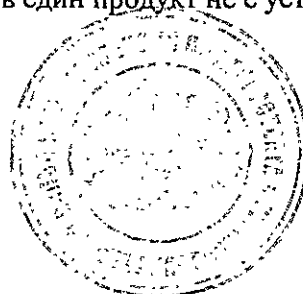
### Педиатрична употреба

M98-940 е отворено проучване на пероралния разтвор на Kaletra при 100 нелекувани до този момент с антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (44 %) и такива, вече били на антиретровирусна терапия педиатрични пациенти (56 %). Всички пациенти до момента не са били на терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите са рандомизирани или на 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir на  $m^2$ , или на 300mg lopinavir/75 mg ritonavir на  $m^2$ . Пациентите без предходно лечение приемат също нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите, лекувани вече с антиретровирусни агенти приемат nevirapine плюс до два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза. Безопасността, ефикасността и фармакокинетичните профили на двата дозови режима се оценяват при всеки пациент, след 3 седмична терапия. След това всички пациенти продължават на дозата от 300/75 mg на  $m^2$ . Пациентите са на средна възраст 5 години (интервал: 6 месеца до 12 години), като 14 пациенти са на под 2 годишна възраст и 6 пациенти са на една или под една годишна възраст. Средният изходен брой на CD4 клетките е 838 клетки/ $mm^3$ , а средната начална плазмена РНК на HIV-1 е 4,7  $\log_{10}$  копия/ml. През 48-те седмици лечение относителният дял на пациентите с HIV РНК <400 копия/ml е 84% за пациентите без предходно антиретровирусно лечение и 75% за пациентите с предходно антиретровирусно лечение, а средното увеличение от изходното ниво на броя CD4 клетки е съответно 404 клетки/ $mm^3$  и 284 клетки/ $mm^3$ .

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на lopinavir, прилаган съвместно с ritonavir са оценени при здрави възрастни доброволци и при HIV инфектирани пациенти; не се установяват съществени разлики между двете групи. Lopinavir напълно се метаболизира от CYP3A. Ritonavir инхибира метаболизма на lopinavir, посредством което повишава плазмените нива на lopinavir. По време на проучванията, прилагането на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно дава средни равновесни плазмени концентрации на lopinavir от 15 до 20 пъти по-високи от тези на ritonavir при инфектирани с HIV пациенти. Плазмените нива на ritonavir са под 7% от тези, получени след прием на ritonavir в доза 600 mg два пъти дневно. Антивирусната  $EC_{50}$  *in vitro* на lopinavir е приблизително 10 пъти по-ниска от тази на ritonavir. Следователно, антивирусната активност на Kaletra се дължи на lopinavir.

Абсорбция: Многократния прием на Kaletra 400/100 mg два пъти дневно за 3 до 4 седмици без ограничения на хранителния режим води до средни  $\pm$ SD максимални плазмени концентрации на lopinavir ( $C_{max}$ ) от  $9,6 \pm 4,4$  mcg/ml, които настъпват приблизително 4 часа след приложението. Средната устойчива концентрация за целия период, преди сутрешната доза, е  $5,5 \pm 4,0$  mcg/ml. Стойността на AUC за lopinavir за 12 часовия дозов интервал е средно  $82,8 \pm 44,5$  mcg·h /ml. Абсолютната бионаличност при човека на lopinavir в комбинация с ritonavir в един продукт не е установена.



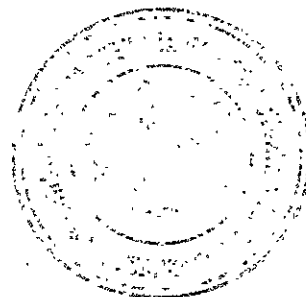
Ефекти на храната върху оралната абсорбция: Kaletra меки капсули и разтвор са биоеквивалентни при условия на хранене (храна с умерено съдържание на мазнини). Прилагането на единична доза 400/100 mg меки капсули Kaletra с храна, с умерено съдържание на мазнини ( 500-682 kcal, 22,7% до 25,1% от мазнини) е свързано със средно увеличаване на AUC и  $C_{max}$  на lopinavir съответно с 48% и 23%, в сравнение с прием на гладно. За пероралния разтвор на Kaletra, съответното увеличаване на AUC и  $C_{max}$  на lopinavir е съответно 80 и 54%. Прилагането на Kaletra с храна, с високо съдържание на мазнини (872 kcal, 55,8% от мазнини ) увеличава AUC и  $C_{max}$  на lopinavir със съответно 96% и 43%, за меките капсули; и със съответно 130 и 56%, за пероралния разтвор. За да се повиши бионаличността и за да се сведе до минимум варибилността е необходимо Kaletra да се приема с храна.

Разпределение: при steady-state, lopinavir е приблизително 98-99% свързан с плазмените протеини. Lopinavir се свързва и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG) и с албумина, като все пак афинитета му към AAG е по-висок. При равновесно състояние, свързването на lopinavir с протеините остава константно за всички наблюдавани концентрации над 400/100 mg Kaletra два пъти дневно и е сходно при здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти.

Метаболизъм: *in vitro* експериментите с човешки хепатални микрозоми показват, че lopinavir е подложен основно на окислителен метаболизъм. Lopinavir се метаболизира в хепаталната цитохром P450 система, почти изключително от изоензима CYP3A. Ritonavir е мощен инхибитор на CYP3A, който инхибира метаболизма на lopinavir и следователно увеличава неговите плазмени нива. Проучване с  $^{14}C$  маркиран lopinavir при хора показва, че 89 % от плазмената радиоактивност след единична доза от 400/100 mg Kaletra се дължи на изходното лекарствено вещество. При човека са идентифицирани най-малко 13 оксидативни метаболита на lopinavir. Главните метаболити с антивирусна активност са епимерната двойка 4-окси и 4-хидроксиметаболитите, но съставляват съвсем малка част от общата плазмена радиоактивност. Установено е, че ritonavir индуцира метаболитни ензими, което води до индукция на неговия собствен метаболизъм и вероятно до индукция на метаболизма на lopinavir. При многократен прием концентрациите на lopinavir преди прием на следваща доза се понижават с времето, като се стабилизират след приблизително 10 дни до 2 седмици.

Елиминиране: След приложение на доза от 400/100 mg  $^{14}C$  lopinavir/ ritonavir, приблизително  $10,4 \pm 2,3$  % и  $82,6 \pm 2,5$  % от приетата доза  $^{14}C$  - lopinavir може да се установи съответно в урината и изпражненията. Непромененият lopinavir представлява приблизително 2,2% и 19,8% от приетата доза, установявана съответно в урината и изпражненията. След многократно дозиране, по-малко от 3 % от дозата на lopinavir се екскретира, непроменена с урината. Ефективното време на полуживот на lopinavir (от максимална до trough концентрация) при 12-часов междудозов интервал е средно 5 – 6 часа, а видимият клирънс при перорален прием (CL/F) на lopinavir е 6 до 7 l/h.

Специални популации



### Специални популации

#### *Педиатрична популация:*

Има ограничени фармакокинетични данни за деца под 2 годишна възраст. Фармакокинетиката на Kaletra в доза 300/75 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно и в доза 230/57.5 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно е проучена при 53 педиатрични пациенти, на възраст от 6 месеца до 12 години. Средните стойности на AUC, C<sub>max</sub> и C<sub>min</sub> на lopinavir при равновесно състояние са 72,6 ± 31,1 mcg•h/ml, 8,2 ± 2,9 mcg /ml и 3,4 ± 2,1 mcg/ml, респективно след доза Kaletra от 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно без nevirapine (n = 12) и 85,8 ± 36,9 mcg•h/ml, 10,0 ± 3,3 mcg /ml и 3,6 ± 3,5 mcg /ml, респективно след доза Kaletra от 300/75 mg/m<sup>2</sup> два пъти дневно, съвместно с nevirapine (n = 12). Дозовият режим с 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> Kaletra два пъти дневно без nevirapine и 300/75 mg/m<sup>2</sup> Kaletra два пъти дневно, съвместно с nevirapine дават плазмени концентрации на lopinavir, подобно на тези, установени при възрастни пациенти, приемащи доза от 400/100 mg два пъти дневно без nevirapine. Kaletra меки капсули и Kaletra перорален разтвор са биоеквивалентни при прием с храна.

#### *Пол, Раса и Възраст:*

Фармакокинетиката на Kaletra при пациенти в напреднала възраст не е проучена. При възрастни пациенти не са наблюдавани свързани с възрастта или пола разлики във фармакокинетичните свойства. Разлики във фармакокинетичните свойства, свързани с расата, не са идентифицирани.

#### *Бъбречна недостатъчност:*

Фармакокинетиката на Kaletra не е проучена при пациенти с бъбречна недостатъчност; но тъй като бъбречният клирънс на lopinavir е пренебрежимо малък, не се очаква намаление на общия телесен клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност.

#### *Чернодробна недостатъчност:*

При проучване с lopinavir/ritonavir 400/100 mg двукратно дневно с многократно дозиране са сравнявани равновесните фармакокинетични параметри на lopinavir при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, инфектирани с HIV, и тези при пациенти с нормална чернодробна функция, инфектирани с HIV. Наблюдавано е ограничено повишение в общите концентрации на lopinavir с приблизително 30%, което не се очаква да има клинична значимост (виж раздел 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност.**

Изследвания за токсичност при многократен прием у гризачи и кучета сочат, че главни прицелни органи са черен дроб, бъбрек, щитовидна жлеза, слезка и циркулиращи еритроцити. Чернодробните промени показват клетъчен оток с фокална дегенерация. Въпреки че, експозицията като причина за тези промени беше сравнима с или под клиничната експозиция при човека, дозите при животните превишаваха 6-кратно препоръчаните клинични дози. Умерена бъбречна тубулна дегенерация се регистрира при мишки, експонирани на поне два пъти по-високи дози от препоръчителните при



хора; при кучета и плъхове бъбреците са незасегнати. Редуцираният серумен тироксин води до увеличено освобождаване на TSH с резултат – хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при плъхове. Тези промени са обратими след прекратяване на лекарственото вещество и липсват при мишки и кучета. При плъхове, но не и при мишки и кучета, се установяват Coombs-негативна анизоцитоза и пойкилоцитоза. При плъхове се установява увеличение на слезката с хистиоцитоза; такова не се наблюдава при другите видове. Серумният холестерол е повишен при гризачи, но не и при кучета, докато триглицеридите са повишени само при мишки.

По време на *in vitro* проучвания, са инхибирани до 30% от клонирани човешки сърдечни калиеви канали (HERG) при най-високите проучвани концентрации на lopinavir/ritonavir, съответстващи на експозиция на lopinavir 7-кратно общите и 15-кратно свободните максимални плазмени нива, достигани при хора на максималната препоръчителна лечебна доза. За разлика от сърдечните фибри на Purkinje при кучета, при които същите концентрации lopinavir/ritonavir не показват забавяне на реполяризацията. По-ниски концентрации lopinavir/ritonavir не водят до значително блокиране на калиевия (HERG) поток. Проведените проучвания при плъхове за тъканно разпределение не предполагат значително сърдечно задържане на продукта; 72-часова AUC в сърцето е приблизително 50% от измерената плазмена AUC. Следователно е приемливо да се очаква, че сърдечните нива на lopinavir няма да са значително по-високи от плазмените нива.

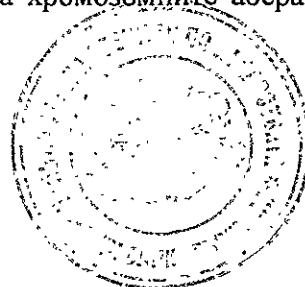
При кучета се установява поява на U вълни на електрокардиограмата, свързано с удължен PR интервал и брадикардия. Счита се, че тези ефекти се дължат на електролитни смущения.

Клиничната значимост на тези предклинични данни не е известна, все пак не могат да изключат никакви потенциални сърдечни ефекти на лекарствения продукт при хора (виж също раздели 4.4 и 4.8).

При плъхове е установена ембриотоксичност (загуба на плода, понижена жизнеспособност на плода, понижена телесна маса на плода, повишена честота на скелетните отклонения), и постнатална токсичност за развитието (понижена преживяемост на новородените) при токсичните за майката дози. Системното експониране на lopinavir/ritonavir при токсични за майката и свързаните с развитието на поколението дози е по-ниско от предвидената терапевтична експозиция при хора.

Дългосрочни проучвания за карциногенност на lopinavir/ritonavir при мишки разкриха негенотоксична, митогенна индукция на чернодробни тумори, за които като цяло се счита, че имат малко значение за риска при хора.

Проучвания за карциногенност при плъхове не разкриха находки на тумори. Не се установи мутагенност или кластогенност на lopinavir/ritonavir при проучванията *in vitro* и *in vivo*, които включват теста на Ames за обратимост на мутации при бактерии, миши лимфомен тест, миши микронуклеиден тест, и тест на хромозомните аберации при човешки лимфоцити.



## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Капсулата съдържа:  
oleic acid,  
propylene glycol,  
polyoxyl 35 castor oil,  
purified water.

Капсулна обвивка:  
gelatine,  
anhydriized liquid sorbitol (смес от sorbitol, sorbitol anhydrides и mannitol),  
glycerol,  
titanium dioxide (E171),  
sunset yellow (E110),  
medium – chain triglycerides,  
lecithin

Черното мастило съдържа:  
propylene glycol,  
black iron oxide (E 172),  
polyvinyl acetate phthalate,  
polyethylene glycol 400,  
ammonium hydroxide.

### 6.2 Физикохимични несъвместимости

Не са известни.

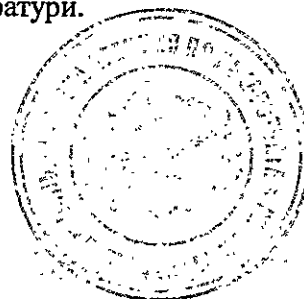
### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Kaletra меки капсули трябва да се съхранява при температура 2°C – 8°C (в хладилник). Съхранение по време на употреба: Ако се държи извън хладилника, да не се съхранява при температура над 25°C и неизползаното след 42 дни (6 седмици) количество да се изхвърли. Препоръчително е, да се записва върху опаковката датата на изваждане от хладилника.

Да се избягва излагането на продукта на високи температури.





#### **6.5 Данни за опаковката**

Полиетиленови бутилки с висока плътност (HDPE), затворени с полипропиленова запушалка. Всяка бутилка съдържа 90 капсули. Всяка опаковка съдържа 2 бутилки (180 капсули).

#### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални препоръки.

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Abbott Laboratories Limited  
Queenborough  
Kent ME11 5 EL  
United Kingdom

#### **8. Регистрационен No.**

20020434 / 03.06.2002 г.

#### **9. Дата на първо разрешение за употреба**

03.06.2002 г.

#### **10. Дата на частична ревизия на текста**

Юли 2005 г.

