

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Kaletra Lösung zum Einnehmen enthält 80 mg Lopinavir in Kombination mit 20 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält 356,3 mg Alkohol (42,4 Vol.-%), 168,6 mg Maissirup mit hohem Fructoseanteil, 152,7 mg Propylenglycol (15,3 % w/v) (siehe Abschnitt 4.3), 10,2 mg Macrogolglycerolhydroxystearat und 4,1 mg Acesulfam Kalium (siehe Abschnitt 4.4).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Leicht gelbe bis goldfarbene Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt.

Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Kaletra sollte von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung von HIV-Infektionen Erfahrung haben.

#### Dosierung

##### *Erwachsene und Jugendliche*

Die empfohlene Dosis für Kaletra beträgt zweimal täglich 5 ml Lösung (400/100 mg), zu den Mahlzeiten eingenommen.

##### *Kinder (Kinder über 2 Jahre)*

Die empfohlene Dosis für Kaletra beträgt zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> bis zu einer maximalen Dosis von 400/100 mg zweimal täglich, zu den Mahlzeiten eingenommen. Bei einigen Kindern, die gleichzeitig mit Nevirapin oder Efavirenz behandelt werden, kann eine Dosis von 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> nicht ausreichend sein. Bei diesen Patienten sollte eine Erhöhung der Dosis auf 300/75 mg/m<sup>2</sup> erwogen werden. Bei Anwendung der gewichtsbasierten Dosierung und wenn Kaletra nicht gleichzeitig zusammen mit Nevirapin oder Efavirenz eingenommen wird, ist die Dosierung für Patienten mit einem Gewicht von 15 kg bis 40 kg zweimal täglich 10/2,5 mg/kg. Die Dosis soll mit einer kalibrierten Spritze verabreicht werden.

Für Kinder wird Kaletra Lösung zum Einnehmen empfohlen, um eine möglichst genaue Dosierung basierend auf der Körperoberfläche zu gewährleisten. Wird es jedoch bei Kindern mit einem Gewicht unter 40 kg oder mit einer Körperoberfläche zwischen 0,5 und 1,4 m<sup>2</sup>, und die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, als erforderlich angesehen auf eine orale Formulierung auszuweichen, können diese Kinder Kaletra 100 mg/25 mg Tabletten einnehmen. Die Dosierung von Kaletra Tabletten für Erwachsene (400 mg/100 mg zweimal täglich) kann bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40 kg oder mit einer Körperoberfläche größer als 1,4 m<sup>2</sup> angewendet werden. Kaletra Tabletten werden eingenommen und müssen im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden (siehe Fachinformation zu Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten).

Die folgenden Tabellen enthalten Dosierungsrichtlinien für Kaletra Lösung zum Einnehmen basierend auf Körpergewicht und Körperoberfläche.

<b>Richtlinie zur Dosierung bei Kindern basierend auf dem Körpergewicht*</b>	
<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>2 x tägliche Dosis der Lösung (Dosis in mg/kg)</b>
≥ 15 bis 40 kg	10/2,5 mg/kg

\*Die gewichtsbasierten Dosisempfehlungen basieren auf einer limitierten Datenlage.

<b>Richtlinie zur Dosierung bei Kindern für die Dosierung 230/57,5 mg/m<sup>2</sup></b>	
<b>Körperoberfläche* (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dosis 2 x täglich (Dosis in mg)</b>
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)
1,30	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,40	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,50	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,75	5,0 ml (402,5/100,6 mg)

\*Die Körperoberfläche (KO) lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:

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

#### *Kinder unter 2 Jahren*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kaletra bei Kindern unter 2 Jahren konnten bisher noch nicht nachgewiesen werden. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden. Die Gesamtmenge an Alkohol und Propylenglycol sämtlicher bei Kindern angewandeter Arzneimittel, einschließlich Kaletra Lösung zum Einnehmen, sollte beachtet werden, damit dadurch bedingte Toxizitäten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Lopinavir-Exposition um etwa 30 % beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Kaletra darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Lopinavir und

Ritonavir werden aufgrund ihrer hohen Eiweißbindung wahrscheinlich weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse in bedeutsamem Umfang eliminiert.

#### Art der Anwendung

Kaletra wird oral verabreicht und sollte immer zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz.

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, beide sind Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A. Kaletra sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen durch erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Situationen zu rechnen ist. Diese Arzneimittel sind:

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
<b>Erhöhte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
Alpha <sub>1</sub> -Adrenozeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron und Dronedaron. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen erhöht.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Colchicin. Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.

Antipsychotika/ Neuroleptika	Pimozid  Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Anomalien oder anderer schwerer Nebenwirkungen erhöht.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin. Diese können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie.
GI- motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.
HMG-CoA- Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko für Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
Phosphodiesterase- (PDE5)-Hemmer	Avanafil  Sildenafil  Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).  Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet wird. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 unter „gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion“.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	oral angewendetes Midazolam, Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und Atemdepression erhöht (zu Vorsichtshinweisen bei parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5).

Erniedrigte Lopinavir/Ritonavir-Spiegel		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten, bergen das Risiko erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Lopinavir und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

Durch das erhöhte Intoxikationsrisiko, bedingt durch den Hilfsstoff Propylenglycol, ist Kaletra bei Kleinkindern unter 2 Jahren, Schwangeren, Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz und Patienten, die mit Disulfiram oder Metronidazol behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Patienten mit Begleiterkrankungen*

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Kaletra bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen liegen keine Angaben vor. Kaletra ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise letalem Ausgang. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

Über erhöhte Transaminasen mit oder ohne erhöhte Bilirubinspiegel wurde unter Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Diese traten bereits 7 Tage nach Beginn der Lopinavir/Ritonavir-Behandlung sowohl bei HIV-1-infizierten Patienten als auch bei Personen, die Kaletra zur Postexpositionsprophylaxe erhielten, auf. In einigen Fällen waren die Leberfunktionsstörungen schwerwiegend.

Vor Behandlungsbeginn mit Lopinavir/Ritonavir sollten geeignete Laboruntersuchungen durchgeführt werden und eine engmaschige Kontrolle sollte während der Therapie vorgenommen werden.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Durch die hohe Eiweißbindung von Lopinavir und Ritonavir können diese durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse wahrscheinlich nicht ausreichend beseitigt werden.

##### Hämophilie

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, vor. Einige dieser Patienten erhielten zusätzlichen Faktor VIII. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, wenn sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten müssen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

### Pankreatitis

Es wurden Fälle von Pankreatitis bei Patienten, die Kaletra einnehmen, berichtet, einschließlich derjenigen, die eine Hypertriglyceridämie entwickelten. In den meisten Fällen hatten die Patienten eine Pankreatitis in ihrer Vorgeschichte und/oder eine begleitende Therapie mit Arzneimitteln, die mit Pankreatitis in Zusammenhang gebracht werden. Auffällige Triglyceridanstiege sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pankreatitis. Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Triglyceridanstiege und Pankreatitis.

Eine Pankreatitis muss bei klinischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden) oder abweichenden Laborwerten (wie erhöhte Serumlipase- oder -amylase-Werte) in Erwägung gezogen werden. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Kaletra unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Entzündliches Immunkonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) im Zusammenhang mit einem Immunkonstitutionssyndrom wurde berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

### PR-Intervall-Verlängerung

Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden zeigte sich unter Lopinavir/Ritonavir eine mäßige asymptomatische Verlängerung des PR-Intervalls.

Selten wurde bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einnehmen und bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und eine vorbestehende Anomalie des Reizleitungssystems zugrunde liegen, oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z. B. Verapamil oder Atazanavir), über einen AV-Block II. bis III. Grades berichtet. Bei solchen Patienten sollte Kaletra mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, die Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A sind. Kaletra erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A

verstoffwechselt werden. Die Anstiege der Plasmakonzentrationen der Begleitmedikation können deren therapeutische Wirksamkeit oder Nebenwirkungen verstärken oder verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmer können die Bedaquilin-Exposition erhöhen, was möglicherweise das Risiko für Bedaquilin-bedingte Nebenwirkungen erhöht. Deshalb sollte die Kombination von Bedaquilin mit Lopinavir/Ritonavir vermieden werden. Falls jedoch der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Bedaquilin).

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A-Inhibitor (wie Lopinavir/Ritonavir) kann die Exposition gegenüber den Delamanid-Metaboliten erhöhen, welches mit einer QTc-Verlängerung assoziiert ist. Falls die gleichzeitige Behandlung von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Delamanid).

Es wurde über lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen bei Patienten, die mit Colchicin und starken CYP3A-Inhibitoren wie Ritonavir, behandelt wurden, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung mit Colchicin ist kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Kaletra in Kombination mit

- Tadalafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Riociguat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Vorapaxar wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Fusidinsäure bei Knochen-Gelenkentzündungen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Salmeterol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Rivaroxaban wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Falls die Anwendung von Atorvastatin unbedingt erforderlich ist, sollte die geringstmögliche Dosis von Atorvastatin unter sorgfältiger Beobachtung der Sicherheitsparameter angewendet werden.

Ebenso ist Vorsicht geboten und niedrigere Dosierungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn Kaletra in Kombination mit Rosuvastatin gegeben wird. Für den Fall, dass eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt ist, wird die Anwendung von Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *PDE5-Inhibitoren*

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion für Patienten, die Kaletra erhalten. Durch die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit diesen Arzneimitteln wird ein erheblicher Anstieg ihrer Konzentrationen erwartet mit den damit verbundenen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und verlängerte Erektion (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil und Lopinavir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Vorsicht ist bei der Kombination von Kaletra mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können (z. B. Chlorphenamin, Chinidin, Erythromycin, Clarithromycin), geboten. Kaletra kann die Konzentrationen dieser Begleitmedikation erhöhen, was zu einem Anstieg der damit verbundenen kardialen Nebenwirkungen führen kann. In präklinischen



Studien wurde über kardiale Ereignisse von Kaletra berichtet, weswegen ein möglicher kardialer Effekt von Kaletra zurzeit nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Die gemeinsame Anwendung von Kaletra mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Rifampicin verursacht in Kombination mit Kaletra eine erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentration und kann somit die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern. Eine adäquate Exposition von Lopinavir/Ritonavir kann durch eine Dosiserhöhung von Kaletra erreicht werden, jedoch ist dies mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen an Leber und Gastrointestinaltrakt verbunden. Daher sollte die gemeinsame Anwendung vermieden werden, sofern diese nicht als unbedingt notwendig angesehen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wie z. B. Budesonid, wird nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenfunktion, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige

Bei Patienten, die die Lösung einnehmen, sollte auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit potenziellem Bezug zu Propylenglycol geachtet werden (z. B. Krampfanfälle, Stupor, Tachykardie, Hyperosmolarität, Laktatazidose, Nierenversagen, Hämolyse). Dies sollte insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung oder einer eingeschränkten Fähigkeit zur Verstoffwechslung von Propylenglycol (z. B. Patienten asiatischer Herkunft) erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Kaletra kann keine Heilung der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Patienten, die Kaletra einnehmen, können weiterhin an Infektionen oder anderen Krankheiten, die mit der HIV-Erkrankung oder AIDS in Verbindung stehen, erkranken.

Neben Propylenglycol (siehe oben) enthält Kaletra Lösung auch Alkohol (42 Vol.-%), welcher eine Gefährdung für jene Patienten, die an Leberfunktionsstörungen, Alkoholismus, Epilepsie, Hirnverletzungen oder -erkrankungen leiden, sowie für Schwangere und Kinder darstellt. Ethanol kann die Effekte anderer Arzneimittel verändern oder erhöhen. Wird Kaletra Lösung gemäß den Dosisempfehlungen eingenommen, so enthält jede Dosis bis zu 0,8 g Fructose und kann bei vererbter Fructose-Intoleranz ungeeignet sein. Jede Dosis Kaletra Lösung enthält bis zu 0,3 g Glycerol. Bei versehentlichen hohen Dosen kann dies zu Kopfschmerzen und gastrointestinalen Beschwerden führen. Macrogolglycerolhydroxystearat und Kalium sind ebenfalls in Kaletra Lösung enthalten und versehentliche hohe Dosen können zu gastrointestinalen Beschwerden führen. Bei Patienten mit einer kaliumarmen Diät ist Vorsicht geboten.

#### Besonderes Toxizitätsrisiko bezüglich der Menge an Alkohol und Propylenglycol, die in Kaletra Lösung zum Einnehmen enthalten sind

Ärzte und Gesundheitspersonal sollten Kenntnis darüber haben, dass Kaletra Lösung zum Einnehmen hoch konzentriert ist und 42,4 % Alkohol (v/v) und 15,3 % Propylenglycol (w/v) enthält. 1 ml Kaletra Lösung zum Einnehmen enthält 356,3 mg Alkohol und 152,7 mg Propylenglycol.

Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die genaue Dosisberechnung für Kaletra gelegt werden, auf die Angaben zur Medikation, auf die Information zur Verabreichung und auf die Dosieranleitung, um das Risiko eines Dosierfehlers bzw. einer Überdosierung zu minimieren. Dies ist besonders wichtig für Kinder und Jugendliche.

Die Gesamtmenge an Alkohol und Propylenglycol sämtlicher bei Kindern angewendeter Arzneimittel, einschließlich Kaletra Lösung, sollte in Betracht gezogen werden, um eine Toxizität dieser

Bestandteile zu vermeiden. Kinder sollten engmaschig bezüglich einer durch Kaletra Lösung verursachten Toxizität überwacht werden einschließlich: Hyperosmolarität, mit oder ohne Laktatazidose, Nierentoxizität, Depression des ZNS (einschließlich Benommenheit, Koma und Apnoe), Anfälle, Hypotonie, Arrhythmien und Veränderungen im EKG, Hämolyse. Aus Anwendungsbeobachtungen wurden überwiegend von Frühgeborenen, die Kaletra Lösung zum Einnehmen erhielten, folgende Fälle berichtet: Lebensbedrohliche Fälle von Kardiotoxizität (einschließlich kompletter AV-Block, Bradykardie und Kardiomyopathie), Laktatazidose, akutes Nierenversagen, ZNS-Depression und Komplikationen bei der Atmung, die zum Tode führten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.9).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, die das P450-Isoenzym CYP3A *in vitro* hemmen. Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und dadurch deren therapeutische Wirkung und/oder Nebenwirkungen verstärken bzw. verlängern. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Kaletra CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 oder CYP1A2 nicht (siehe Abschnitt 4.3).

Kaletra induziert *in vivo* seine eigene Metabolisierung und erhöht die Biotransformation einiger Arzneimittel, die durch Cytochrom-P450-Enzyme (einschließlich CYP2C9 und CYP2C19) und durch Glucuronidierung metabolisiert werden. Dies kann zu verminderten Plasmakonzentrationen und zu einer wesentlichen Verringerung der Wirksamkeit gleichzeitig verabreichter Arzneimittel führen.

Arzneimittel, die insbesondere durch ihre zu erwartenden Wechselwirkungen sowie ihr Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

##### *Tabelle zu Wechselwirkungen*

Wechselwirkungen zwischen Kaletra und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Anstieg wird mit „↑“, Abnahme mit „↓“, keine Änderung mit „↔“, einmal täglich mit „QD“, zweimal täglich mit „BID“ und dreimal täglich mit „TID“ abgebildet).

Sofern keine weiteren Angaben gemacht werden, wurden die nachfolgenden Studien mit der empfohlenen Lopinavir/Ritonavir-Dosierung durchgeführt (z. B. zweimal täglich 400/100 mg).

<b>Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf die Arzneimittelspiegel</b>	<b>Klinische Empfehlung bei gleichzeitiger Einnahme von Kaletra</b>
<b>In Arzneimittelklassen aufgeteilt</b>	<b>Veränderung des geometrischen Mittels in % von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	
<b>Wirkmechanismus der Wechselwirkung</b>		
<b><i>Antiretrovirale Arzneimittel</i></b>		
<i>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.

Abacavir, Zidovudin	Abacavir, Zidovudin: Konzentrationen können abnehmen aufgrund der erhöhten Glucuronidierung durch Kaletra	Die klinische Bedeutung der verminderten Abacavir- und Zidovudin-Konzentrationen ist nicht bekannt.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %  Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig. Höhere Tenofovir- Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenerkrankungen, verstärken.
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 42 %	Die Dosierung von Kaletra Tabletten sollte auf zweimal täglich 500/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Efavirenz angewendet wird.
Efavirenz, 600 mg QD  (Lopinavir/Ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (bezüglich 400/100 mg BID bei alleiniger Gabe)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 19 % C <sub>min</sub> : ↓ 51 %	Die Dosierung der Kaletra Tabletten sollte auf zweimal täglich 500/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Nevirapin angewendet wird.
Etravirin  (Lopinavir/Ritonavir Tabletten 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35 % C <sub>min</sub> : ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Rilpivirin  (Lopinavir/Ritonavir Tabletten 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 74 % C <sub>max</sub> : ↑ 29 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↔  (Hemmung der CYP3A- Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Rilpivirin verursacht einen Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

<i>HIV CCR5-Antagonist</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C <sub>max</sub> : ↑ 97 % aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Dosierung von Maraviroc sollte auf 150 mg zweimal täglich verringert werden während der gleichzeitigen Einnahme von Kaletra 400 mg/100 mg zweimal täglich.
<i>Integrase-Inhibitor</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
<i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen HIV-Proteasehemmern (PIs)</i>		
Eine duale Therapie mit Proteaseinhibitoren wird nach den derzeitigen Therapieleitlinien im Allgemeinen nicht empfohlen.		
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID)  oder  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/Ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir-Konzentrationen sind signifikant erniedrigt.	Die gleichzeitige Einnahme erhöhter Dosen von Fosamprenavir (1400 mg BID) zusammen mit Lopinavir/Ritonavir (533/133 mg BID) ergab bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten mit diesem Kombinationsregime ein höheres Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen und einen Anstieg der Triglyceride ohne Erhöhung der virologischen Wirksamkeit im Vergleich zur Standard-Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5fach C <sub>max</sub> : ↓ (bezüglich alleiniger Gabe von Indinavir 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (bezüglich früherem Vergleich)	Die geeignete Dosierung für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit konnte nicht ermittelt werden.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C <sub>min</sub> : ↓ 70 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen.

<i>Säurereduzierende Arzneimittel</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ranitidin (150 mg, einfache Dosis)	Ranitidin: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptor-Antagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Alfuzosin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko Alfuzosin-bedingter Toxizität, einschließlich Hypotonie, erhöht werden kann.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung) aufgrund höherer Plasmakonzentrationen durch CYP3A4-Hemmung durch Kaletra.	Bei gleichzeitiger Einnahme von Fentanyl zusammen mit Kaletra wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen (besonders Atemdepression, aber auch Sedierung) empfohlen.
<i>Antiarrhythmika</i>		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Kaletra.	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Amiodaron oder Dronedaron ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für Arrhythmien oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen möglicherweise erhöht ist.

Digoxin	Digoxin: Plasmakonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund einer Hemmung des P-Glycoproteins durch Kaletra. Die erhöhten Digoxin-Spiegel können mit der Zeit abnehmen, während sich die P-gp-Induktion entwickelt.	Im Falle einer gleichzeitigen Gabe von Kaletra und Digoxin ist Vorsicht geboten und eine therapeutische Überwachung der Digoxinkonzentrationen – falls möglich – wird empfohlen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Kaletra Patienten verschrieben wird, die Digoxin einnehmen, da der akute inhibitorische Effekt von Ritonavir auf P-gp einen signifikanten Anstieg der Digoxin-Spiegel erwarten lässt. Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen, ist es wahrscheinlich, dass die Einleitung einer Therapie mit Digoxin zu einem geringeren als erwarteten Anstieg der Digoxin-Konzentrationen führt.
Bepriidil, systemisches Lidocain und Chinidin	Bepriidil, systemisches Lidocain und Chinidin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra.	Vorsicht ist geboten und, wenn möglich, wird eine Überwachung der therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen empfohlen.
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Ein moderater Anstieg der Clarithromycin-AUC ist zu erwarten aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (CrCL < 30 ml/min) sollte eine Dosisanpassung von Clarithromycin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Clarithromycin mit Kaletra bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

<i>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen</i>		
Afatinib  (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Afatinib; AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Das Ausmaß des Anstiegs hängt vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme ab.  Aufgrund des BCRP (Brustkrebs-Resistenzproteins/ABCG2) und der akuten P-gp-Inhibition durch Kaletra.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Kaletra. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Afatinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Kaletra. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin: Risiko der Zunahme von Nebenwirkungen aufgrund höherer Serumkonzentrationen wegen CYP3A4-Hemmung durch Kaletra.	Sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.
<i>Antikoagulantien</i>		
Warfarin	Warfarin: Konzentrationen sind möglicherweise beeinflusst bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra aufgrund der CYP2C9-Induktion.	Eine Überwachung der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen.
Rivaroxaban  (Ritonavir 600 mg zweimal täglich)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 % Aufgrund der CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Kaletra kann die Rivaroxaban-Exposition erhöhen und zu einer Zunahme des Blutungsrisikos führen. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten, die gleichzeitig Kaletra einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Kaletra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Vorapaxar).
<i>Antikonvulsiva</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Steady-State-Konzentrationen sind moderat erniedrigt aufgrund der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Kaletra.  Lopinavir: Konzentrationen sind erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Phenytoin.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Phenytoin mit Kaletra.  Die Phenytoin-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden.  Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin sollte eine Erhöhung der Kaletra-Dosierung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht.
Carbamazepin und Phenobarbital	Carbamazepin: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.  Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Carbamazepin und Phenobarbital.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital mit Kaletra.  Die Carbamazepin- und Phenobarbital-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital sollte eine Erhöhung der Kaletra-Dosis in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht.



Lamotrigin und Valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C<sub>max</sub> : ↓ 46 % C<sub>min</sub>: ↓ 56 %</p> <p>Aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Valproinsäure oder Valproat müssen Patienten wegen einer Verminderung von Valproinsäure (VPA) engmaschig überwacht werden.</p> <p><u>Patienten, die die Einnahme von Kaletra beginnen bzw. beenden und gleichzeitig eine Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen:</u> Die Lamotrigin-Dosierung muss möglicherweise erhöht werden, wenn Kaletra hinzugefügt wird bzw. erniedrigt werden, wenn die Einnahme von Kaletra beendet wird. Deswegen muss eine Überwachung der Lamotrigin-Plasma-Konzentration durchgeführt werden, besonders vor und 2 Wochen nach Beginn oder Beendigung der Kaletra-Behandlung um zu erkennen, ob eine Lamotrigin-Dosisanpassung angezeigt ist. <u>Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen und mit Lamotrigin beginnen,</u> sollte eine Anpassung der empfohlenen Dosissteigerung nicht notwendig sein.</p>
<i>Antidepressiva und Anxiolytica</i>		
Trazodon, einfache Dosis (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4fach</p> <p>Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Trazodon und Ritonavir beobachtet.</p>	<p>Es ist nicht bekannt, ob die Kombination von Lopinavir/Ritonavir einen ähnlichen Anstieg der Trazodon-Exposition verursacht. Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Trazodon-Dosierung in Betracht gezogen werden.</p>
<i>Antimycotika</i>		
Ketoconazol und Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.

Voriconazol	Voriconazol: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt.	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg BID) wie in Kaletra enthalten, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen/Risiko-Abwägung bei dem Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
<i>Arzneimittel gegen Gicht</i>		
Colchicin, Einzeldosis  (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Colchicin: AUC: ↑ 3fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,8fach Aufgrund der P-gp- und/oder CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Colchicin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist kontraindiziert aufgrund einer möglichen Zunahme der Colchicin-bedingten schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie z. B. neuromuskulären Toxizität (einschließlich Rhabdomyolyse) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Verringerung der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Colchicinbehandlung wird bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, falls eine Behandlung mit Kaletra erforderlich ist (siehe Fachinformation von Colchicin).
<i>Antiinfektiva</i>		
Fusidinsäure	Fusidinsäure: Möglicherweise erhöhte Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Indikationen wegen eines erhöhten Risikos für Fusidinsäure-bedingte Nebenwirkungen, besonders Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert. Für die Anwendung bei Knochen-Gelenkentzündung wird, wenn eine gleichzeitige Einnahme unvermeidbar ist, eine engmaschige Kontrolle, besonders auf muskuläre Nebenwirkungen, dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel gegen Mycobakterien

<p>Bedaquilin (einfache Dosis)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich, Mehrfachdosis)</p>	<p>Bedaquilin: AUC: ↑ 22 % C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die Bedaquilin-Plasma-Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p> <p>CYP3A4-Inhibition, wahrscheinlich aufgrund von Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Aufgrund des Risikos von Bedaquilin-bedingten Nebenwirkungen sollte die Kombination von Bedaquilin und Lopinavir/Ritonavir vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktiver Delamanid-Metabolit): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die DM-6705 Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p>	<p>Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).</p>

Rifabutin, 150 mg QD	<p>Rifabutin (Muttersubstanz und der aktive 25-O-Desacetyl-Metabolit):  AUC: ↑ 5,7fach  C<sub>max</sub> : ↑ 3,5fach</p>	<p>Bei Anwendung mit Kaletra ist die empfohlene Rifabutin-Dosis dreimal 150 mg pro Woche an definierten Tagen (zum Beispiel Montag-Mittwoch-Freitag). Aufgrund des erwarteten Anstiegs der Rifabutin-Exposition ist eine strenge Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Neutropenie und Uveitis, angezeigt. Patienten, die die Dosierung von dreimal 150 mg pro Woche nicht vertragen, wird eine weitere Dosisreduzierung von Rifabutin auf zweimal 150 mg pro Woche an definierten Tagen empfohlen. Man sollte beachten, dass die Dosierung von zweimal 150 mg pro Woche möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition bietet. Dies kann zum Risiko einer Rifamycin-Resistenz und zu einem Therapieversagen führen. Für Kaletra ist keine Dosisanpassung notwendig.</p>
Rifampicin	<p>Lopinavir:  Möglicherweise erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Induktion durch Rifampicin.</p>	<p>Die Anwendung von Kaletra zusammen mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Eine gleichzeitige Anwendung führt zu einer erheblichen Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen, welche die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern kann. Eine Dosisanpassung von zweimal täglich Kaletra 400 mg/400 mg (z. B. Kaletra 400/100 mg + Ritonavir 300 mg) konnte den CYP3A4-induzierenden Effekt von Rifampicin kompensieren. Allerdings kann eine solche Dosisanpassung mit Erhöhungen von ALT/AST und mit einer Zunahme von gastrointestinalen Beschwerden verbunden sein. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher, falls nicht unbedingt notwendig, vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist,</p>

		kann bei strenger Überwachung der Sicherheitsparameter und Wirkstoffspiegel eine erhöhte Dosis von Kaletra 400 mg/400 mg zweimal täglich zusammen mit Rifampicin eingenommen werden. Die Kaletra-Dosis sollte erst nach oben titriert werden, nachdem die Rifampicin-Therapie begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Antipsychotika</i>		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Quetiapin erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Quetiapin ist kontraindiziert, da diese die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	<p>Oral verabreichtes Midazolam: AUC: ↑ 13fach</p> <p>Parenteral verabreichtes Midazolam: AUC: ↑ 4fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra</p>	Kaletra darf nicht zusammen mit oral angewendetem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht geboten ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Kaletra und parenteral angewendetem Midazolam. Falls Kaletra gleichzeitig mit parenteralem Midazolam eingenommen wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder einer ähnlichen Einrichtung durchgeführt werden, um im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, besonders, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.

<i>Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonist (lang wirksam)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen erwartet.	Als Folge der kombinierten Einnahme mit Salmeterol könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie. Daher wird die gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Salmeterol nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Kalziumantagonisten</i>		
Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Felodipin, Nifedipin und Nicardipin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Kaletra wird eine Überwachung der Wirksamkeit und der Sicherheitsparameter empfohlen.
<i>Corticosteroide</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Dexamethason.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Kaletra wird eine Überwachung der antiviralen Wirksamkeit empfohlen.
Fluticasonpropionat, 50 µg intranasal, viermal täglich  (100 mg Ritonavir BID)	Fluticasonpropionat: Plasmakonzentrationen ↑ Cortisolspiegel ↓ 86 %	Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenrindenfunktion, wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Corticosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Kaletra zusammen mit diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer

		engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.
<i>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</i>		
Avanafil (Ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Anwendung von Avanafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	<u>Für die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie</u> ist die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Sildenafil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Tadalafil wird nicht empfohlen.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	<u>Erektile Dysfunktion:</u> Besondere Vorsicht ist geboten, und eine verstärkte Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen, einschließlich Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und einer verlängerten Erektion, ist erforderlich, wenn Patienten, die Kaletra erhalten, Sildenafil oder Tadalafil verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Kaletra sollte die Sildenafil-Dosis unter keinen Umständen 25 mg in 48 Std. und Tadalafil 10 mg alle 72 Std. überschreiten.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Die Anwendung von Vardenafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

<i>HCV-Proteaseinhibitoren</i>		
Boceprevir 800 mg, dreimal täglich	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 50 % C <sub>min</sub> : ↓ 57 %  Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : ↓ 43 %	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Boceprevir wird nicht empfohlen.
Simeprevir 200 mg, täglich (Ritonavir 100 mg zweimal täglich)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,7fach C <sub>min</sub> : ↑ 14,4fach	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Simeprevir wird nicht empfohlen.
Telaprevir 750 mg, dreimal täglich	Telaprevir: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 53 % C <sub>min</sub> : ↓ 52 %  Lopinavir: ↔	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Telaprevir wird nicht empfohlen.
<i>Pflanzliche Arzneimittel</i>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch die pflanzliche Zubereitung mit Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Lopinavir und Ritonavir kombiniert werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme von Johanniskraut beendet und, wenn möglich, die Viruslast geprüft werden. Lopinavir- und Ritonavir-Spiegel können sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird. Eine Anpassung der Dosierung von Kaletra kann notwendig sein. Der Induktionseffekt kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Johanniskraut andauern (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb kann die Einnahme von Kaletra zwei Wochen nach Beendigung der Johanniskraut-Einnahme sicher begonnen werden.



<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus	Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Es ist empfehlenswert, die therapeutischen Konzentrationen häufiger und solange zu überwachen, bis sich die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel stabilisiert haben.
<i>Lipidsenkende Arzneimittel</i>		
Lovastatin und Simvastatin	Lovastatin und Simvastatin: Ausgeprägt erhöhte Plasmakonzentrationen aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, verursachen können, ist die Kombination dieser Wirkstoffe mit Kaletra kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,7fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Ist die Anwendung von Atorvastatin unbedingt notwendig, sollte die geringstmögliche Atorvastatin-Dosis angewendet werden unter sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2fach C <sub>max</sub> : ↑ 5fach Obwohl Rosuvastatin schlecht über CYP3A4 metabolisiert wird, wurde eine Erhöhung seiner Plasmakonzentrationen beobachtet. Der Mechanismus dieser Interaktion resultiert möglicherweise aus der Hemmung von Transportproteinen.	Vorsicht ist geboten und eine geringere Dosierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn Kaletra zusammen mit Rosuvastatin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fluvastatin oder Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Es ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten. Pravastatin wird nicht über CYP450 metabolisiert. Fluvastatin wird teilweise über CYP2C9 metabolisiert.	Ist die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.

<i>Opioide</i>		
Buprenorphin, 16 mg QD	Buprenorphin: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Methadon	Methadon: ↓	Die Überwachung der Methadon-Plasmakonzentrationen wird empfohlen.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylöstradiol	Ethinylöstradiol: ↓	Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Kaletra und östrogenhaltigen Kontrazeptiva (unabhängig von der Darreichungsform des Kontrazeptivums, z. B. oral oder Pflaster) müssen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.
<i>Arzneimittel zur Raucherentwöhnung</i>		
Bupropion	Bupropion und seine aktiven Metaboliten, Hydroxybupropion: AUC und C <sub>max</sub> ↓ ~50 %  Dieser Effekt beruht möglicherweise auf der Induktion der Bupropion-Metabolisierung.	Ist die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir zusammen mit Bupropion unvermeidbar, sollte dies unter strengem klinischen Monitoring hinsichtlich der Bupropionwirkung durchgeführt werden, ohne die empfohlene Dosis, trotz der beobachteten Induktion, zu überschreiten.
<i>Gefäßerweiternde Arzneimittel</i>		
Bosentan	Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/Ritonavir-Plasmakonzentrationen können erniedrigt werden aufgrund der CYP3A4-Induktion durch Bosentan.  Bosentan: AUC: ↑ 5fach C <sub>max</sub> : ↑ 6fach Initial, Bosentan C <sub>min</sub> : ↑ ca. 48-fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Kaletra mit Bosentan. Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Bosentan sollte die Wirksamkeit der HIV-Therapie überwacht und die Patienten engmaschig auf Bosentan-assoziierte Toxizität, besonders in der ersten Woche der gleichzeitigen Anwendung, beobachtet werden.

Riociguat	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Kaletra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Riociguat).
<i>Andere Arzneimittel</i>		
Aufgrund der bekannten metabolischen Profile sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Kaletra und Dapson, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Azithromycin oder Fluconazol zu erwarten.		

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden, um die Sicherheit für den Fötus zu beurteilen.

Lopinavir/Ritonavir wurde bei über 3000 Frauen während der Schwangerschaft untersucht, einschließlich bei über 1000 Frauen während des ersten Trimenons.

Daten von Anwendungsbeobachtungen aus dem seit Januar 1989 gegründeten Schwangerschaftsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry) zeigten kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Geburtsfehlern unter mehr als 1000 Frauen, die während des ersten Trimesters Kaletra einnahmen.

Die Prävalenz von Geburtsfehlern nach jedem Trimester nach Einnahme von Lopinavir ist vergleichbar mit der Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung. Ein bestimmtes Muster von Geburtsfehlern, welches auf eine gemeinsame Ätiologie hindeutet, wurde nicht beobachtet. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf den genannten Daten, ist das Risiko einer Fehlbildung beim Menschen unwahrscheinlich. Lopinavir kann während einer Schwangerschaft angewendet werden, wenn es medizinisch angezeigt ist.

##### Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Lopinavir in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel auch in die Muttermilch des Menschen übergeht. Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Babies unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

##### Fertilität

Tierstudien zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität. Daten vom Menschen hinsichtlich der Wirkung von Lopinavir/Ritonavir auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sollten darüber informiert werden, dass Berichte über das Auftreten von Übelkeit während der Behandlung mit Kaletra vorliegen (siehe Abschnitt 4.8).

Kaletra Lösung enthält ca. 42 Vol.-% Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

### a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien der Phasen II - IV wurde die Sicherheit von Kaletra an mehr als 2600 Patienten untersucht. Über 700 dieser Patienten erhielten eine Dosierung von 800 mg/200 mg einmal täglich (6 Kapseln oder 4 Tabletten). Zusammen mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) wurde Kaletra in manchen Studien in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin eingenommen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, bezogen auf die Kaletra-Therapie während klinischer Studien, waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen treten möglicherweise zu Beginn der Behandlung auf, während Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie später entstehen können. Das Auftreten behandlungsbedingter Nebenwirkungen führte bei 7 % der Patienten aus den Phase-II- bis -IV-Studien zu einem vorzeitigen Studienabbruch.

Es ist wichtig zu beachten, dass bei Patienten (einschließlich solcher mit Hypertriglyceridämie), die Kaletra erhielten, über Pankreatitis berichtet wurde. Des Weiteren wurde selten über Verlängerungen des PR-Intervalls unter Kaletra-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

*Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrungen bei Erwachsenen und Kindern:*

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Angaben zur Häufigkeit umfassen alle berichteten Ereignisse von mittlerer bis schwerer Intensität, ungeachtet der Beurteilung des individuellen Zusammenhangs. Die unerwünschten Ereignisse sind nach Organsystemen gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden aus Anwendungsbeobachtungen identifiziert.

<b>Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen im oberen Respirationstrakt
	Häufig	Infektionen im unteren Respirationstrakt, Hautinfektionen, einschließlich Zellulitis, Folliculitis und Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Angioödem
	Gelegentlich	Entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypogonadismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Störungen des Blutglukose-Haushalts, einschließlich Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Gewichtsverlust, verminderter Appetit
	Gelegentlich	Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände
	Gelegentlich	ungewöhnliche Träume, herabgesetzte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Neuropathie (einschließlich periphere Neuropathie), Schwindel, Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Apoplexie, Krampf, Störung des Geschmacksempfindens, Ausfall des Geschmacksinns, Tremor
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Drehschwindel
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arteriosklerose wie Myokard-Infarkt, atrioventrikulärer Block, Tricuspidalklappeninsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig	Bluthochdruck
	Gelegentlich	tiefe Venenthrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Pankreatitis <sup>1</sup> , Erbrechen, Refluxösophagitis, Gastroenteritis und Kolitis, Bauchschmerzen, abdominale Spannung, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Blähungen
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung, einschließlich Magengeschwür, Duodenitis, Gastritis und rektale Blutung, Stomatitis und Mundgeschwüre, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis, einschließlich Erhöhung der AST, ALT und GGT
	Gelegentlich	Fettleber, Hepatomegalie, Cholangitis, Hyperbilirubinämie
	Nicht bekannt	Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig  Gelegentlich Nicht bekannt	Hautausschlag, einschließlich makulopapulöses Exanthem, Dermatitis/Hautausschlag, einschließlich Ekzem und seborrhoisches Ekzem, nächtliches Schwitzen, Pruritus  Alopezie, Kapillarenentzündung, Vaskulitis  Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Häufig  Gelegentlich	Myalgie, Skelettmuskelschmerzen, einschließlich Arthralgie und Rückenschmerzen, Muskelerkrankungen wie Schwäche und Spasmen  Rhabdomyolyse, Osteonekrose
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Gelegentlich	erniedrigte Kreatinin-Clearance, Nephritis, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektionsstörungen, Menstruationsstörungen, Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Abgeschlagenheit, einschließlich Asthenie

<sup>1</sup>siehe Abschnitt 4.4: „Pankreatitis und Lipide“

### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Von Patienten, die Ritonavir einnehmen und inhaliertes oder intranasal verabreichtes Fluticasonpropionat erhielten, wurde das Auftreten von Cushing-Syndrom berichtet; dies kann auch mit anderen Corticosteroiden, die über das P450-3A-Enzymsystem metabolisiert werden, auftreten, z. B. Budesonid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Unter Therapie mit Proteasehemmern, insbesondere in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, wurde über eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) sowie das Auftreten von Myalgien, Myositis und in seltenen Fällen auch Rhabdomyolyse berichtet.

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### d. Pädiatrische Bevölkerung

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern von 2 Jahren und älter ist mit dem Erwachsener vergleichbar (siehe Tabelle in Abschnitt b).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Zurzeit liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Kaletra beim Menschen vor.

Überdosierungen mit Kaletra Lösung zum Einnehmen (einschließlich Todesfälle) wurden berichtet. Folgende Nebenwirkungen, in Verbindung mit unbeabsichtigter Überdosierung bei Frühgeborenen, wurden berichtet: kompletter AV-Block, Kardiomyopathie, Laktatazidose und akutes Nierenversagen.

Die bei Hunden beobachteten Zeichen einer Überdosierung bestehen aus verstärktem Speichelfluss, Erbrechen und Diarrhö/abnormalem Stuhl. Bei Mäusen, Ratten und Hunden zeigte sich eine verringerte Aktivität, Ataxie, Abmagerung, Dehydratation und Tremor.

Gegen die Überdosierung von Kaletra gibt es kein Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung von Kaletra sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktion und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Wenn notwendig, kann die Beseitigung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Die Verabreichung von Aktivkohle kann ebenfalls sinnvoll für die Elimination von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sein. Da Kaletra in hohem Maße an Proteine bindet, ist eine nennenswerte Elimination des Wirkstoffs durch Dialyse nicht zu erwarten.

Im Falle einer Überdosierung mit Kaletra Lösung zum Einnehmen kann durch eine Dialyse sowohl Alkohol als auch Propylenglycol entfernt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Mittel für die systemische Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR10

#### Wirkmechanismus

Lopinavir ist der antivirale Wirkstoff von Kaletra. Lopinavir ist ein Hemmer der HIV-1- und HIV-2-Proteasen. Die Hemmung der HIV-Protease verhindert die Spaltung des gag-pol-Polypeptids und führt somit zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viren.

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 39 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos betragen 3,6 (6,3) bzw. 13,1 (15,8) für 400/100 mg zweimal täglich bzw. für hochdosiertes Lopinavir/Ritonavir (800/200 mg) zweimal täglich. Die induzierte Verlängerung des QRS-Intervalls von 6 ms auf 9,5 ms bei hochdosierter Lopinavir/Ritonavir-Gabe (800/200 mg zweimal täglich) trug zu einer QT-Verlängerung bei. Die beiden Regime resultieren aus der Exposition an Tag 3, die ungefähr 1,5- und 3fach höher lagen als diejenigen, die mit der empfohlenen einmal oder zweimal täglichen Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei konstanten Wirkstoffspiegeln beobachtet wurden. Bei keinem der Probanden war eine Erhöhung der

QTc von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei den Probanden, die Lopinavir/Ritonavir an Tag 3 erhielten, beobachtet. Die mittleren Veränderungen im PR-Intervall reichten im 12-Stunden-Intervall nach Dosierung zwischen 11,6 ms bis 24,4 ms vom Ausgangswert. Das maximale PR-Intervall betrug 286 ms und es wurde kein AV-Block II. oder III. Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* gegen Labor- und klinische HIV-Stämme wurde an akut infizierten lymphoblastischen Zelllinien und peripheren Blutlymphozyten untersucht. Ohne humanes Blutserum war die durchschnittliche IC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen 5 verschiedene Labor-HIV-Stämme 19 nM. In Abwesenheit und Anwesenheit von 50 % Humanserum betrug die durchschnittliche IC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen HIV-1<sub>III</sub>B in MT4-Zellen 17 nM bzw. 102 nM. In Abwesenheit von Humanserum war die durchschnittliche IC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen verschiedene klinische HIV-1-Isolate 6,5 nM.

#### Resistenz

##### *In-vitro-Resistenz-Selektion*

*In vitro* wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir selektiert. *In vitro* wurden HIV-1-Stämme Lopinavir allein sowie Lopinavir und Ritonavir in Bereichen, die den Konzentrationsverhältnissen im Serum bei einer Kaletra-Therapie entsprechen, ausgesetzt. Genotypische und phänotypische Analysen von durch diese Passagen selektierten Viren weisen darauf hin, dass Ritonavir bei diesen Konzentrationen keinen messbaren Einfluss auf die Selektion von Lopinavir-resistenten Viren hat. Insgesamt legt die *in-vitro*-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von Lopinavir mit anderen Proteasehemmern nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Ritonavir und Indinavir korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir, Saquinavir und Nelfinavir.

##### *Resistenz-Analyse in ARV-naiven Patienten*

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl untersuchter Isolate wurde die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei unbehandelten Patienten nicht beobachtet ohne signifikante Proteaseinhibitor-Resistenzen beim Ausgangswert. Weitere Einzelheiten werden unter den entsprechenden klinischen Studien beschrieben.

##### *Resistenz-Analyse bei PI-vorbehandelten Patienten*

Die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei Patienten nach gescheiterter Proteasehemmer-Therapie wurde durch Untersuchungen der Langzeit-Isolate von 19 mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten in 2 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie charakterisiert. Diese Patienten hatten entweder eine unvollständige Suppression der Virusreplikation oder einen virologischen Rebound nach einem initialen Ansprechen auf eine Kaletra-basierte Therapie. Eine steigende *in-vitro*-Resistenz zwischen den Ausgangsisolaten und den Isolaten nach dem Rebound wurde nachgewiesen (definiert als das Aufkommen neuer Mutationen oder 2facher Änderung der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir).

Zunehmende Resistenzen waren am häufigsten bei den Patienten, deren Ausgangs-Isolate mehrere Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen aufwiesen, aber eine um das  $< 40$ fache verringerte Empfindlichkeit gegen Lopinavir zu Studienbeginn hatten. Die Mutationen V82A, I54V und M46I traten am häufigsten auf. Die Mutationen L33F, I50V und V321 kombiniert mit I47V/A wurden ebenfalls beobachtet. Die 19 Isolate zeigten einen 4,3fachen Anstieg der IC<sub>50</sub>, verglichen mit den Ausgangs-Isolaten (von 6,2- bis 43fach, verglichen mit dem Wildtyp-Virus).

Genotypische Korrelate mit verringerter phänotypischer Lopinavir-Empfindlichkeit wurden in Viren durch andere Proteasehemmer selektiert. Untersucht wurde die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* an 112 klinischen Isolaten von Patienten, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren Proteasehemmern gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die



im Zusammenhang mit einer verringerten *in vitro* Lopinavir-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Die mediane EC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen Isolate mit 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 und 8 - 10 Mutationen an den oben genannten Aminosäure-Positionen war 0,8-, 2,7-, 13,5- und 44,0fach höher als die EC<sub>50</sub> bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Bei allen 16 Viren, die eine mehr als 20fache Veränderung ihrer Empfindlichkeit aufwiesen, fanden sich Mutationen an den Positionen 10, 54, 63 und 82 und/oder 84. Zusätzlich enthielten sie durchschnittlich 3 Mutationen an den Aminosäurepositionen 20, 24, 46, 53, 71 und 90. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mutationen wurden die Mutationen V321 und I47A bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei mit Protease-Hemmern vorbehandelten Patienten unter Kaletra-Therapie beobachtet und die Mutationen I47A und L76V bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei Patienten unter Kaletra-Therapie beobachtet.

Eine Schlussfolgerung zur Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster unterliegt der Veränderung durch zusätzliche Informationen, und es wird empfohlen, stets die aktuellen Interpretationssysteme zum Analysieren der Ergebnisse von Resistenztests mit heranzuziehen.

#### *Antivirale Wirkung von Kaletra bei Patienten nach gescheiterter Proteasehemmer-Therapie*

Die klinische Bedeutung einer verringerten Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* wurde bei 56 Patienten mit gescheiterter Mehrfach-Proteasehemmer-Therapie untersucht, wobei das virologische Ansprechen auf die Kaletra-Therapie in Bezug auf den Ausgangsbefund des viralen Geno- und Phänotypus bewertet wurde. Die EC<sub>50</sub> von Lopinavir bei 56 Ausgangs-Virusisolaten war um das 0,6- bis 96fache höher als die EC<sub>50</sub> bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Nach 48wöchiger Therapie mit Kaletra, Efavirenz und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern wurden im Plasma HIV-RNA ≤ 400 Kopien/ml bei 93 % (25/27), 73 % (11/15) und 25 % (2/8) der Patienten, die eine < 10fach, 10- bis 40fach und > 40fach verringerte Lopinavir-Empfindlichkeit aufwiesen, beobachtet. Außerdem fand sich ein virologisches Ansprechen bei 91 % (21/23), 71 % (15/21) und 33 % (2/6) der Patienten mit 0-5, 6-7 und 8-10 Mutationen der HIV-Protease, die im Zusammenhang mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* steht. Da diese Patienten weder mit Kaletra noch mit Efavirenz vorbehandelt waren, mag ein Teil dieses Befundes auf der antiviralen Aktivität von Efavirenz beruhen, insbesondere bei den Patienten, die stark Lopinavir-resistente Viren tragen. Die Studie enthielt keinen Vergleichsarm mit Patienten, die kein Kaletra erhielten.

#### Kreuzresistenz

Aktivität anderer Proteasehemmer gegenüber Isolaten, die Resistenzen gegen Lopinavir nach einer Kaletra-Therapie bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelten:

Die Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern wurden in 18 Virusisolaten untersucht, die während 3 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie mit Kaletra Resistenzen gegen Lopinavir bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelt hatten. Die mediane IC<sub>50</sub> von Lopinavir war bei diesen 18 Virusisolaten zu Behandlungsbeginn beziehungsweise beim Rebound 6,9- bzw. 63fach erhöht im Vergleich mit dem Wildtyp-Virus.

Im Allgemeinen behielten (wenn bereits kreuzresistent zu Beginn der Kaletra-Therapie) oder entwickelten die Rebound-Virusisolate signifikante Kreuzresistenzen gegenüber Indinavir, Saquinavir und Atazanavir. Eine mäßige Abnahme der Amprenavir-Aktivität mit einem medianen Anstieg der IC<sub>50</sub> um das 3,7- bis 8fache der Basis- bzw. Rebound-Virusisolate wurde beobachtet. Isolate behielten ihre Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir mit einer medianen Erhöhung der IC<sub>50</sub> beim Ausgang und Rebound von 1,9- bzw. 1,8fach im Vergleich zum Wildtyp-Virus.

Für weitere Informationen zur Anwendung von Tipranavir bei der Behandlung von Lopinavir-resistenter HIV-1-Infektion, einschließlich genotypischer Prädiktoren, bezüglich des Ansprechens siehe Fachinformation von Aptivus.

#### Klinische Ergebnisse

Der Einfluss von Kaletra (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) auf biologische Marker (Plasma HIV-RNA-Spiegel und CD4+-T-Zellzahl) wurde in kontrollierten Studien mit Kaletra über 48 bis 360 Wochen untersucht.

## Anwendung bei Erwachsenen

Patienten ohne vorhergehende antiretrovirale Vorbehandlung

M98-863 war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 653 antiretroviral naiven Patienten, welche Kaletra (zweimal täglich 400/100 mg) mit Nelfinavir (dreimal täglich 750 mg) plus Stavudin und Lamivudin verglich. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellzahl lag bei 259 Zellen/mm<sup>3</sup> (2 bis 949 Zellen/mm<sup>3</sup>) und die durchschnittliche Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,9 log<sub>10</sub> Kopien/ml (2,6 bis 6,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml).

Tabelle 1

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml*	75 %	63 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml*†	67 %	52 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	207	195

\*Bei der Intent-To-Treat-Analyse werden Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager betrachtet.

†p < 0,001

113 mit Nelfinavir behandelte Patienten und 74 mit Lopinavir/Ritonavir behandelte Patienten hatten eine HIV-RNA über 400 Kopien/ml während der Behandlung ab Woche 24 bis Woche 96. Isolate konnten von 96 dieser Nelfinavir-behandelten Patienten und 51 der Lopinavir/Ritonavir-behandelten Patienten für eine Resistenztestung amplifiziert werden. Eine Resistenz gegenüber Nelfinavir, definiert als das Vorhandensein der D30N- oder L90M-Mutation der Protease, wurde bei 41/96 (43 %) der Patienten beobachtet. Eine Resistenz gegenüber Lopinavir, definiert als das Vorhandensein primärer Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (siehe oben), wurde bei 0/51 (0 %) der Patienten beobachtet. Das Fehlen der Resistenz gegenüber Lopinavir wurde durch eine phänotypische Analyse bestätigt.

Ein langanhaltendes virologisches Ansprechen auf Kaletra (in Kombination mit nukleosidischen/nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) wurde ebenfalls in einer kleineren Studie Phase II (M97-720) über 360 Wochen beobachtet. In dieser Studie wurden ursprünglich einhundert Patienten mit Kaletra behandelt (51 Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg erhielten und 49 Patienten, die entweder zweimal täglich 200/100 mg oder zweimal täglich 400/200 mg erhielten). Alle Patienten wechselten zwischen Woche 48 und 72 in die offene Kaletra-Studie mit der Dosierung von zweimal täglich 400/100 mg. 39 Patienten (39 %) brachen die Studie ab, einschließlich 16 Abbrüche (16 %) aufgrund von Nebenwirkungen, die in einem Fall zum Tod führten. 61 Patienten beendeten die Studie (35 Patienten erhielten die empfohlene Dosierung von zweimal täglich 400/100 mg während der gesamten Studie).

Tabelle 2

<b>Ergebnisse in Woche 360: Studie M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N = 100)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	61 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml	59 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	501

Während der 360 Behandlungswochen wurden genotypische Analysen von Virusisolaten bei 19 von 28 Patienten mit einer bestätigten HIV-RNA über 400 Kopien/ml erfolgreich durchgeführt. Die Analysen wiesen keine primären Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (Aminosäurepositionen 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 und 90) oder phänotypische Resistenz der Proteaseinhibitoren auf.

#### Antiretroviral vorbehandelte Patienten

Die randomisierte, doppelblinde Studie M97-765 untersuchte die Therapie mit Kaletra in 2 verschiedenen Dosierungen (je zweimal täglich 400/100 mg und 400/200 mg) plus Nevirapin (zweimal täglich 200 mg) und 2 NRTI an 70 Patienten. Diese Patienten waren mit einem Proteasehemmer vorbehandelt und nicht mit nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Der mediane Ausgangswert der CD4-Zellen betrug 349 Zellen/mm<sup>3</sup> (von 72 bis 807 Zellen/mm<sup>3</sup>) und der mediane Ausgangswert im Plasma betrug 4,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml (von 2,9 bis 5,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml) HIV-1-RNA.

Tabelle 3

<b>Ergebnisse in Woche 24: Studie M97-765</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N = 36)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml (ITT)*	75 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml (ITT)*	58 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	174

\* Bei der Intent-To-Treat-Analyse werden Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager betrachtet.

Die randomisierte, offene Studie M98-957 untersuchte die Therapie mit Kaletra in 2 verschiedenen Dosierungen (je zweimal täglich 400/100 mg und 533/133 mg) in Kombination mit Efavirenz (einmal täglich 600 mg) und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern bei 57 Patienten, die mehrfach mit Proteasehemmern, aber nicht mit nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern vorbehandelt waren. Zwischen den Wochen 24 und 48 wurden Patienten, die randomisiert eine Dosis von 400/100 mg erhielten, auf eine Dosis von 533/133 mg konvertiert. Der mediane Ausgangswert der CD4-Zellen betrug 220 Zellen/mm<sup>3</sup> (13 bis 1030 Zellen/mm<sup>3</sup>).

Tabelle 4

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-957</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N = 57)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml*	65 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	94

\* Bei der Intent-To-Treat-Analyse werden Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager betrachtet.

#### Anwendung bei Kindern

In der offenen Studie M98-940 zu Kaletra Lösung wurden 100 antiretroviral nicht vorbehandelte (44 %) sowie vorbehandelte (56 %) Kinder untersucht. Kein Studienteilnehmer erhielt zuvor nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer. Unter Randomisierung erhielten Patienten entweder 230 mg Lopinavir/57,5 mg Ritonavir pro m<sup>2</sup> oder 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro m<sup>2</sup>. Nicht vorbehandelte Studienteilnehmer wurden zudem mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern behandelt. Bereits vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten auch Nevirapin in

Kombination mit bis zu 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Nach 3-wöchiger Therapie wurden Verträglichkeit, Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Profile der beiden Dosierungen bei jedem Studienteilnehmer ausgewertet. Danach wurde die Therapie bei allen Teilnehmern mit einer Dosis von 300/75 mg pro m<sup>2</sup> fortgesetzt. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 5 Jahre (6 Monate bis zu 12 Jahre), 14 Teilnehmer waren jünger als 2 Jahre und 6 Patienten 1 Jahr oder jünger. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellen lag bei 838 Zellen/mm<sup>3</sup> und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,7 log<sub>10</sub> Kopien/ml.

Tabelle 5

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-940</b>		
	<b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten (N = 44)</b>	<b>Antiretroviral vorbehandelte Patienten (N = 56)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	84 %	75 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+- T- Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	404	284

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Studien mit gesunden erwachsenen Probanden und HIV-infizierten Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir untersucht. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Lopinavir wird hauptsächlich und vollständig durch CYP3A metabolisiert. Ritonavir hemmt die Metabolisierung von Lopinavir und erhöht dadurch den Lopinavir-Plasmaspiegel. In allen Studien führte die Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Kaletra im *Steady State* durchschnittlich zu 15-20fach höheren Lopinavir-Konzentrationen als von Ritonavir bei HIV-infizierten Patienten. Die Plasmaspiegel von Ritonavir betragen weniger als 7 % jener Spiegel einer zweimal täglichen Gabe von 600 mg Ritonavir. *In vitro* ist die antivirale EC<sub>50</sub> von Lopinavir ca. 10fach niedriger als die von Ritonavir. Die antivirale Wirkung von Kaletra ist daher auf das Lopinavir zurückzuführen.

### Resorption

Mehrfachgaben von zweimal täglich 400/100 mg Kaletra über 2 Wochen ohne Nahrungseinschränkung führten zu einer durchschnittlichen Lopinavir-Spitzenkonzentration im Plasma von 12,3 ± 5,4 µg/ml (C<sub>max</sub> ± SD), die ungefähr 4 Stunden nach Einnahme erreicht wurde. Die durchschnittliche Minimalkonzentration im *Steady State* vor Einnahme der Morgendosis betrug 8,1 ± 5,7 µg/ml. Die Lopinavir-AUC bei einem Dosis-Intervall von 12 Stunden lag im Durchschnitt bei 113,2 ± 60,5 µg • h/ml. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir wurde beim Menschen nicht ermittelt.

### Einfluss von Nahrungsmitteln auf die orale Resorption

Es wurde gezeigt, dass Kaletra Weichkapseln und die Lösung bei gleichzeitiger Einnahme einer (mittelfetten) Mahlzeit bioäquivalent sind. Bei Einnahme einer Einzeldosis 400/100 mg Kaletra Weichkapseln zusammen mit einer mittelfetten Mahlzeit (500 – 682 kcal, 22,7 – 25,1 % Fett) wird im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand eine durchschnittliche Erhöhung der Lopinavir-AUC um 48 % und der C<sub>max</sub> um 23 % beobachtet. Bei Kaletra Lösung zeigten sich Erhöhungen der AUC um 80 % und C<sub>max</sub> um 54 %. Bei Einnahme von Kaletra zusammen mit einer sehr fettreichen Mahlzeit (872 kcal, 55,8 % Fett) erhöhte sich bei den Weichkapseln die Lopinavir-AUC um 96 % und C<sub>max</sub> um 43 % bzw. bei der Lösung um 130 % und 56 %. Zur Steigerung der Bioverfügbarkeit und Minimierung von Wirkstoffschwankungen sollte Kaletra zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

### Verteilung

Im *Steady State* ist Lopinavir zu ca. 98 – 99 % an Serumproteine gebunden. Lopinavir bindet an das saure alpha-1-Glykoprotein (AAG) und Albumin, jedoch mit höherer Affinität zum AAG. Nach zweimal täglich 400/100 mg Kaletra bleibt die Lopinavir-Proteinbindung im *Steady State* im gesamten Konzentrationsbereich konstant und ist bei Probanden und HIV-positiven Patienten vergleichbar.

### Biotransformation

*In-vitro*-Studien mit Mikrosomen aus der menschlichen Leber weisen darauf hin, dass Lopinavir in erster Linie oxidativ metabolisiert wird. Lopinavir wird in hohem Maße durch das hepatische Cytochrom-P450-System, in erster Linie durch das Isoenzym CYP3A, metabolisiert. Ritonavir, ein starker Hemmer des CYP3A, hemmt die Verstoffwechslung von Lopinavir und führt dadurch zu einem Anstieg des Lopinavir-Spiegels im Plasma. Eine Studie am Menschen mit <sup>14</sup>C-markiertem Lopinavir unter Einzelgabe von 400/100 mg Kaletra zeigte, dass 89 % der Plasmaradioaktivität auf die aktive Muttersubstanz zurückzuführen sind. Es wurden mindestens 13 durch oxidativen Abbau von Lopinavir entstandene Metabolite beim Menschen nachgewiesen. Die Hauptmetaboliten mit antiviraler Wirkung sind das 4-Oxo- und 4-Hydroxy-Epimerenpaar; sie umfassen jedoch nur einen geringen Teil der gesamten Plasmaradioaktivität. Ritonavir induziert Stoffwechsellenzyme, was zu einer Verstärkung der eigenen Metabolisierung und wahrscheinlich auch der von Lopinavir führt. Bei Mehrfachgabe von Lopinavir sinkt die Lopinavir-Talspiegelkonzentration vor der neuerlichen Gabe mit der Zeit und stabilisiert sich nach ca. 10 – 14 Tagen.

### Elimination

Nach einer 400/100 mg <sup>14</sup>C-Lopinavir/Ritonavir-Dosis werden ca.  $10,4 \pm 2,3$  % und  $82,6 \pm 2,5$  % der eingenommenen <sup>14</sup>C-Lopinavir-Dosis im Urin bzw. Stuhl wiedergefunden. Unverändertes Lopinavir wurde zu 2,2 % und 19,8 % der verabreichten Dosis im Urin und Stuhl gefunden. Nach Mehrfachgabe wird weniger als 3 % der Lopinavir-Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit (Spitzenkonzentration bis Minimalkonzentration) von Lopinavir bei einem 12-stündigen Dosis-Intervall liegt bei ungefähr 5 – 6 Stunden, die scheinbare Lopinavir-Clearance (CL/F) bei oraler Gabe liegt bei 6 bis 7 l pro Stunde.

### Besondere Patientengruppen

#### *Kinder*

Bei Kleinkindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Pharmakokinetik vor. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaletra in einer Dosis von zweimal täglich 300/75 mg/m<sup>2</sup> und zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> wurden an insgesamt 53 Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 12 Jahren untersucht. Nach Einnahme von zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> Kaletra ohne Nevirapin (n = 12) betragen AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> von Lopinavir im *Steady State* durchschnittlich  $72,6 \pm 31,1$  µg • h/ml,  $8,2 \pm 2,9$  bzw.  $3,4 \pm 2,1$  µg/ml und  $85,8 \pm 36,9$  µg • h/ml,  $10,0 \pm 3,3$  µg/ml bzw.  $3,6 \pm 3,5$  µg/ml nach Einnahme von zweimal täglich 300/75 mg/m<sup>2</sup> Kaletra in Kombination mit Nevirapin (n = 12). Dosen von zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> ohne Nevirapin bzw. 300/75 mg/m<sup>2</sup> mit Nevirapin ergaben Lopinavir-Plasmakonzentrationen, die vergleichbar sind mit denen bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg ohne Nevirapin erhielten.

#### *Geschlecht, Rasse und Alter*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaletra bei älteren Menschen wurden nicht untersucht. Bei erwachsenen Patienten wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Rassenbezogene pharmakokinetische Unterschiede wurden nicht entdeckt.

#### *Niereninsuffizienz*

Es liegen keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Kaletra bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Da die Ausscheidung von Lopinavir über die Niere zu vernachlässigen ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine verringerte Gesamt-Clearance zu erwarten.

### *Leberinsuffizienz*

In einer Mehrfachdosis-Studie mit Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg, zweimal täglich verabreicht, wurden die pharmakokinetischen Parameter im *Steady State* von Lopinavir von HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung mit denen von HIV-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion verglichen. Ein begrenzter Anstieg der Gesamtkonzentration an Lopinavir um etwa 30 % wurde beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 4.2).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosen bei Nagern und Hunden erwiesen sich Leber, Niere, Schilddrüse, Milz und zirkulierende rote Blutzellen als die wichtigsten Zielorgane. Bei den Leberveränderungen handelte es sich um eine zelluläre Schwellung mit fokaler Degeneration. Diese Veränderungen sind vergleichbar oder weniger ausgeprägt als die bei der klinischen Anwendung am Menschen, obwohl die Dosis bei Tieren um das 6fache über der empfohlenen klinischen Dosierung lag. Eine leichte Degeneration der Nierentubuli war auf Mäuse beschränkt, die mindestens die zweifache Dosierung der empfohlenen Dosis für den Menschen erhielten. Bei Ratten und Hunden zeigte sich keine Veränderung an den Nieren. Bei Ratten führte der verringerte Serumthyroxinwert zu einem Anstieg der TSH-Freisetzung, die wiederum eine follikuläre Zellhypertrophie der Schilddrüse zur Folge hatte. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Prüfsubstanz reversibel und zeigten sich nicht bei Mäusen und Hunden. Bei Ratten wurde eine Anisozytose und Poikilozytose, bei gleichzeitig negativem Coombs-Test, beobachtet; nicht jedoch bei Mäusen und Hunden. Eine Vergrößerung der Milz mit Histiozytose wurde bei Ratten, nicht aber bei anderen Tierarten gefunden. Cholesterinwerte waren erhöht bei Nagern, nicht jedoch bei Hunden; die Triglyceridwerte waren nur bei Mäusen erhöht.

In *in-vitro*-Studien wurden klonierte humane Herz-Kaliumkanäle (HERG) bei der höchsten getesteten Konzentration von Lopinavir/Ritonavir um 30 % gehemmt. Diese Konzentration entspricht einer Lopinavirexposition, die 7fach über den totalen und 15fach über den freien Plasmaspitzenkonzentrationen liegt, die beim Menschen bei der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis erreicht werden. Im Gegensatz dazu zeigten ähnliche Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir an Purkinje-Fasern des Hundeherzens keine Verzögerung der Repolarisierung. Niedrigere Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir verursachten keine signifikante Blockade des (HERG-)Kaliumstroms. Gewebeverteilungsstudien bei Ratten deuten auf keine signifikante kardiale Retention der aktiven Substanz hin; der 72-Stunden-AUC-Wert im Herzen betrug ungefähr 50 % der gemessenen AUC im Plasma. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die kardialen Lopinavirspiegel signifikant höher als die Plasmaspiegel sind.

Bei Hunden wurden auffällige U-Wellen im Elektrokardiogramm beobachtet, die mit verlängertem PR-Intervall und Bradykardie assoziiert waren. Es wird angenommen, dass diese Effekte durch Elektrolytstörungen verursacht wurden.

Die klinische Relevanz dieser präklinischen Daten ist nicht bekannt, jedoch können mögliche kardiale Wirkungen des Arzneimittels beim Menschen nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Über Embryofetotoxizität (Fehlgeburt, verringerte fötale Lebensfähigkeit, verringertes fötales Körpergewicht, höhere Häufigkeit an Skelettveränderungen) und postnatale Entwicklungstoxizität (verringerte Überlebensfähigkeit der Jungen) wurde bei Ratten nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere berichtet. Die systemische Exposition von Lopinavir/Ritonavir bei toxischen Dosen für die Muttertiere und für die Entwicklung war niedriger als die empfohlene therapeutische Exposition am Menschen.

Die Langzeitstudien zur Karzinogenität von Lopinavir/Ritonavir an Mäusen lassen eine nicht genotoxische, mitogene Induktion von Lebertumoren erkennen, die im Allgemeinen als wenig relevant für die Risikoeinschätzung beim Menschen erachtet wird.

Bei Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden keine Tumoren beobachtet. In den bisher durchgeführten *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen, wie Ames-Test, Mäuselymphomtest, Mausmikronukleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Lopinavir/Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Die Lösung zum Einnehmen enthält:

Alkohol (42,4 Vol.-%),  
Maissirup mit hohem Fructoseanteil,  
Propylenglycol (15,3 % w/v),  
gereinigtes Wasser,  
Glycerol,  
Povidon,  
Magnasweet-100 (Mischung aus Ammoniumdihydrogenglycyrrhizinat und Glycerol),  
Vanillearoma (enthält: p-Hydroxybenzoesäure, p-Hydroxybenzaldehyd, Vanillinsäure, Vanillin,  
Heliotropin, Ethylvanillin),  
Macrogolglycerolhydroxystearat,  
Baumwollzuckeraroma (enthält: Ethylmaltol, Ethylvanillin, Acetoin, Dihydrocumarin,  
Propylenglycol),  
Acesulfam-Kalium,  
Saccharin-Natrium,  
Natriumchlorid,  
Pfefferminzöl,  
Natriumcitrat,  
Citronensäure,  
Menthol.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern.

Lagerung bei Gebrauch: Bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks nicht über 25 °C und maximal 42 Tage (6 Wochen) lagern. Danach den unverbrauchten Inhalt vernichten. Es empfiehlt sich, das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Verpackung zu vermerken.

Vor übermäßiger Hitze schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune Flaschen zur Mehrfachentnahme aus Polyethylenterephthalat (PET) zu 60 ml.

Mehrstückpackungen mit 300 ml (5 Flaschen zu 60 ml) Lösung zum Einnehmen. Die Packung enthält auch fünf 5-ml-Spritzen mit 0,1-ml-Graduierungen von 0 bis 5 ml (400/100 mg).

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/003

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 20. März 2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie im Internet auf der Homepage der europäischen Arzneimittelagentur unter: <http://www.ema.europa.eu>



## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Gelb mit [Abbott Logo] und „KA“-Prägung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt.

Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Kaletra sollte von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung von HIV-Infektionen Erfahrung haben.

Kaletra Tabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

#### Dosierung

##### *Erwachsene und Jugendliche*

Die empfohlene Standard-Dosierung für Kaletra Tabletten beträgt 400/100 mg (zwei Tabletten zu je 200/50 mg) zweimal täglich; sie können zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sofern eine einmal tägliche Einnahme für die Behandlung des Patienten notwendig ist, können erwachsene Patienten Kaletra Tabletten auch einmal täglich in der Dosierung 800/200 mg (vier Tabletten zu je 200/50 mg) zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Diese Art der Dosierung sollte auf jene Patienten beschränkt werden, die nur sehr wenige Proteaseinhibitor-(PI)-assoziierte Mutationen aufweisen (d. h. weniger als 3 PI-Mutationen entsprechend der klinischen Studienergebnisse, detaillierte Beschreibung dieser Patienten siehe Abschnitt 5.1). Bei der Anwendung der einmal täglichen Dosierung sollten das Risiko einer weniger lang anhaltenden virologischen Suppression (siehe Abschnitt 5.1) und das erhöhte Risiko einer Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8) im Vergleich zur empfohlenen zweimal täglichen Standard-Dosierung in Betracht gezogen werden. Für Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken steht eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Die entsprechenden Dosierungshinweise können Sie der Fachinformation zu Kaletra Lösung zum Einnehmen entnehmen.

### *Kinder (Kinder über 2 Jahre)*

Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg oder einer Körperoberfläche (KO)\* größer als 1,4 m<sup>2</sup> können die Erwachsenen-Dosis erhalten (400/100 mg zweimal täglich). Die Dosierung für Kinder mit einem Körpergewicht unter 40 kg oder einer Körperoberfläche zwischen 0,5 m<sup>2</sup> und 1,4 m<sup>2</sup> und die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, siehe Fachinformation zu Kaletra 100 mg/25 mg Tabletten. Für Kinder, die keine Tabletten schlucken können, siehe Fachinformation zu Kaletra Lösung zum Einnehmen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten sollten Kinder Kaletra nicht als einmal tägliche Dosierung einnehmen (siehe Abschnitt 5.1).

\*Die Körperoberfläche (KO) lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:

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

### *Kinder unter 2 Jahren*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kaletra bei Kindern unter 2 Jahren konnten bisher noch nicht nachgewiesen werden. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden.

### *Begleittherapie: Efavirenz oder Nevirapin*

Die nachfolgende Tabelle enthält – basierend auf der Körperoberfläche – Dosierungsrichtlinien für Kaletra Tabletten in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin bei Kindern.

<b>Dosierungsrichtlinien für Kinder mit Begleittherapie Efavirenz oder Nevirapin</b>	
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Empfohlene Dosierung von Lopinavir/Ritonavir (mg) zweimal täglich
	Die geeignete Dosierung kann mit zwei verfügbaren Stärken von Kaletra Tabletten erzielt werden: 100/25 mg und 200/50 mg.*
≥ 0,5 bis < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 bis < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 bis < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\*Kaletra Tabletten dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Lopinavir-Exposition um etwa 30 % beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Kaletra darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Lopinavir und Ritonavir werden aufgrund ihrer hohen Eiweißbindung wahrscheinlich weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse in bedeutsamem Umfang eliminiert.

### *Schwangerschaft und Postpartum*

- Eine Dosisanpassung für Lopinavir/Ritonavir während der Schwangerschaft und Postpartum ist nicht erforderlich.

- Die einmal tägliche Anwendung von Lopinavir/Ritonavir wird aufgrund fehlender pharmakokinetischer und klinischer Daten nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Kaletra Tabletten werden oral verabreicht und müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden. Kaletra Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz.

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, beide sind Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A. Kaletra sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen durch erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Situationen zu rechnen ist. Diese Arzneimittel sind:

<b>Arzneimittelklasse</b>	<b>Arzneimittel innerhalb der Klasse</b>	<b>Rationale</b>
<b>Erhöhte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
Alpha <sub>1</sub> -Adrenozeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron und Dronedaron. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen erhöht.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Colchicin. Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.

Antipsychotika/ Neuroleptika	Pimozid  Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Anomalien oder anderer schwerer Nebenwirkungen erhöht.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin. Diese können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie.
GI- motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.
HMG-CoA- Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko für Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
Phosphodiesterase- (PDE5)-Hemmer	Avanafil  Sildenafil  Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).  Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet wird. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 unter „gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion“.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	oral angewendetes Midazolam, Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und Atemdepression erhöht (zu Vorsichtshinweisen bei parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5).

<b>Erniedrigte Lopinavir/Ritonavir-Spiegel</b>		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten, bergen das Risiko erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Lopinavir und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### *Patienten mit Begleiterkrankungen*

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Kaletra bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen liegen keine Angaben vor. Kaletra ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise letalem Ausgang. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

Über erhöhte Transaminasen mit oder ohne erhöhte Bilirubinspiegel wurde unter Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Diese traten bereits 7 Tage nach Beginn der Lopinavir/Ritonavir-Behandlung sowohl bei HIV-1-infizierten Patienten als auch bei Personen, die Kaletra zur Postexpositionsprophylaxe erhielten, auf. In einigen Fällen waren die Leberfunktionsstörungen schwerwiegend.

Vor Behandlungsbeginn mit Lopinavir/Ritonavir sollten geeignete Laboruntersuchungen durchgeführt werden und eine engmaschige Kontrolle sollte während der Therapie vorgenommen werden.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Durch die hohe Eiweißbindung von Lopinavir und Ritonavir können diese durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse wahrscheinlich nicht ausreichend beseitigt werden.

##### Hämophilie

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, vor. Einige dieser Patienten erhielten zusätzlichen Faktor VIII. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, wenn sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten müssen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

##### Pankreatitis

Es wurden Fälle von Pankreatitis bei Patienten, die Kaletra einnehmen, berichtet, einschließlich derjenigen, die eine Hypertriglyceridämie entwickelten. In den meisten Fällen hatten die Patienten eine Pankreatitis in ihrer Vorgeschichte und/oder eine begleitende Therapie mit Arzneimitteln, die mit

Pankreatitis in Zusammenhang gebracht werden. Auffällige Triglyceridanstiege sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pankreatitis. Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Triglyceridanstiege und Pankreatitis.

Eine Pankreatitis muss bei klinischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden) oder abweichenden Laborwerten (wie erhöhte Serumlipase- oder -amylase-Werte) in Erwägung gezogen werden. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Kaletra unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Entzündliches Immunkonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) im Zusammenhang mit einem Immunkonstitutionssyndrom wurde berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### PR-Intervall-Verlängerung

Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden zeigte sich unter Lopinavir/Ritonavir eine mäßige asymptomatische Verlängerung des PR-Intervalls.

Selten wurde bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einnehmen und bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und eine vorbestehende Anomalie des Reizleitungssystems zugrunde liegen, oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z. B. Verapamil oder Atazanavir), über einen AV-Block II. bis III. Grades berichtet. Bei solchen Patienten sollte Kaletra mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, die Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A sind. Kaletra erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A verstoffwechselt werden. Die Anstiege der Plasmakonzentrationen der Begleitmedikation können deren therapeutische Wirksamkeit oder Nebenwirkungen verstärken oder verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmer können die Bedaquilin-Exposition erhöhen, was möglicherweise das Risiko für Bedaquilin-bedingte Nebenwirkungen erhöht. Deshalb sollte die Kombination von Bedaquilin mit Lopinavir/Ritonavir vermieden werden. Falls jedoch der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Bedaquilin).

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (wie Lopinavir/Ritonavir) kann die Exposition gegenüber den Delamanid-Metaboliten erhöhen, welches mit einer QTc-Verlängerung assoziiert ist. Falls die gleichzeitige Behandlung von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Delamanid).

Es wurde über lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen bei Patienten, die mit Colchicin und starken CYP3A4-Inhibitoren wie Ritonavir, behandelt wurden, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung mit Colchicin ist kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Kaletra in Kombination mit

- Tadalafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Riociguat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Vorapaxar wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Fusidinsäure bei Knochen-Gelenkentzündungen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Salmeterol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Rivaroxaban wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Falls die Anwendung von Atorvastatin unbedingt erforderlich ist, sollte die geringstmögliche Dosis von Atorvastatin unter sorgfältiger Beobachtung der Sicherheitsparameter angewendet werden. Ebenso ist Vorsicht geboten und niedrigere Dosierungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn Kaletra in Kombination mit Rosuvastatin gegeben wird. Für den Fall, dass eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt ist, wird die Anwendung von Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *PDE5-Inhibitoren*

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion für Patienten, die Kaletra erhalten. Durch die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit diesen Arzneimitteln wird ein erheblicher Anstieg ihrer Konzentrationen erwartet mit den damit verbundenen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und verlängerte Erektion (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil und Lopinavir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Vorsicht ist bei der Kombination von Kaletra mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können (z. B. Chlorphenamin, Chinidin, Erythromycin, Clarithromycin), geboten. Kaletra kann die Konzentrationen dieser Begleitmedikation erhöhen, was zu einem Anstieg der damit verbundenen kardialen Nebenwirkungen führen kann. In präklinischen Studien wurde über kardiale Ereignisse von Kaletra berichtet, weswegen ein möglicher kardialer Effekt von Kaletra zurzeit nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Die gemeinsame Anwendung von Kaletra mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Rifampicin verursacht in Kombination mit Kaletra eine erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentration und

kann somit die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern. Eine adäquate Exposition von Lopinavir/Ritonavir kann durch eine Dosiserhöhung von Kaletra erreicht werden, jedoch ist dies mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen an Leber und Gastrointestinaltrakt verbunden. Daher sollte die gemeinsame Anwendung vermieden werden, sofern diese nicht als unbedingt notwendig angesehen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wie z. B. Budesonid, wird nicht empfohlen, außer wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das Risiko von systemischen Corticosteroidwirkungen, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige

Kaletra kann keine Heilung der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden. Patienten, die Kaletra einnehmen, können weiterhin an Infektionen oder anderen Krankheiten, die mit der HIV-Erkrankung oder AIDS in Verbindung stehen, erkranken.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, die das P450-Isoenzym CYP3A *in vitro* hemmen. Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und dadurch deren therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen verstärken bzw. verlängern. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Kaletra CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 oder CYP1A2 nicht (siehe Abschnitt 4.3).

Kaletra induziert *in vivo* seine eigene Metabolisierung und erhöht die Biotransformation einiger Arzneimittel, die durch Cytochrom-P450-Enzyme (einschließlich CYP2C9 und CYP2C19) und durch Glucuronidierung metabolisiert werden. Dies kann zu verminderten Plasmakonzentrationen und zu einer wesentlichen Verringerung der Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter Arzneimittel führen.

Arzneimittel, die insbesondere durch die zu erwartenden Wechselwirkungen sowie ihr Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Alle Studien zu Wechselwirkungen wurden, falls nicht anders angegeben, mit Kaletra Kapseln durchgeführt. Diese führen zu einer ca. 20 % geringeren Lopinavir-Exposition als die 200/50 mg Tabletten.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

#### *Tabelle zu Wechselwirkungen*

Wechselwirkungen zwischen Kaletra und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Anstieg wird mit „↑“, Abnahme mit „↓“, keine Änderung mit „↔“, einmal täglich mit „QD“, zweimal täglich mit „BID“ und dreimal täglich mit „TID“ abgebildet).

Sofern keine weiteren Angaben gemacht werden, wurden die nachfolgenden Studien mit der empfohlenen Lopinavir/Ritonavir-Dosierung durchgeführt (z. B. zweimal täglich 400/100 mg).



<b>Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf die Arzneimittelspiegel</b>	<b>Klinische Empfehlung bei gleichzeitiger Einnahme von Kaletra</b>
<b>In Arzneimittelklassen aufgeteilt</b>	<b>Veränderung des geometrischen Mittels in % von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	
<b>Wirkmechanismus der Wechselwirkung</b>		
<b><i>Antiretrovirale Arzneimittel</i></b>		
<i>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Abacavir, Zidovudin	Abacavir, Zidovudin: Konzentrationen können abnehmen aufgrund der erhöhten Glucuronidierung durch Kaletra	Die klinische Bedeutung der verminderten Abacavir- und Zidovudin-Konzentrationen ist nicht bekannt.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %  Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenerkrankungen, verstärken.
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 42 %	Die Dosierung von Kaletra Tabletten sollte auf zweimal täglich 500/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Efavirenz angewendet wird.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/Ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (bezüglich 400/100 mg BID bei alleiniger Gabe)	Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Efavirenz eingenommen werden.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 19 % C <sub>min</sub> : ↓ 51 %	Die Dosierung der Kaletra Tabletten sollte auf zweimal täglich 500/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Nevirapin angewendet wird. Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Nevirapin eingenommen werden.

<p>Etravirin (Lopinavir/Ritonavir-Tabletten 400/100 mg BID)</p>	<p>Etravirin: AUC: ↓ 35 % C<sub>min</sub> : ↓ 45 % C<sub>max</sub> : ↓ 30 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub> : ↓ 20 % C<sub>max</sub> : ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung notwendig.</p>
<p>Rilpivirin (Lopinavir/Ritonavir-Tabletten 400/100 mg BID)</p>	<p>Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C<sub>min</sub> : ↑ 74 % C<sub>max</sub> : ↑ 29 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub> : ↓ 11 % C<sub>max</sub> : ↔</p> <p>(Hemmung der CYP3A- Enzyme)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Rilpivirin verursacht einen Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
<p><i>HIV CCR5-Antagonist</i></p>		
<p>Maraviroc</p>	<p>Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C<sub>max</sub> : ↑ 97 % Aufgrund der CYP3A- Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir</p>	<p>Die Dosierung von Maraviroc sollte auf 150 mg zweimal täglich verringert werden während der gleichzeitigen Einnahme von Kaletra 400 mg/100 mg zweimal täglich.</p>
<p><i>Integrase-Inhibitor</i></p>		
<p>Raltegravir</p>	<p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub> : ↔ C<sub>12</sub>: ↓ 30 % Lopinavir: ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung notwendig.</p>
<p><i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen HIV-Proteasehemmern (PIs)</i> Eine duale Therapie mit Proteaseinhibitoren wird nach den derzeitigen Therapieleitlinien im Allgemeinen nicht empfohlen.</p>		
<p>Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID)</p> <p>oder</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: Amprenavir-Konzentrationen sind signifikant erniedrigt.</p>	<p>Die gleichzeitige Einnahme erhöhter Dosen von Fosamprenavir (1400 mg BID) zusammen mit Lopinavir/Ritonavir (533/133 mg BID) ergab bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten mit diesem Kombinationsregime ein höheres Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen und einen Anstieg der Triglyceride ohne Erhöhung der virologischen Wirksamkeit im Vergleich zur Standard-Dosierung von</p>

(Lopinavir/Ritonavir 533/133 mg BID)		Fosamprenavir/Ritonavir. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen. Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Amprenavir eingenommen werden.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5fach C <sub>max</sub> : ↓ (bezüglich alleiniger Gabe von Indinavir 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (bezüglich früherem Vergleich)	Die geeignete Dosierung für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit konnte nicht ermittelt werden.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C <sub>min</sub> : ↓ 70 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen.
<i>Säurereduzierende Arzneimittel</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ranitidin (150 mg, einfache Dosis)	Ranitidin: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptor-Antagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Alfuzosin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko Alfuzosin-bedingter Toxizität, einschließlich Hypotonie, erhöht werden kann.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung) aufgrund höherer Plasmakonzentrationen durch CYP3A4-Hemmung durch Kaletra.	Bei gleichzeitiger Einnahme von Fentanyl zusammen mit Kaletra wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen (besonders Atemdepression, aber auch Sedierung) empfohlen.

<i>Antiarrhythmika</i>		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Kaletra.	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Amiodaron oder Dronedaron ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für Arrhythmien oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen möglicherweise erhöht ist.
Digoxin	Digoxin: Plasmakonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund einer Hemmung des P- Glycoproteins durch Kaletra. Die erhöhten Digoxin-Spiegel können mit der Zeit abnehmen, während sich die P-gp-Induktion entwickelt.	Im Falle einer gleichzeitigen Gabe von Kaletra und Digoxin ist Vorsicht geboten und eine therapeutische Überwachung der Digoxinkonzentrationen – falls möglich – wird empfohlen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Kaletra Patienten verschrieben wird, die Digoxin einnehmen, da der akute inhibitorische Effekt von Ritonavir auf P-gp einen signifikanten Anstieg der Digoxin-Spiegel erwarten lässt. Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen, ist es wahrscheinlich, dass die Einleitung einer Therapie mit Digoxin zu einem geringeren als erwarteten Anstieg der Digoxin-Konzentrationen führt.
Bepiridil, systemisches Lidocain und Chinidin	Bepiridil, systemisches Lidocain und Chinidin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra.	Vorsicht ist geboten und, wenn möglich, wird eine Überwachung der therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen empfohlen.
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Ein moderater Anstieg der Clarithromycin-AUC ist zu erwarten aufgrund der CYP3A- Hemmung durch Kaletra.	Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (CrCL < 30 ml/min) sollte eine Dosisanpassung von Clarithromycin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Clarithromycin mit Kaletra bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

<i>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen</i>		
Afatinib  (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Afatinib; AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Das Ausmaß des Anstiegs hängt vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme ab. Aufgrund des BCRP (Brustkrebs-Resistenzproteins/ABCG2) und der akuten P-gp-Inhibition durch Kaletra.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Kaletra. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Afatinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Kaletra. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin: Risiko der Zunahme von Nebenwirkungen aufgrund höherer Serumkonzentrationen wegen CYP3A4-Hemmung durch Kaletra.	Sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.
<i>Antikoagulantien</i>		
Warfarin	Warfarin: Konzentrationen sind möglicherweise beeinflusst bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra aufgrund der CYP2C9-Induktion.	Eine Überwachung der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg zweimal täglich)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 % Aufgrund der CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Kaletra kann die Rivaroxaban-Exposition erhöhen und zu einer Zunahme des Blutungsrisikos führen. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten, die gleichzeitig Kaletra einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Kaletra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Vorapaxar).
<i>Antikonvulsiva</i>		
Phenytoin	<p>Phenytoin: Steady-State-Konzentrationen sind moderat erniedrigt aufgrund der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Kaletra.</p> <p>Lopinavir: Konzentrationen sind erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Phenytoin.</p>	<p>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Phenytoin mit Kaletra.</p> <p>Die Phenytoin-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin sollte eine Erhöhung der Kaletra-Dosierung in Betracht gezogen werden.</p> <p>Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht.</p> <p>Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Phenytoin eingenommen werden.</p>
Carbamazepin und Phenobarbital	<p>Carbamazepin: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.</p> <p>Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Carbamazepin und Phenobarbital.</p>	<p>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital mit Kaletra.</p> <p>Die Carbamazepin- und Phenobarbital-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital sollte eine Erhöhung der Kaletra-Dosis in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht.</p> <p>Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Carbamazepin und Phenobarbital eingenommen werden.</p>

Lamotrigin und Valproat	<p>Lamotrigin:  AUC: ↓ 50 %  C<sub>max</sub> : ↓ 46 %  C<sub>min</sub>: ↓ 56 %</p> <p>Aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Valproinsäure oder Valproat müssen Patienten wegen einer Verminderung von Valproinsäure (VPA) engmaschig überwacht werden.</p> <p><u>Patienten, die die Einnahme von Kaletra beginnen bzw. beenden und gleichzeitig eine Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen:</u>  Die Lamotrigin-Dosierung muss möglicherweise erhöht werden, wenn Kaletra hinzugefügt wird bzw. erniedrigt werden, wenn die Einnahme von Kaletra beendet wird. Deswegen muss eine Überwachung der Lamotrigin-Plasma-Konzentration durchgeführt werden, besonders vor und 2 Wochen nach Beginn oder Beendigung der Kaletra-Behandlung um zu erkennen, ob eine Lamotrigin-Dosisanpassung angezeigt ist. <u>Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen und mit Lamotrigin beginnen,</u> sollte eine Anpassung der empfohlenen Dosissteigerung nicht notwendig sein.</p>
<i>Antidepressiva und Anxiolytica</i>		
Trazodon, einfache Dosis  (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon:  AUC: ↑ 2,4fach</p> <p>Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Trazodon und Ritonavir beobachtet.</p>	<p>Es ist nicht bekannt, ob die Kombination von Lopinavir/Ritonavir einen ähnlichen Anstieg der Trazodon-Exposition verursacht.  Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Trazodon-Dosierung in Betracht gezogen werden.</p>
<i>Antimycotika</i>		
Ketoconazol und Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.

Voriconazol	Voriconazol: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt.	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg BID) wie in Kaletra enthalten, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen/Risiko-Abwägung bei dem Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
<i>Arzneimittel gegen Gicht</i>		
Colchicin, Einzeldosis  (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Colchicin: AUC: ↑ 3fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,8fach Aufgrund der P-gp- und/oder CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Colchicin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist kontraindiziert aufgrund einer möglichen Zunahme der Colchicin-bedingten schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie z. B. neuromuskulären Toxizität (einschließlich Rhabdomyolyse) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Verringerung der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Colchicinbehandlung wird bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, falls eine Behandlung mit Kaletra erforderlich ist (siehe Fachinformation von Colchicin).
<i>Antiinfektiva</i>		
Fusidinsäure	Fusidinsäure: Möglicherweise erhöhte Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Indikationen wegen eines erhöhten Risikos für Fusidinsäure-bedingte Nebenwirkungen, besonders Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert. Für die Anwendung bei Knochen-Gelenkentzündung wird, wenn eine gleichzeitige Einnahme unvermeidbar ist, eine engmaschige Kontrolle, besonders auf muskuläre Nebenwirkungen, dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).



<i>Arzneimittel gegen Mycobakterien</i>		
<p>Bedaquilin (einfache Dosis)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich, Mehrfachdosis)</p>	<p>Bedaquilin: AUC: ↑ 22 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die Bedaquilin-Plasma-Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p> <p>CYP3A4-Inhibition, wahrscheinlich aufgrund von Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Aufgrund des Risikos von Bedaquilin-bedingten Nebenwirkungen sollte die Kombination von Bedaquilin und Lopinavir/Ritonavir vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktiver Delamanid-Metabolit): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die DM-6705 Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p>	<p>Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).</p>

Rifabutin, 150 mg QD	<p>Rifabutin (Muttersubstanz und der aktive 25-O-Desacetyl-Metabolit):  AUC: ↑ 5,7fach  C<sub>max</sub>: ↑ 3,5fach</p>	<p>Bei Anwendung mit Kaletra ist die empfohlene Rifabutin-Dosis dreimal 150 mg pro Woche an definierten Tagen (zum Beispiel Montag-Mittwoch-Freitag). Aufgrund des erwarteten Anstiegs der Rifabutin-Exposition ist eine strenge Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Neutropenie und Uveitis, angezeigt. Patienten, die die Dosierung von dreimal 150 mg pro Woche nicht vertragen, wird eine weitere Dosisreduzierung von Rifabutin auf zweimal 150 mg pro Woche an definierten Tagen empfohlen. Man sollte beachten, dass die Dosierung von zweimal 150 mg pro Woche möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition bietet. Dies kann zum Risiko einer Rifamycin-Resistenz und zu einem Therapieversagen führen. Für Kaletra ist keine Dosisanpassung notwendig.</p>
Rifampicin	<p>Lopinavir:  Möglicherweise erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Induktion durch Rifampicin.</p>	<p>Die Anwendung von Kaletra zusammen mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Eine gleichzeitige Anwendung führt zu einer erheblichen Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen, welche die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern kann. Eine Dosisanpassung von zweimal täglich Kaletra 400 mg/400 mg (z. B. Kaletra 400/100 mg + Ritonavir 300 mg) konnte den CYP3A4-induzierenden Effekt von Rifampicin kompensieren. Allerdings kann eine solche Dosisanpassung mit Erhöhungen von ALT/AST und mit einer Zunahme von gastrointestinalen Beschwerden verbunden sein. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher, falls nicht unbedingt notwendig, vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung</p>

		unvermeidbar ist, kann bei strenger Überwachung der Sicherheitsparameter und Wirkstoffspiegel eine erhöhte Dosis von Kaletra 400 mg/400 mg zweimal täglich zusammen mit Rifampicin eingenommen werden. Die Kaletra-Dosis sollte erst nach oben titriert werden, nachdem die Rifampicin-Therapie begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Antipsychotika</i>		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Quetiapin erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Quetiapin ist kontraindiziert, da dies die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Oral angewendetes Midazolam: AUC: ↑ 13fach  Parenteral verabreichtes Midazolam: AUC: ↑ 4fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra	Kaletra darf nicht zusammen mit oral angewendetem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht geboten ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Kaletra und parenteral angewendetem Midazolam. Falls Kaletra gleichzeitig mit parenteralem Midazolam eingenommen wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder einer ähnlichen Einrichtung durchgeführt werden, um im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, besonders, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.

<i>Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonist (lang wirksam)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen erwartet.	Als Folge der kombinierten Einnahme mit Salmeterol könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie. Daher wird die gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Salmeterol nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Kalziumantagonisten</i>		
Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Felodipin, Nifedipin und Nicardipin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Kaletra wird eine Überwachung der Wirksamkeit und der Sicherheitsparameter empfohlen.
<i>Corticosteroide</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Dexamethason.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Kaletra wird eine Überwachung der antiviralen Wirksamkeit empfohlen.
Fluticasonpropionat, 50 µg intranasal, viermal täglich  (100 mg Ritonavir BID)	Fluticasonpropionat: Plasmakonzentrationen ↑ Cortisolspiegel ↓ 86 %	Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenrindenfunktion, wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Corticosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Kaletra zusammen mit diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer

		engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.
<i>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</i>		
Avanafil (Ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Anwendung von Avanafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	<u>Für die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie</u> ist die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Sildenafil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Tadalafil wird nicht empfohlen.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	<u>Erektile Dysfunktion:</u> Besondere Vorsicht ist geboten, und eine verstärkte Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen, einschließlich Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und einer verlängerten Erektion, ist erforderlich, wenn Patienten, die Kaletra erhalten, Sildenafil oder Tadalafil verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Kaletra sollte die Sildenafil-Dosis unter keinen Umständen 25 mg in 48 Std. und Tadalafil 10 mg alle 72 Std. überschreiten.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Die Anwendung von Vardenafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

<i>HCV-Proteaseinhibitoren</i>		
Boceprevir 800 mg, dreimal täglich	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 50 % C <sub>min</sub> : ↓ 57 %  Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : ↓ 43 %	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Boceprevir wird nicht empfohlen.
Simeprevir 200 mg, täglich (Ritonavir 100 mg zweimal täglich)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,7fach C <sub>min</sub> : ↑ 14,4fach	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Simeprevir wird nicht empfohlen.
Telaprevir 750 mg, dreimal täglich	Telaprevir: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 53 % C <sub>min</sub> : ↓ 52 %  Lopinavir: ↔	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Telaprevir wird nicht empfohlen.
<i>Pflanzliche Arzneimittel</i>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch die pflanzliche Zubereitung mit Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Lopinavir und Ritonavir kombiniert werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme von Johanniskraut beendet und, wenn möglich, die Viruslast geprüft werden. Lopinavir- und Ritonavir-Spiegel können sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird. Eine Anpassung der Dosierung von Kaletra kann notwendig sein. Der Induktionseffekt kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Johanniskraut andauern (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb kann die Einnahme von Kaletra zwei Wochen nach Beendigung der Johanniskraut-Einnahme sicher begonnen werden.

<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus	Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Es ist empfehlenswert, die therapeutischen Konzentrationen häufiger und solange zu überwachen, bis sich die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel stabilisiert haben.
<i>Lipidsenkende Arzneimittel</i>		
Lovastatin und Simvastatin	Lovastatin und Simvastatin: Ausgeprägt erhöhte Plasmakonzentrationen aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, verursachen können, ist die Kombination dieser Wirkstoffe mit Kaletra kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,7fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Ist die Anwendung von Atorvastatin unbedingt notwendig, sollte die geringstmögliche Atorvastatin-Dosis angewendet werden unter sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2fach C <sub>max</sub> : ↑ 5fach Obwohl Rosuvastatin schlecht über CYP3A4 metabolisiert wird, wurde eine Erhöhung seiner Plasmakonzentrationen beobachtet. Der Mechanismus dieser Interaktion resultiert möglicherweise aus der Hemmung von Transportproteinen.	Vorsicht ist geboten und eine geringere Dosierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn Kaletra zusammen mit Rosuvastatin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fluvastatin oder Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Es ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten. Pravastatin wird nicht über CYP450 metabolisiert. Fluvastatin wird teilweise über CYP2C9 metabolisiert.	Ist die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
<i>Opioide</i>		
Buprenorphin, 16 mg QD	Buprenorphin: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.

Methadon	Methadon: ↓	Die Überwachung der Methadon-Plasmakonzentrationen wird empfohlen.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylöstradiol	Ethinylöstradiol: ↓	Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Kaletra und östrogenhaltigen Kontrazeptiva (unabhängig von der Darreichungsform des Kontrazeptivums, z. B. oral oder Pflaster) müssen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.
<i>Arzneimittel zur Rauchentwöhnung</i>		
Bupropion	Bupropion und seine aktiven Metaboliten, Hydroxybupropion: AUC und C <sub>max</sub> ↓ ~50 %  Dieser Effekt beruht möglicherweise auf der Induktion der Bupropion-Metabolisierung.	Ist die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir zusammen mit Bupropion unvermeidbar, sollte dies unter strengem klinischen Monitoring hinsichtlich der Bupropionwirkung durchgeführt werden, ohne die empfohlene Dosis, trotz der beobachteten Induktion, zu überschreiten.
<i>Gefäßerweiternde Arzneimittel</i>		
Bosentan	Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/Ritonavir-Plasmakonzentrationen können erniedrigt werden aufgrund der CYP3A4-Induktion durch Bosentan.  Bosentan: AUC: ↑ 5fach C <sub>max</sub> : ↑ 6fach Initial, Bosentan C <sub>min</sub> : ↑ ca. 48fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Kaletra mit Bosentan. Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Bosentan sollte die Wirksamkeit der HIV-Therapie überwacht und die Patienten engmaschig auf Bosentan-assoziierte Toxizität, besonders in der ersten Woche der gleichzeitigen Anwendung, beobachtet werden.
Riociguat	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Kaletra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Riociguat).



## *Andere Arzneimittel*

Aufgrund der bekannten metabolischen Profile sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Kaletra und Dapson, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Azithromycin oder Fluconazol zu erwarten.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden, um die Sicherheit für den Fötus zu beurteilen.

Lopinavir/Ritonavir wurde bei über 3000 Frauen während der Schwangerschaft untersucht, einschließlich bei über 1000 Frauen während des ersten Trimenons.

Daten von Anwendungsbeobachtungen aus dem seit Januar 1989 gegründeten Schwangerschaftsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry) zeigten kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Geburtsfehlern unter mehr als 1000 Frauen, die während des ersten Trimesters Kaletra einnahmen.

Die Prävalenz von Geburtsfehlern nach jedem Trimester nach Einnahme von Lopinavir ist vergleichbar mit der Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung. Ein bestimmtes Muster von Geburtsfehlern, welches auf eine gemeinsame Ätiologie hindeutet, wurde nicht beobachtet. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf den genannten Daten, ist das Risiko einer Fehlbildung beim Menschen unwahrscheinlich. Lopinavir kann während einer Schwangerschaft angewendet werden, wenn es medizinisch angezeigt ist.

#### Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Lopinavir in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel auch in die Muttermilch des Menschen übergeht. Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Babies unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

#### Fertilität

Tierstudien zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität. Daten vom Menschen hinsichtlich der Wirkung von Lopinavir/Ritonavir auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sollten darüber informiert werden, dass Berichte über das Auftreten von Übelkeit während der Behandlung mit Kaletra vorliegen (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien der Phasen II - IV wurde die Sicherheit von Kaletra an mehr als 2600 Patienten untersucht. Über 700 erhielten eine Dosierung von einmal täglich 800/200 mg (entsprechend 6 Kapseln oder 4 Tabletten). Zusammen mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) wurde Kaletra in manchen Studien in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin eingenommen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, bezogen auf die Kaletra-Therapie während klinischer Studien, waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie. Das Diarrhö-Risiko kann bei einmal täglicher Dosierung erhöht sein. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen treten möglicherweise zu Beginn der Behandlung auf, während Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie später entstehen können. Das Auftreten behandlungsbedingter Nebenwirkungen führte bei 7 % der Patienten aus den Phase-II- bis -IV-Studien zu einem vorzeitigen Studienabbruch. Es ist wichtig zu beachten, dass bei Patienten (einschließlich solcher mit Hypertriglyceridämie), die Kaletra erhielten, über Pankreatitis berichtet wurde. Des Weiteren wurde selten über Verlängerungen des PR-Intervalls unter Kaletra-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

*Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrungen bei Erwachsenen und Kindern:*

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Angaben zur Häufigkeit umfassen alle berichteten Ereignisse von mittlerer bis schwerer Intensität, ungeachtet der Beurteilung des individuellen Zusammenhangs. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden aus Anwendungsbeobachtungen identifiziert.

<b>Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen im oberen Respirationstrakt
	Häufig	Infektionen im unteren Respirationstrakt, Hautinfektionen, einschließlich Zellulitis, Folliculitis und Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Angioödem
	Gelegentlich	Entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypogonadismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Störungen des Blutglucose-Haushalts, einschließlich Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Gewichtsverlust, verminderter Appetit
	Gelegentlich	Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände
	Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume, herabgesetzte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Neuropathie (einschließlich periphere Neuropathie), Schwindel, Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Apoplexie, Krampf, Störung des Geschmacksempfindens, Ausfall des Geschmacksinns, Tremor
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Drehschwindel
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arteriosklerose wie Myokard-Infarkt, atrioventrikulärer Block, Trikuspidalklappeninsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig	Bluthochdruck
	Gelegentlich	tiefe Venenthrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Pankreatitis <sup>1</sup> , Erbrechen, Refluxösophagitis, Gastroenteritis und Kolitis, Bauchschmerzen, abdominale Spannung, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Blähungen
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung, einschließlich Magengeschwür, Duodenitis, Gastritis und rektale Blutung, Stomatitis und Mundgeschwüre, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis, einschließlich Erhöhung der AST, ALT und GGT
	Gelegentlich	Fettleber, Hepatomegalie, Cholangitis, Hyperbilirubinämie
	Nicht bekannt	Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, einschließlich makulopapulöses Exanthem, Dermatitis/Hautausschlag, einschließlich Ekzem und seborrhoisches Ekzem, nächtliches Schwitzen, Pruritus
	Gelegentlich	Alopezie, Kapillarenentzündung, Vaskulitis
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Myalgie, Skelettmuskelschmerzen, einschließlich Arthralgie und Rückenschmerzen, Muskelerkrankungen wie Schwäche und Spasmen
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, Osteonekrose
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Gelegentlich	Erniedrigte Kreatinin-Clearance, Nephritis, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektionsstörung, Menstruationsstörung, Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Abgeschlagenheit, einschließlich Asthenie

<sup>1</sup>siehe Abschnitt 4.4: „Pankreatitis und Lipide“

#### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Von Patienten, die Ritonavir einnehmen und inhaliertes oder intranasal verabreichtes Fluticasonpropionat erhielten, wurde das Auftreten von Cushing-Syndrom berichtet; dies kann auch mit anderen Corticosteroiden, die über das P450-3A-Enzymsystem metabolisiert werden, auftreten, z. B. Budesonid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Unter Therapie mit Proteasehemmern, insbesondere in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, wurde über eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) sowie das Auftreten von Myalgien, Myositis und in seltenen Fällen auch Rhabdomyolyse berichtet.

#### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### d. Pädiatrische Bevölkerung

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern von 2 Jahren und älter ist mit dem Erwachsener vergleichbar (siehe Tabelle in Abschnitt b).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Bis heute liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Kaletra beim Menschen vor.

Die bei Hunden beobachteten Zeichen einer Überdosierung bestehen aus verstärktem Speichelfluss, Erbrechen und Diarrhö/abnormalem Stuhl. Bei Mäusen, Ratten und Hunden zeigte sich eine verringerte Aktivität, Ataxie, Abmagerung, Dehydratation und Tremor.

Gegen die Überdosierung von Kaletra gibt es kein Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung von Kaletra sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktionen und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Wenn notwendig, kann die Beseitigung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Die Verabreichung von Aktivkohle kann ebenfalls sinnvoll für die Elimination von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sein. Da Kaletra in hohem Maße an Proteine bindet, ist eine nennenswerte Elimination des Wirkstoffs durch Dialyse nicht zu erwarten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Mittel für die systemische Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR10

#### Wirkmechanismus

Lopinavir ist der antivirale Wirkstoff von Kaletra. Lopinavir ist ein Hemmer der HIV-1- und HIV-2-Proteasen. Die Hemmung der HIV-Protease verhindert die Spaltung des gag-pol-Polypeptids und führt somit zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viren.

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 39 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos betragen 3,6 (6,3) bzw. 13,1 (15,8) für 400/100 mg zweimal täglich bzw. für hochdosiertes Lopinavir/Ritonavir (800/200 mg) zweimal täglich. Die induzierte Verlängerung des QRS-Intervalls von 6 ms auf 9,5 ms bei hochdosierter Lopinavir/Ritonavir-Gabe (800/200 mg zweimal täglich) trug zu einer QT-Verlängerung bei. Die beiden Regime resultieren aus der Exposition an Tag 3, die ungefähr 1,5- und 3fach höher lagen als diejenigen, die mit der empfohlenen einmal oder zweimal täglichen Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei konstanten Wirkstoffspiegeln beobachtet wurden. Bei keinem der Probanden war eine Erhöhung der QTc von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei den Probanden, die Lopinavir/Ritonavir an Tag 3 erhielten, beobachtet. Die mittleren Veränderungen im PR-Intervall reichten im 12-Stunden-Intervall nach Dosierung zwischen 11,6 ms bis 24,4 ms vom Ausgangswert. Das maximale PR-Intervall betrug 286 ms und es wurde kein AV-Block II. oder III. Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* gegen Labor- und klinische HIV-Stämme wurde an akut infizierten lymphoblastischen Zelllinien und peripheren Blutlymphozyten untersucht. Ohne humanes Blutserum war die durchschnittliche IC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen 5 verschiedene Labor-HIV-Stämme 19 nM. In Abwesenheit und Anwesenheit von 50 % Humanserum betrug die durchschnittliche IC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen HIV-1<sub>IIIB</sub> in MT4-Zellen 17 nM bzw. 102 nM. In Abwesenheit von Humanserum war die durchschnittliche IC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen verschiedene klinische HIV-1-Isolate 6,5 nM.

### Resistenz

#### *In-vitro-Resistenz-Selektion*

*In vitro* wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir selektiert. *In vitro* wurden HIV-1-Stämme Lopinavir allein sowie Lopinavir und Ritonavir in Bereichen, die den Konzentrationsverhältnissen im Serum bei einer Kaletra-Therapie entsprechen, ausgesetzt. Genotypische und phänotypische Analysen von durch diese Passagen selektierten Viren weisen darauf hin, dass Ritonavir bei diesen Konzentrationen keinen messbaren Einfluss auf die Selektion von Lopinavir-resistenten Viren hat.

Insgesamt legt die *in-vitro*-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von Lopinavir mit anderen Proteasehemmern nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Ritonavir und Indinavir korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir, Saquinavir und Nelfinavir.

#### *Resistenz-Analyse in ARV-naiven Patienten*

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl untersuchter Isolate wurde die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei unbehandelten Patienten nicht beobachtet ohne signifikante Proteaseinhibitor-Resistenzen beim Ausgangswert. Weitere Einzelheiten werden unter den entsprechenden klinischen Studien beschrieben.

#### *Resistenz-Analyse bei PI-vorbehandelten Patienten*

Die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei Patienten nach gescheiterter Proteasehemmer-Therapie wurde durch Untersuchungen der Langzeit-Isolate von 19 mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten in 2 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie charakterisiert. Diese Patienten hatten entweder eine unvollständige Suppression der Virusreplikation oder einen virologischen Rebound nach einem initialen Ansprechen auf eine Kaletra-basierte Therapie. Eine steigende *in-vitro*-Resistenz zwischen den Ausgangsisolaten und den Isolaten nach dem Rebound wurde nachgewiesen (definiert als das Aufkommen neuer Mutationen oder 2facher Änderung der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir).

Zunehmende Resistenzen waren am häufigsten bei den Patienten, deren Ausgangs-Isolate mehrere Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen aufwiesen, aber eine um das < 40fache verringerte Empfindlichkeit gegen Lopinavir zu Studienbeginn hatten. Die Mutationen V82A, I54V und M46I traten am häufigsten auf. Die Mutationen L33F, I50V und V321 kombiniert mit I47V/A wurden ebenfalls beobachtet. Die 19 Isolate zeigten einen 4,3fachen Anstieg der IC<sub>50</sub>, verglichen mit den Ausgangs-Isolaten (von 6,2- bis 43fach, verglichen mit dem Wildtyp-Virus).

Genotypische Korrelate mit verringerter phänotypischer Lopinavir-Empfindlichkeit in Viren selektiert durch andere Proteasehemmer. Untersucht wurde die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* an 112 klinischen Isolaten von Patienten, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren Proteasehemmern gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die im Zusammenhang mit einer verringerten *in-vitro*-Lopinavir-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Die mediane EC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen Isolate mit 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 und 8 - 10 Mutationen an den oben genannten Aminosäure-Positionen war 0,8-, 2,7-, 13,5- und 44,0fach höher als die EC<sub>50</sub> bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Bei allen 16 Viren, die eine mehr als 20fache Veränderung ihrer Empfindlichkeit aufwiesen, fanden sich Mutationen an den Positionen 10, 54, 63 und 82 und/oder 84. Zusätzlich enthielten sie durchschnittlich 3 Mutationen an den Aminosäurepositionen 20, 24, 46, 53, 71 und 90. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mutationen wurden die Mutationen V321 und I47A bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei mit Protease-Hemmern vorbehandelten Patienten unter

Kaletra-Therapie beobachtet und die Mutationen I47A und L76V bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei Patienten unter Kaletra-Therapie beobachtet.

Eine Schlussfolgerung zur Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster unterliegt der Veränderung durch zusätzliche Informationen, und es wird empfohlen, stets die aktuellen Interpretationssysteme zum Analysieren der Ergebnisse von Resistenztests mit heranzuziehen.

#### *Antivirale Wirkung von Kaletra bei Patienten nach Versagen einer Proteasehemmer-Therapie*

Die klinische Bedeutung einer verringerten Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* wurde bei 56 Patienten mit gescheiterter Mehrfach-Proteasehemmer-Therapie untersucht, wobei das virologische Ansprechen auf die Kaletra-Therapie in Bezug auf den Ausgangsbefund des viralen Geno- und Phänotypus bewertet wurde. Die  $EC_{50}$  von Lopinavir bei 56 Ausgangs-Virusisolaten war um das 0,6- bis 96fache höher als die  $EC_{50}$  bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Nach 48wöchiger Therapie mit Kaletra, Efavirenz und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern wurden im Plasma  $\leq 400$  Kopien/ml HIV-RNA bei 93 % (25/27), 73 % (11/15) und 25 % (2/8) der Patienten, die eine  $< 10$ fach, 10- bis 40fach und  $> 40$ fach verringerte Lopinavir-Empfindlichkeit aufwiesen, beobachtet. Außerdem fand sich ein virologisches Ansprechen bei 91 % (21/23), 71 % (15/21) und 33 % (2/6) der Patienten mit 0 - 5, 6 - 7 und 8 -10 Mutationen der HIV-Protease, die im Zusammenhang mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* steht. Da diese Patienten weder mit Kaletra noch mit Efavirenz vorbehandelt waren, mag ein Teil dieses Befundes auf der antiviralen Aktivität von Efavirenz beruhen, insbesondere bei Patienten, die stark Lopinavir-resistente Viren tragen. Die Studie enthielt keinen Vergleichsarm mit Patienten, die kein Kaletra erhielten.

#### Kreuzresistenz

Aktivität anderer Proteasehemmer gegenüber Isolaten, die Resistenzen gegen Lopinavir nach einer Kaletra-Therapie bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelten:

Die Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern wurden in 18 Virusisolaten untersucht, die während 3 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie mit Kaletra Resistenzen gegen Lopinavir bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelt hatten. Die mediane  $IC_{50}$  von Lopinavir war bei diesen 18 Virusisolaten zu Behandlungsbeginn beziehungsweise beim Rebound 6,9- bzw. 63fach erhöht im Vergleich mit dem Wildtyp-Virus.

Im Allgemeinen behielten (wenn bereits kreuzresistent zu Beginn der Kaletra-Therapie) oder entwickelten die Rebound-Virusisolate signifikante Kreuzresistenzen gegenüber Indinavir, Saquinavir und Atazanavir. Eine mäßige Abnahme der Amprenavir-Aktivität mit einem medianen Anstieg der  $IC_{50}$  um das 3,7- bis 8fache der Basis- bzw. Rebound-Virusisolate wurde beobachtet. Isolate behielten ihre Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir mit einer medianen Erhöhung der  $IC_{50}$  beim Ausgang und Rebound von 1,9- bzw. 1,8fach im Vergleich zum Wildtyp-Virus.

Für weitere Informationen zur Anwendung von Tipranavir bei der Behandlung von Lopinavir-resistenter HIV-1-Infektion, einschließlich genotypischer Prädiktoren, bezüglich des Ansprechens siehe Fachinformation von Aptivus.

#### Klinische Ergebnisse

Der Einfluss von Kaletra (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) auf biologische Marker (Plasma-HIV-RNA-Spiegel und CD4+-T-Zellzahl) wurde in kontrollierten Studien mit Kaletra über 48 bis 360 Wochen untersucht.

#### *Anwendung bei Erwachsenen*

Patienten ohne vorhergehende antiretrovirale Vorbehandlung

M98-863 war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 653 antiretroviral naiven Patienten, welche Kaletra (zweimal täglich 400/100 mg) mit Nelfinavir (dreimal täglich 750 mg) plus Stavudin und Lamivudin verglich. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellzahl lag bei 259 Zellen/mm<sup>3</sup> (2 bis 949 Zellen/mm<sup>3</sup>) und die durchschnittliche Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,9 log<sub>10</sub> Kopien/ml (2,6 bis 6,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml).

Tabelle 1

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml*	75 %	63 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml*†	67 %	52 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	207	195

\*Bei der Intent-To-Treat-Analyse werden Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager betrachtet.

†p < 0,001

113 mit Nelfinavir behandelte Patienten und 74 mit Lopinavir/Ritonavir behandelte Patienten hatten eine HIV-RNA über 400 Kopien/ml während der Behandlung ab Woche 24 bis Woche 96. Isolate konnten von 96 dieser Nelfinavir-behandelten Patienten und 51 der Lopinavir/Ritonavir-behandelten Patienten für eine Resistenztestung amplifiziert werden. Eine Resistenz gegenüber Nelfinavir, definiert als das Vorhandensein der D30N- oder L90M-Mutation der Protease, wurde bei 41/96 (43 %) der Patienten beobachtet. Eine Resistenz gegenüber Lopinavir, definiert als das Vorhandensein primärer Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (siehe oben), wurde bei 0/51 (0 %) der Patienten beobachtet. Das Fehlen der Resistenz gegenüber Lopinavir wurde durch eine phänotypische Analyse bestätigt.

In der offenen, randomisierten, multizentrischen Studie M05-730 wurde die Behandlung mit Kaletra 800/200 mg einmal täglich plus Tenofovir DF und Emtricitabin mit Kaletra 400/100 mg zweimal täglich plus Tenofovir DF und Emtricitabin bei 664 Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung verglichen. In Anbetracht der pharmakokinetischen Interaktion zwischen Kaletra und Tenofovir (siehe Abschnitt 4.5) sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nicht exakt auf andere Therapieschemata, die zusammen mit Kaletra angewendet werden, übertragbar.

Die Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1, erhielten entweder Kaletra 800/200 mg einmal täglich (n = 333) oder Kaletra 400/100 mg zweimal täglich (n = 331). Es gab eine weitere Stratifizierung innerhalb jeder Gruppe (Tablette versus Weichkapsel) im Verhältnis 1:1. Die Patienten erhielten 8 Wochen lang entweder die Tablette oder die Weichkapsel. Danach nahmen alle Patienten für die restliche Dauer der Studie entweder einmal oder zweimal täglich die Tabletten ein.

Die Patienten erhielten einmal täglich Emtricitabin 200 mg und einmal täglich Tenofovir DF 300 mg. Die im Studienprotokoll definierte Nicht-Unterlegenheit der einmal täglichen Dosierung im Vergleich zur zweimal täglichen galt als nachgewiesen, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (95 % CI) für die Differenz des Anteils der auf die Therapie ansprechenden Patienten (einmal täglich minus zweimal täglich) in Woche 48 den Wert -12 % nicht einschloss.

Das durchschnittliche Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 39 Jahre (19 bis 71 Jahre); 75 % waren weiß (Kaukasier) und 78 % waren männlich. Der durchschnittliche Ausgangswert der Zahl der CD4+-T-Zellen betrug 216 Zellen/mm<sup>3</sup> (20 bis 775 Zellen/mm<sup>3</sup>); der durchschnittliche Ausgangswert der HIV-1-RNA im Plasma lag bei 5,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml (1,7 bis 7,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml).



Tabelle 2

<b>Virologisches Ansprechen der Studienteilnehmer in Woche 48 und Woche 96</b>						
	<b>Woche 48</b>			<b>Woche 96</b>		
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenz [95 % CI]</b>	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenz [95 % CI]</b>
NC = Versager	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]
Beobachtete Werte	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]
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen /mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

In Woche 96 waren die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung von 25 Patienten in der Gruppe der einmal täglichen Dosierung und von 26 Patienten in der Gruppe der zweimal täglichen Dosierung, die ein inkomplettes virologisches Ansprechen hatten, verfügbar. In der Gruppe der einmal täglichen Dosierung wies kein Patient eine Lopinavir-Resistenz auf. In der Gruppe der zweimal täglichen Dosierung konnte bei einem Patienten, bei dem zu Beginn eine signifikante Proteaseinhibitor-Resistenz beobachtet wurde, eine zusätzliche Lopinavir-Resistenz während der Studie nachgewiesen werden.

Ein langanhaltendes virologisches Ansprechen auf Kaletra (in Kombination mit nukleosidischen/nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) wurde ebenfalls in einer kleineren Studie Phase II (M97-720) über 360 Wochen beobachtet. In dieser Studie wurden ursprünglich einhundert Patienten mit Kaletra behandelt (51 Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg erhielten und 49 Patienten, die entweder zweimal täglich 200/100 mg oder zweimal täglich 400/200 mg erhielten). Alle Patienten wechselten zwischen Woche 48 und 72 in die offene Kaletra-Studie mit der Dosierung von zweimal täglich 400/100 mg. 39 Patienten (39 %) brachen die Studie ab, einschließlich 16 (16 %) aufgrund von Nebenwirkungen, die in einem Fall zum Tod führten. 61 Patienten beendeten die Studie (35 Patienten erhielten die empfohlene Dosierung von zweimal täglich 400/100 mg während der gesamten Studie).

Tabelle 3

<b>Ergebnisse in Woche 360: Studie M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N = 100)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	61 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml	59 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	501

Während der 360 Behandlungswochen wurden genotypische Analysen von Virusisolaten bei 19 von 28 Patienten mit einer bestätigten HIV-RNA über 400 Kopien/ml erfolgreich durchgeführt. Die Analysen wiesen keine primären Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (Aminosäurepositionen 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 und 90) oder phänotypische Resistenz der Proteaseinhibitoren auf.

## Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In der randomisierten, offenen Studie M06-802 wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und die antivirale Aktivität der einmal täglichen mit der zweimal täglichen Dosierung von Lopinavir/Ritonavir-Tabletten bei 599 Patienten mit nachweisbarer Viruslast während ihrer laufenden antiviralen Therapie verglichen. Die Patienten waren nicht mit Lopinavir/Ritonavir vorbehandelt. Die Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1, erhielten entweder Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg einmal täglich (n = 300) oder Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich (n = 299). Die Patienten erhielten mindestens zwei nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer, die ihr Arzt ausgewählt hatte. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren mäßig mit Proteaseinhibitoren vorbehandelt, mehr als die Hälfte der Patienten hatte zuvor keine Behandlung mit Proteaseinhibitoren erhalten und ungefähr 80 % der Patienten wiesen einen Virusstamm mit weniger als 3 PI-Mutationen auf. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 41 Jahre (21 bis 73 Jahre); 51 % waren Kaukasier und 66 % waren männlich. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+- T-Zellen betrug 254 Zellen/mm<sup>3</sup> (4 bis 952 Zellen/mm<sup>3</sup>) und die durchschnittliche Ausgangsplasma HIV-1-RNA betrug 4,3 log<sub>10</sub> Kopien/ml (1,7 bis 6,6 log<sub>10</sub> Kopien/ml). Ungefähr 85 % der Patienten hatten eine Viruslast von < 100 000 Kopien/ml.

Tabelle 4

<b>Virologisches Ansprechen der Studienteilnehmer in Woche 48 Studie 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenz [95 % CI]</b>
NC = Versager	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %; 11,1 %]
Beobachtete Werte	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %; 11,9 %]
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	135	122	

In Woche 48 waren die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung von 75 Patienten in der Gruppe der einmal täglichen Dosierung und von 75 Patienten in der Gruppe der zweimal täglichen Dosierung, die ein inkomplettes virologisches Ansprechen hatten, verfügbar. In der Gruppe der einmal täglichen Dosierung wiesen 6/75 (8 %) Patienten neue primäre Proteaseinhibitor-Mutationen auf (Position 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), ebenso wie 12/77 (16 %) Patienten der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung.

### *Anwendung bei Kindern*

In der offenen Studie M98-940 mit Kaletra Lösung wurden 100 antiretroviral nicht vorbehandelte (44 %) sowie vorbehandelte (56 %) Kinder untersucht. Kein Studienteilnehmer erhielt zuvor nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer. Unter Randomisierung erhielten Patienten entweder 230 mg Lopinavir/57,5 mg Ritonavir pro m<sup>2</sup> oder 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro m<sup>2</sup>. Nicht vorbehandelte Studienteilnehmer wurden zudem mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern behandelt. Bereits vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten auch Nevirapin in Kombination mit bis zu 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Nach 3wöchiger Therapie wurden Verträglichkeit, Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Profile der beiden Dosierungen bei jedem Studienteilnehmer ausgewertet. Danach wurde die Therapie bei allen Teilnehmern mit einer Dosis von 300/75 mg pro m<sup>2</sup> fortgesetzt. Das durchschnittliche Patientenalter

betrug 5 Jahre (6 Monate bis zu 12 Jahre), 14 Teilnehmer waren jünger als 2 Jahre und 6 Patienten 1 Jahr oder jünger. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellen lag bei 838 Zellen/mm<sup>3</sup> und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,7 log<sub>10</sub> Kopien/ml.

Tabelle 5

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-940</b>		
	<b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten (N = 44)</b>	<b>Antiretroviral vorbehandelte Patienten (N = 56)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	84 %	75 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+- T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie, welche die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit einer zweimal täglichen versus einer einmal täglichen gewichts-basierten Dosierung von Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Tabletten als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) in virologisch supprimierten HIV-1 infizierten Kindern untersuchte (n=173). Die Kinder waren für diese Studie geeignet, wenn sie < 18 Jahre waren, ≥ 15 kg wogen, eine antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) mit Lopinavir/Ritonavir erhielten, plasmatische HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Konzentrationen < 50 Kopien/ml seit mindestens 24 Wochen hatten und in der Lage waren, Tabletten zu schlucken. In Woche 48 war die Wirksamkeit und Sicherheit der zweimal täglichen Dosierung in der pädiatrischen Gruppe (n=87) mit Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Tabletten vergleichbar mit den Ergebnissen von Wirksamkeit und Sicherheit von früheren Erwachsenen- und Kinderstudien, in denen Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich angewendet wurde. Während der 48-wöchigen Nachbeobachtungszeit war der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten Wiederanstieg der Viruslast (Reboundeffekt) ≥ 50 Kopien/ml in der Gruppe der pädiatrischen Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einmal täglich erhielten (12 %) höher als bei Patienten, die die zweimal tägliche Dosierung erhielten (8 %, p = 0,19). Begründet wird dies hauptsächlich mit einer geringeren Adhärenz in der Gruppe, die Lopinavir/Ritonavir einmal täglich einnahm. Die Wirksamkeitsdaten zugunsten der zweimal täglichen Dosierung werden durch Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern gestützt, so dass das zweimal tägliche Dosierungsregime sich als deutlich vorteilhafter darstellt (siehe Abschnitt 5.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Studien mit gesunden erwachsenen Probanden und HIV-infizierten Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir untersucht. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Lopinavir wird hauptsächlich und vollständig durch CYP3A metabolisiert. Ritonavir hemmt die Metabolisierung von Lopinavir und erhöht dadurch den Lopinavir-Plasmaspiegel. In allen Studien führte die Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Kaletra im *Steady State* durchschnittlich zu 15 - 20fach höheren Lopinavir-Konzentrationen als von Ritonavir bei HIV-infizierten Patienten. Die Plasmaspiegel von Ritonavir betragen weniger als 7 % jener Spiegel einer zweimal täglichen Gabe von 600 mg Ritonavir. *In vitro* ist die antivirale EC<sub>50</sub> von Lopinavir ca. 10fach niedriger als von Ritonavir. Die antivirale Wirkung von Kaletra ist daher auf Lopinavir zurückzuführen.

### Resorption

Mehrfachgaben von zweimal täglich 400/100 mg Kaletra über 2 Wochen ohne Nahrungseinschränkung führten zu einer durchschnittlichen Lopinavir-Spitzenkonzentration im Plasma von 12,3 ± 5,4 µg/ml (C<sub>max</sub> ± SD), die ungefähr 4 Stunden nach Einnahme erreicht wurde. Die durchschnittliche Minimalkonzentration im *Steady State* vor Einnahme der Morgendosis betrug 8,1 ± 5,7 µg/ml. Die Lopinavir-AUC bei einem Dosis-Intervall von 12 Stunden lag im Durchschnitt

bei  $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . Die absolute Bioverfügbarkeit von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir wurde beim Menschen nicht ermittelt.

#### Einfluss von Nahrungsmitteln auf die orale Resorption

Nach Gabe einer 400/100 mg Einzeldosis Kaletra Tabletten nach Einnahme einer Mahlzeit (hoher Fettanteil, 872 kcal, 56 % Fettanteil) wurden im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand keine signifikanten Veränderungen der  $C_{\text{max}}$  und der  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  beobachtet. Deshalb können Kaletra Tabletten mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Kaletra Tabletten haben zudem unabhängig von der Nahrungszufuhr eine geringere pharmakokinetische Schwankungsbreite gezeigt, verglichen mit Kaletra Weichkapseln.

#### Verteilung

Im *Steady State* ist Lopinavir zu ca. 98 – 99 % an Serumproteine gebunden. Lopinavir bindet an das saure alpha-1-Glykoprotein (AAG) und Albumin, jedoch mit höherer Affinität zum AAG. Nach zweimal täglich 400/100 mg Kaletra bleibt die Lopinavir-Proteinbindung im *Steady State* im gesamten Konzentrationsbereich konstant und ist bei Probanden und HIV-positiven Patienten vergleichbar.

#### Biotransformation

*In-vitro*-Studien mit Mikrosomen aus der menschlichen Leber weisen darauf hin, dass Lopinavir in erster Linie oxidativ metabolisiert wird. Lopinavir wird in hohem Maße durch das hepatische Cytochrom-P450-System, in erster Linie durch das Isoenzym CYP3A, metabolisiert. Ritonavir, ein starker Hemmer des CYP3A, hemmt die Verstoffwechslung von Lopinavir und führt dadurch zu einem Anstieg des Lopinavir-Spiegels im Plasma. Eine Studie am Menschen mit  $^{14}\text{C}$ -markiertem Lopinavir unter Einzelgabe von 400/100 mg Kaletra zeigte, dass 89 % der Plasmaradioaktivität auf die aktive Muttersubstanz zurückzuführen sind. Es wurden mindestens 13 durch oxidativen Abbau von Lopinavir entstandene Metaboliten beim Menschen nachgewiesen. Die Hauptmetaboliten mit antiviraler Wirkung sind das 4-Oxo- und 4-Hydroxy-Epimerenpaar; sie umfassen jedoch nur einen geringen Teil der gesamten Plasmaradioaktivität. Ritonavir induziert Stoffwechsellenzyme, was zu einer Verstärkung der eigenen Metabolisierung und wahrscheinlich auch der von Lopinavir führt. Bei Mehrfachgabe von Lopinavir sinkt die Lopinavir-Talspiegelkonzentration vor der neuerlichen Gabe mit der Zeit und stabilisiert sich nach ca. 10 – 14 Tagen.

#### Elimination

Nach einer 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -Lopinavir/Ritonavir-Dosis werden ca.  $10,4 \pm 2,3 \%$  und  $82,6 \pm 2,5 \%$  der eingenommenen  $^{14}\text{C}$ -Lopinavir-Dosis im Urin bzw. Stuhl wiedergefunden. Unverändertes Lopinavir wurde zu 2,2 % bzw. 19,8 % der verabreichten Dosis im Urin bzw. Stuhl gefunden. Nach Mehrfachgabe werden weniger als 3 % der Lopinavir-Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit (Spitzenkonzentration bis Minimalkonzentration) von Lopinavir bei einem 12-stündigen Dosis-Intervall liegt bei ungefähr 5 – 6 Stunden, die scheinbare Lopinavir-Clearance ( $\text{CL}/\text{F}$ ) bei oraler Gabe liegt bei 6 bis 7 l pro Stunde.

Einmal tägliche Dosierung: Die Pharmakokinetik der einmal täglichen Dosierung von Kaletra wurde bei HIV-infizierten Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung untersucht. Als Teil eines einmal täglichen Behandlungsschemas wurde Kaletra 800/200 mg in Kombination mit Emtricitabin 200 mg und Tenofovir DF 300 mg angewendet. Eine Mehrfachdosierung von Kaletra 800/200 mg einmal täglich über 2 Wochen, unabhängig von den Mahlzeiten ( $n = 16$ ), ergab ungefähr 6 Stunden nach Einnahme eine durchschnittliche ( $\pm$  Standardabweichung) maximale Lopinavir-Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) von  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ . Die durchschnittliche Minimalkonzentration ( $C_{\text{trough}}$ ) im *Steady State* vor der morgendlichen Dosis betrug  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ . Die Lopinavir-AUC über ein 24-Stunden-Dosierungsintervall betrug durchschnittlich  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ .

Verglichen mit dem zweimal täglichen Dosierschema ist die einmal tägliche Dosierung mit einer Reduktion der  $C_{\text{min}}/C_{\text{trough}}$ -Werte um etwa 50 % verbunden.

## Besondere Patientengruppen

### *Kinder*

Bei Kleinkindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Pharmakokinetik vor. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaletra Lösung zum Einnehmen bei einer Dosis von zweimal täglich 300/75 mg/m<sup>2</sup> und zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> wurden an insgesamt 53 Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 12 Jahren untersucht. Nach Einnahme von zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> Kaletra Lösung zum Einnehmen ohne Nevirapin (n = 12) betragen AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> von Lopinavir im *Steady State* durchschnittlich 72,6 ± 31,1 µg • h/ml, 8,2 ± 2,9 bzw. 3,4 ± 2,1 µg/ml und 85,8 ± 36,9 µg • h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml bzw. 3,6 ± 3,5 µg/ml nach Einnahme von zweimal täglich 300/75 mg/m<sup>2</sup> Kaletra in Kombination mit Nevirapin (n = 12). Dosen von zweimal täglich 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> ohne Nevirapin bzw. 300/75 mg/m<sup>2</sup> mit Nevirapin ergaben Lopinavir-Plasmakonzentrationen, die vergleichbar sind mit denen bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg ohne Nevirapin erhielten.

### *Geschlecht, Rasse und Alter*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaletra bei älteren Menschen wurden nicht untersucht. Bei erwachsenen Patienten wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Rassenbezogene pharmakokinetische Unterschiede wurden nicht entdeckt.

### *Schwangerschaft und Postpartum*

In einer offenen pharmakokinetischen Studie erhielten 12 HIV-infizierte schwangere Frauen unterhalb der 20. Schwangerschaftswoche und mit einer kombinierten antiviralen Therapie initial 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir (zweimal 200 mg/50 mg Tabletten) zweimal täglich bis zur 30. Schwangerschaftswoche. In der 30. Schwangerschaftswoche wurde die Dosis auf 500 mg/125 mg (zweimal 200 mg/50 mg Tabletten und eine 100 mg/25 mg Tablette) zweimal täglich erhöht bis 2 Wochen nach der Geburt. Die Lopinavir-Plasmakonzentrationen wurden über 4 je 12-Stundenperioden während des zweiten Trimenons (20. bis 24. Schwangerschaftswoche), im dritten Trimenon vor der Dosiserhöhung (30. Schwangerschaftswoche), im dritten Trimenon nach der Dosiserhöhung (32. Schwangerschaftswoche) und 8 Wochen nach der Geburt gemessen. Die Dosiserhöhung ergab keinen signifikanten Anstieg der Lopinavir-Plasmakonzentration.

In einer weiteren offenen pharmakokinetischen Studie erhielten 19 HIV-infizierte schwangere Frauen bereits vor Beginn der Schwangerschaft zweimal täglich 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir als Teil einer antiviralen Kombinationstherapie. Eine Anzahl von Blutproben wurde vor Einnahme des Arzneimittels, in Intervallen über den Verlauf von 12 Stunden im zweiten und dritten Trimenon, zum Zeitpunkt der Geburt und 4 bis 6 Wochen nach der Geburt (bei Frauen, die die Behandlung nach der Entbindung fortführten) gesammelt für pharmakokinetische Analysen von Gesamt- und ungebundenen Spiegeln der Lopinavir-Plasmakonzentrationen.

Die pharmakokinetischen Daten von HIV-1 infizierten schwangeren Frauen, die 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich erhielten, sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 6

<b>Mittlere (%CV) <i>Steady State</i> Pharmakokinetische Parameter von Lopinavir bei HIV-infizierten schwangeren Frauen</b>			
<b>Pharmakokinetische Parameter</b>	<b>Zweites Trimenon N = 17*</b>	<b>Drittes Trimenon N = 23</b>	<b>Postpartum N = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>vor Gabe des Arzneimittels</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n= 18 für C <sub>max</sub>			
** n= 16 für C <sub>vor Gabe des Arzneimittels</sub>			

### *Niereninsuffizienz*

Es liegen keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Kaletra bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Da die Ausscheidung von Lopinavir über die Niere zu vernachlässigen ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine verringerte Gesamt-Clearance zu erwarten.

### *Leberinsuffizienz*

In einer Mehrfachdosis-Studie mit Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg, zweimal täglich verabreicht, wurden die pharmakokinetischen Parameter im *Steady State* von Lopinavir von HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung mit denen von HIV-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion verglichen. Ein begrenzter Anstieg der Gesamtkonzentration an Lopinavir um etwa 30 % wurde beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosen bei Nagern und Hunden erwiesen sich Leber, Niere, Schilddrüse, Milz und zirkulierende rote Blutzellen als die wichtigsten Zielorgane. Bei den Leberveränderungen handelte es sich um eine zelluläre Schwellung mit fokaler Degeneration. Diese Veränderungen sind vergleichbar oder weniger ausgeprägt als die bei der klinischen Anwendung am Menschen, obwohl die Dosis bei Tieren um das 6fache über der empfohlenen klinischen Dosierung lag. Eine leichte Degeneration der Nierentubuli war auf Mäuse beschränkt, die mindestens die zweifache Dosierung der empfohlenen Dosis für den Menschen erhielten. Bei Ratten und Hunden zeigte sich keine Veränderung an den Nieren. Bei Ratten führte der verringerte Serumthyroxinwert zu einem Anstieg der TSH-Freisetzung, die wiederum eine follikuläre Zellhypertrophie der Schilddrüse zur Folge hatte. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Prüfsubstanz reversibel und zeigten sich nicht bei Mäusen und Hunden. Bei Ratten wurde eine Anisozytose und Poikilozytose, bei gleichzeitig negativem Coombs-Test, beobachtet; nicht jedoch bei Mäusen und Hunden. Eine Vergrößerung der Milz mit Histiozytose wurde bei Ratten, nicht aber bei anderen Tierarten gefunden. Cholesterinwerte waren erhöht bei Nagern, nicht jedoch bei Hunden; die Triglyceridwerte waren nur bei Mäusen erhöht.

In *in-vitro*-Studien wurden klonierte humane Herz-Kaliumkanäle (HERG) bei der höchsten getesteten Konzentration von Lopinavir/Ritonavir um 30 % gehemmt. Diese Konzentration entspricht einer Lopinavirexposition, die 7fach über den totalen und 15fach über den freien Plasmaspitzenkonzentrationen liegt, die beim Menschen bei der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis erreicht werden. Im Gegensatz dazu zeigten ähnliche Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir an Purkinje-Fasern des Hundeherzens keine Verzögerung der Repolarisierung. Niedrigere Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir verursachten keine signifikante Blockade des (HERG-)Kaliumstroms. Gewebeverteilungsstudien bei Ratten deuten auf keine signifikante kardiale Retention der aktiven Substanz hin; der 72-Stunden-AUC-Wert im Herzen betrug ungefähr 50 % der gemessenen AUC im Plasma. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die kardialen Lopinavirspiegel signifikant höher als die Plasmaspiegel sind.

Bei Hunden wurden auffällige U-Wellen im Elektrokardiogramm beobachtet, die mit verlängertem PR-Intervall und Bradykardie assoziiert waren. Es wird angenommen, dass diese Effekte durch Elektrolytstörungen verursacht wurden.

Die klinische Relevanz dieser präklinischen Daten ist nicht bekannt, jedoch können mögliche kardiale Wirkungen des Arzneimittels beim Menschen nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Über Embryofetotoxizität (Fehlgeburt, verringerte fötale Lebensfähigkeit, verringertes fötales Körpergewicht, höhere Häufigkeit von Skelettveränderungen) und postnatale Entwicklungstoxizität (verringerte Überlebensfähigkeit der Jungen) wurde bei Ratten nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere berichtet. Die systemische Exposition von Lopinavir/Ritonavir bei toxischen Dosen für die Muttertiere und für die Entwicklung war niedriger als die empfohlene therapeutische Exposition am Menschen.

Die Langzeitstudien zur Karzinogenität von Lopinavir/Ritonavir an Mäusen lassen eine nicht genotoxische, mitogene Induktion von Lebertumoren erkennen, die im Allgemeinen als wenig relevant für die Risikoeinschätzung beim Menschen erachtet wird.

Bei Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden keine Tumoren beobachtet. In den bisher durchgeführten *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen, wie Ames-Test, Mäuselymphomtest, Mausmikronukleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Lopinavir/Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Der Tablettenkern enthält:

Copovidon  
Sorbitanlaurat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearylfumarat

#### Filmüberzug:

Hypromellose  
Titandioxid  
Macrogol 400  
Hyprolose  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Macrogol 3350  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
Polysorbat 80

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen mit einem Propylendeckel. Jede Flasche enthält 120 Tabletten.

Es sind zwei Packungsgrößen erhältlich:

- 1 Flasche mit 120 Tabletten
  - Mehrstückpackungen mit 360 (3 Flaschen mit je 120) Filmtabletten
- Blisterpackungen - Polyvinylchlorid(PVC)-Blister mit Fluorpolymerfolien

Es sind zwei Packungsgrößen erhältlich:

- Eine Faltschachtel zu 120 Filmtabletten.
- Eine Mehrstückpackung zu 120 (3 Faltschachteln zu je 40) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 20. März 2001  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. März 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie im Internet auf der Homepage der europäischen Arzneimittelagentur unter: <http://www.ema.europa.eu>



## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lopinavir in Kombination mit 25 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Blassgelb mit [Abbott Logo] und „KC“-Prägung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt.

Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Kaletra sollte von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung von HIV-Infektionen Erfahrung haben.

Kaletra Tabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

#### Dosierung

##### *Erwachsene und Jugendliche*

Die empfohlene Standard-Dosierung für Kaletra Tabletten beträgt 400/100 mg (zwei Tabletten zu je 200/50 mg) zweimal täglich; sie können zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sofern eine einmal tägliche Einnahme für die Behandlung des Patienten notwendig ist, können erwachsene Patienten Kaletra Tabletten auch einmal täglich in der Dosierung 800/200 mg (vier Tabletten zu je 200/50 mg) zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Diese Art der Dosierung sollte auf jene Patienten beschränkt werden, die nur sehr wenige Proteaseinhibitor-(PI)-assoziierte Mutationen aufweisen (d. h. weniger als 3 PI-Mutationen entsprechend der klinischen Studienergebnisse, detaillierte Beschreibung dieser Patienten siehe Abschnitt 5.1). Bei der Anwendung der einmal täglichen Dosierung sollten das Risiko einer weniger lang anhaltenden virologischen Suppression (siehe Abschnitt 5.1) und das erhöhte Risiko einer Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8) im Vergleich zur empfohlenen zweimal täglichen Standard-Dosierung in Betracht gezogen werden. Für Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken steht eine Lösung zum

Einnehmen zur Verfügung. Die entsprechenden Dosierungshinweise können Sie der Fachinformation zu Kaletra Lösung zum Einnehmen entnehmen.

*Kinder (Kinder über 2 Jahre)*

Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg oder einer Körperoberfläche (KO)\* größer als 1,4 m<sup>2</sup> können die Erwachsenen-Dosis erhalten (400/100 mg zweimal täglich). Die Dosierung für Kinder mit einem Körpergewicht unter 40 kg oder einer Körperoberfläche zwischen 0,5 und 1,4 m<sup>2</sup> und die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, siehe Dosierungstabelle. Für Kinder, die keine Tabletten schlucken können, siehe Fachinformation zu Kaletra Lösung zum Einnehmen. Basierend auf den derzeit verfügbaren Daten sollten Kinder Kaletra nicht als einmal tägliche Dosierung einnehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Vor der Verschreibung von Kaletra 100/25 mg Tabletten an Kleinkinder und jüngere Kinder sollte beurteilt werden, ob sie ganze Tabletten schlucken können. Falls ein Kind nicht in der Lage ist, zuverlässig eine Kaletra Tablette zu schlucken, sollte Kaletra Lösung zum Einnehmen verschrieben werden.

Die nachfolgende Tabelle enthält Dosierungsrichtlinien für Kaletra 100 mg/25 mg Tabletten, basierend auf dem Körpergewicht und der Körperoberfläche.

<b>Dosierungsrichtlinien für Kinder ohne gleichzeitige Anwendung von Efavirenz oder Nevirapin*</b>		
Gewicht (kg)	Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Empfohlene Anzahl von 100/25 mg Tabletten zweimal täglich
15 bis 25	≥ 0,5 bis < 0,9	2 Tabletten (200/50 mg)
> 25 bis 35	≥ 0,9 bis < 1,4	3 Tabletten (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 Tabletten (400/100 mg)

\*Die gewichtsbasierten Empfehlungen basieren auf einer limitierten Datenlage.

Für die empfohlene Dosierung, und falls günstiger für den Patienten, können Kaletra 200/50 mg Tabletten allein oder in Kombination mit Kaletra 100/25 mg Tabletten gegeben werden.

\*Die Körperoberfläche (KO) lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:

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

*Kinder unter zwei Jahren*

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Kaletra bei Kindern unter 2 Jahren konnten bisher noch nicht nachgewiesen werden. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden.

*Begleittherapie: Efavirenz oder Nevirapin*

Die nachfolgende Tabelle enthält – basierend auf der Körperoberfläche – Dosierungsrichtlinien für Kaletra 100 mg/25 mg Tabletten in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin bei Kindern.

<b>Dosierungsrichtlinien für Kinder mit Begleittherapie Efavirenz oder Nevirapin</b>	
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )	Empfohlene Anzahl von 100/25 mg Tabletten zweimal täglich
≥ 0,5 bis < 0,8	2 Tabletten (200/50 mg)
≥ 0,8 bis < 1,2	3 Tabletten (300/75 mg)
≥ 1,2 bis < 1,4	4 Tabletten (400/100 mg)
≥ 1,4	5 Tabletten (500/125 mg)

Für die empfohlene Dosierung, und falls günstiger für den Patienten, können Kaletra 200/50 mg Tabletten allein oder in Kombination mit Kaletra 100/25 mg Tabletten gegeben werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Lopinavir-Exposition um etwa 30 % beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Kaletra darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Lopinavir und Ritonavir werden aufgrund ihrer hohen Eiweißbindung wahrscheinlich weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse in bedeutsamem Umfang eliminiert.

#### *Schwangerschaft und Postpartum*

- Eine Dosisanpassung für Lopinavir/Ritonavir während der Schwangerschaft und Postpartum ist nicht erforderlich.
- Die einmal tägliche Anwendung von Lopinavir/Ritonavir wird aufgrund fehlender pharmakokinetischer und klinischer Daten nicht empfohlen.

#### Art der Anwendung

Kaletra Tabletten werden oral verabreicht und müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden. Kaletra Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz.

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, beide sind Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A. Kaletra sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen durch erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Situationen zu rechnen ist. Diese Arzneimittel sind:

<b>Arzneimittelklasse</b>	<b>Arzneimittel innerhalb der Klasse</b>	<b>Rationale</b>
<b>Erhöhte Spiegel der Begleitmedikation</b>		
Alpha <sub>1</sub> -Adrenozeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron und Dronedaron. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen erhöht.

Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Colchicin. Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Pimozid  Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Anomalien oder anderer schwerer Nebenwirkungen erhöht.  Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin. Diese können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie.
GI- motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.
HMG-CoA- Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko für Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

Phosphodiesterase-(PDE5)-Hemmer	Avanafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet wird. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 unter „gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion“.
	Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	oral angewendetes Midazolam, Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und Atemdepression erhöht (zu Vorsichtshinweisen bei parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5).
<b>Erniedrigte Lopinavir/Ritonavir-Spiegel</b>		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> ) enthalten, bergen das Risiko erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Lopinavir und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Patienten mit Begleiterkrankungen*

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Kaletra bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen liegen keine Angaben vor. Kaletra ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe „4.3 Gegenanzeigen“). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise letalem Ausgang. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

Über erhöhte Transaminasen mit oder ohne erhöhte Bilirubinspiegel wurde unter Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Diese traten bereits 7 Tage nach Beginn der Lopinavir/Ritonavir-Behandlung sowohl bei HIV-1-infizierten Patienten als auch bei Personen, die Kaletra zur Postexpositionsprophylaxe erhielten, auf. In einigen Fällen waren die Leberfunktionsstörungen schwerwiegend.

Vor Behandlungsbeginn mit Lopinavir/Ritonavir sollten geeignete Laboruntersuchungen durchgeführt werden und eine engmaschige Kontrolle sollte während der Therapie vorgenommen werden.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Durch die hohe Eiweißbindung von Lopinavir und Ritonavir können diese durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse wahrscheinlich nicht ausreichend beseitigt werden.

#### Hämophilie

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, vor. Einige dieser Patienten erhielten zusätzlichen Faktor VIII. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, wenn sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten müssen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

#### Pankreatitis

Es wurden Fälle von Pankreatitis bei Patienten, die Kaletra einnehmen, berichtet, einschließlich derjenigen, die eine Hypertriglyceridämie entwickelten. In den meisten Fällen hatten die Patienten eine Pankreatitis in ihrer Vorgeschichte und/oder eine begleitende Therapie mit Arzneimitteln, die mit Pankreatitis in Zusammenhang gebracht werden. Auffällige Triglyceridanstiege sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pankreatitis. Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Triglyceridanstiege und Pankreatitis.

Eine Pankreatitis muss bei klinischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden) oder abweichenden Laborwerten (wie erhöhte Serumlipase- oder -amylase-Werte) in Erwägung gezogen werden. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Kaletra unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) im Zusammenhang mit einem Immunrekonstitutionssyndrom wurde berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Patienten sind

darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### PR-Intervall-Verlängerung

Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden zeigte sich unter Lopinavir/Ritonavir eine mäßige asymptomatische Verlängerung des PR-Intervalls.

Selten wurde bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einnehmen und bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und eine vorbestehende Anomalie des Reizleitungssystems zugrunde liegen, oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z. B. Verapamil oder Atazanavir), über einen AV-Block II. bis III. Grades berichtet. Bei solchen Patienten sollte Kaletra mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, die Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A sind. Kaletra erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A verstoffwechselt werden. Die Anstiege der Plasmakonzentrationen der Begleitmedikation können deren therapeutische Wirksamkeit oder Nebenwirkungen verstärken oder verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Starke CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmer können die Bedaquilin-Exposition erhöhen, was möglicherweise das Risiko für Bedaquilin-bedingte Nebenwirkungen erhöht.

Deshalb sollte die Kombination von Bedaquilin mit Lopinavir/Ritonavir vermieden werden. Falls jedoch der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Bedaquilin).

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A-Inhibitor (wie Lopinavir/Ritonavir) kann die Exposition gegenüber den Delamanid-Metaboliten erhöhen, welches mit einer QTc-Verlängerung assoziiert ist. Falls die gleichzeitige Behandlung von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Delamanid).

Es wurde über lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen bei Patienten, die mit Colchicin und starken CYP3A-Inhibitoren wie Ritonavir, behandelt wurden, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung mit Colchicin ist kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

#### Kaletra in Kombination mit

- Tadalafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Riociguat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Vorapaxar wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Fusidinsäure bei Knochen-Gelenkentzündungen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Salmeterol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5);
- Rivaroxaban wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Falls die Anwendung von Atorvastatin unbedingt erforderlich ist, sollte die geringstmögliche Dosis von Atorvastatin unter sorgfältiger Beobachtung der Sicherheitsparameter angewendet werden.

Ebenso ist Vorsicht geboten und niedrigere Dosierungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn Kaletra in Kombination mit Rosuvastatin gegeben wird. Für den Fall, dass eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt ist, wird die Anwendung von Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### *PDE5-Inhibitoren*

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion für Patienten, die Kaletra erhalten. Durch die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit diesen Arzneimitteln wird ein erheblicher Anstieg ihrer Konzentrationen erwartet mit den damit verbundenen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und verlängerte Erektion (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil und Lopinavir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Vorsicht ist bei der Kombination von Kaletra mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können (z. B. Chlorphenamin, Chinidin, Erythromycin, Clarithromycin), geboten. Kaletra kann die Konzentrationen dieser Begleitmedikation erhöhen, was zu einem Anstieg der damit verbundenen kardialen Nebenwirkungen führen kann. In präklinischen Studien wurde über kardiale Ereignisse von Kaletra berichtet, weswegen ein möglicher kardialer Effekt von Kaletra zurzeit nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Die gemeinsame Anwendung von Kaletra mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Rifampicin verursacht in Kombination mit Kaletra eine erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentration und kann somit die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern. Eine adäquate Exposition von Lopinavir/Ritonavir kann durch eine Dosiserhöhung von Kaletra erreicht werden, jedoch ist dies mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen an Leber und Gastrointestinaltrakt verbunden. Daher sollte die gemeinsame Anwendung vermieden werden, sofern diese nicht als unbedingt notwendig angesehen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wie z. B. Budesonid, wird nicht empfohlen, außer wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das Risiko von systemischen Corticosteroidwirkungen, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

#### Sonstige

Kaletra kann keine Heilung der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden.

Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Patienten, die Kaletra einnehmen, können weiterhin an Infektionen oder anderen Krankheiten, die mit der HIV-Erkrankung oder AIDS in Verbindung stehen, erkranken.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, die das P450-Isoenzym CYP3A *in vitro* hemmen. Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, und dadurch deren therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen verstärken bzw. verlängern. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Kaletra CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 oder CYP1A2 nicht (siehe Abschnitt 4.3).



Kaletra induziert *in vivo* seine eigene Metabolisierung und erhöht die Biotransformation einiger Arzneimittel, die durch Cytochrom-P450-Enzyme (einschließlich CYP2C9 und CYP2C19) und durch Glucuronidierung metabolisiert werden. Dies kann zu verminderten Plasmakonzentrationen und zu einer wesentlichen Verringerung der Wirksamkeit gleichzeitig angewendeter Arzneimittel führen.

Arzneimittel, die insbesondere durch die zu erwartenden Wechselwirkungen sowie ihr Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Alle Studien zu Wechselwirkungen wurden, falls nicht anders angegeben, mit Kaletra Kapseln durchgeführt. Diese führen zu einer ca. 20 % geringeren Lopinavir-Exposition als die 200/50 mg Tabletten.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

#### *Tabelle zu Wechselwirkungen*

Wechselwirkungen zwischen Kaletra und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Anstieg wird mit „↑“, Abnahme mit „↓“, keine Änderung mit „↔“, einmal täglich mit „QD“, zweimal täglich mit „BID“ und dreimal täglich mit „TID“ abgebildet).

Sofern keine weiteren Angaben gemacht werden, wurden die nachfolgenden Studien mit der empfohlenen Lopinavir/Ritonavir-Dosierung durchgeführt (z. B. zweimal täglich 400/100 mg).

<b>Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel</b>	<b>Wirkung auf die Arzneimittelspiegel</b>	<b>Klinische Empfehlung bei gleichzeitiger Einnahme von Kaletra</b>
<b>In Arzneimittelklassen aufgeteilt</b>	<b>Veränderung des geometrischen Mittels in % von AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	
	<b>Wirkmechanismus der Wechselwirkung</b>	
<b><i>Antiretrovirale Arzneimittel</i></b>		
<i>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Abacavir, Zidovudin	Abacavir, Zidovudin: Konzentrationen können abnehmen aufgrund der erhöhten Glucuronidierung durch Kaletra	Die klinische Bedeutung der verminderten Abacavir- und Zidovudin-Konzentrationen ist nicht bekannt.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %  Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenerkrankungen, verstärken.

<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 42 %	Die Dosierung von Kaletra Tabletten sollte auf zweimal täglich 500/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Efavirenz angewendet wird.
Efavirenz, 600 mg QD  (Lopinavir/Ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (bezüglich 400/100 mg BID bei alleiniger Gabe)	Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Efavirenz eingenommen werden.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 19 % C <sub>min</sub> : ↓ 51 %	Die Dosierung der Kaletra Tabletten sollte auf zweimal täglich 500/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Nevirapin angewendet wird. Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Nevirapin eingenommen werden.
Etravirin  (Lopinavir/Ritonavir Tabletten 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35 % C <sub>min</sub> : ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Rilpivirin  (Lopinavir/Ritonavir Tabletten 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 74 % C <sub>max</sub> : ↑ 29 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↔  (Hemmung der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Rilpivirin verursacht einen Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>HIV CCR5-Antagonist</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C <sub>max</sub> : ↑ 97 % Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir	Die Dosierung von Maraviroc sollte auf 150 mg zweimal täglich verringert werden während der gleichzeitigen Einnahme von Kaletra 400 mg/100 mg zweimal täglich.

<i>Integrase-Inhibitor</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
<i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen HIV-Proteasehemmern (PIs)</i> Eine duale Therapie mit Proteaseinhibitoren wird nach den derzeitigen Therapieleitlinien im Allgemeinen nicht empfohlen.		
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg BID)  oder  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/Ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir-Konzentrationen sind signifikant erniedrigt	Die gleichzeitige Einnahme erhöhter Dosen von Fosamprenavir (1400 mg BID) zusammen mit Lopinavir/Ritonavir (533/133 mg BID) ergab bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten mit diesem Kombinationsregime ein höheres Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen und einen Anstieg der Triglyceride ohne Erhöhung der virologischen Wirksamkeit im Vergleich zur Standard-Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen. Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Amprenavir eingenommen werden.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5fach C <sub>max</sub> : ↓ (bezüglich alleiniger Gabe von Indinavir 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (bezüglich früherem Vergleich)	Die geeignete Dosierung für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit konnte nicht ermittelt werden.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Tipranavir/Ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C <sub>min</sub> : ↓ 70 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen.

<i>Säurereduzierende Arzneimittel</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ranitidin (150 mg, einfache Dosis)	Ranitidin: ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Alpha<sub>1</sub>-Adrenozeptor-Antagonist</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Alfuzosin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko Alfuzosin-bedingter Toxizität, einschließlich Hypotonie, erhöht werden kann.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung) aufgrund höherer Plasmakonzentrationen durch CYP3A4-Hemmung durch Kaletra.	Bei gleichzeitiger Einnahme von Fentanyl zusammen mit Kaletra wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen (besonders Atemdepression, aber auch Sedierung) empfohlen.
<i>Antiarrhythmika</i>		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Kaletra.	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Amiodaron oder Dronedaron ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für Arrhythmien oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen möglicherweise erhöht ist.

Digoxin	<p>Digoxin: Plasmakonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund einer Hemmung des P-Glycoproteins durch Kaletra. Die erhöhten Digoxin-Spiegel können mit der Zeit abnehmen, während sich die P-gp-Induktion entwickelt.</p>	<p>Im Falle einer gleichzeitigen Gabe von Kaletra und Digoxin ist Vorsicht geboten und eine therapeutische Überwachung der Digoxinkonzentrationen – falls möglich – wird empfohlen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Kaletra Patienten verschrieben wird, die Digoxin einnehmen, da der akute inhibitorische Effekt von Ritonavir auf P-gp einen signifikanten Anstieg der Digoxin-Spiegel erwarten lässt. Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen, ist es wahrscheinlich, dass die Einleitung einer Therapie mit Digoxin zu einem geringeren als erwarteten Anstieg der Digoxin-Konzentrationen führt.</p>
Bepriidil, systemisches Lidocain und Chinidin	<p>Bepriidil, systemisches Lidocain und Chinidin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra.</p>	<p>Vorsicht ist geboten und, wenn möglich, wird eine Überwachung der therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen empfohlen.</p>
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	<p>Clarithromycin: Ein moderater Anstieg der Clarithromycin-AUC ist zu erwarten aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.</p>	<p>Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (CrCL &lt; 30 ml/min) sollte eine Dosisanpassung von Clarithromycin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Clarithromycin mit Kaletra bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.</p>

<i>Arzneimittel gegen Krebserkrankungen</i>		
Afatinib  (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Afatinib; AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Das Ausmaß des Anstiegs hängt vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme ab. Aufgrund des BCRP (Brustkrebs-Resistenzproteins/ABCG2) und der akuten P-gp-Inhibition durch Kaletra.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Kaletra. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Afatinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Kaletra. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, Vincristin, Vinblastin	Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin: Risiko der Zunahme von Nebenwirkungen aufgrund höherer Serumkonzentrationen wegen CYP3A4-Hemmung durch Kaletra.	Sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.
<i>Antikoagulantien</i>		
Warfarin	Warfarin: Konzentrationen sind möglicherweise beeinflusst bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra aufgrund der CYP2C9-Induktion.	Eine Überwachung der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg zweimal täglich)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 % Aufgrund der CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Kaletra kann die Rivaroxaban-Exposition erhöhen und zu einer Zunahme des Blutungsrisikos führen. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten, die gleichzeitig Kaletra einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Kaletra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Vorapaxar).
<i>Antikonvulsiva</i>		
Phenytoin	Phenytoin: <i>Steady-State</i> -Konzentrationen sind moderat erniedrigt aufgrund der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Kaletra.  Lopinavir: Konzentrationen sind erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Phenytoin.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Phenytoin mit Kaletra. Die Phenytoin-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin sollte eine Erhöhung der Kaletra-Dosierung in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht. Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Phenytoin eingenommen werden.
Carbamazepin und Phenobarbital	Carbamazepin: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.  Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Carbamazepin und Phenobarbital.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital mit Kaletra. Die Carbamazepin- und Phenobarbital-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital sollte eine Erhöhung der Kaletra-Dosis in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht. Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Carbamazepin und Phenobarbital eingenommen werden.

Lamotrigin und Valproat	<p>Lamotrigin:  AUC: ↓ 50 %  C<sub>max</sub> : ↓ 46 %  C<sub>min</sub>: ↓ 56 %</p> <p>Aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Valproinsäure oder Valproat müssen Patienten wegen einer Verminderung von Valproinsäure (VPA) engmaschig überwacht werden.</p> <p><u>Patienten, die die Einnahme von Kaletra beginnen bzw. beenden und gleichzeitig eine Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen:</u>  Die Lamotrigin-Dosierung muss möglicherweise erhöht werden, wenn Kaletra hinzugefügt wird bzw. erniedrigt werden, wenn die Einnahme von Kaletra beendet wird. Deswegen muss eine Überwachung der Lamotrigin-Plasma-Konzentration durchgeführt werden, besonders vor und 2 Wochen nach Beginn oder Beendigung der Kaletra-Behandlung um zu erkennen, ob eine Lamotrigin-Dosisanpassung angezeigt ist. <u>Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen und mit Lamotrigin beginnen,</u> sollte eine Anpassung der empfohlenen Dosissteigerung nicht notwendig sein.</p>
<i>Antidepressiva und Anxiolytica</i>		
Trazodon, einfache Dosis (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon:  AUC: ↑ 2,4fach</p> <p>Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Trazodon und Ritonavir beobachtet.</p>	<p>Es ist nicht bekannt, ob die Kombination von Lopinavir/Ritonavir einen ähnlichen Anstieg der Trazodon-Exposition verursacht.  Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Trazodon-Dosierung in Betracht gezogen werden.</p>
<i>Antimycotika</i>		
Ketoconazol und Itraconazol	Ketoconazol, Itraconazol: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.



Voriconazol	Voriconazol: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt.	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg BID) wie in Kaletra enthalten, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen/Risiko-Abwägung bei dem Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
<i>Arzneimittel gegen Gicht</i>		
Colchicin, Einzeldosis  (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Colchicin: AUC: ↑ 3fach C <sub>max</sub> : ↑ 1,8fach Aufgrund der P-gp- und/oder CYP3A4-Inhibition durch Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Colchicin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist kontraindiziert aufgrund einer möglichen Zunahme der Colchicin-bedingten schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie z. B. neuromuskulären Toxizität (einschließlich Rhabdomyolyse) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Verringerung der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Colchicinbehandlung wird bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, falls eine Behandlung mit Kaletra erforderlich ist (siehe Fachinformation von Colchicin).
<i>Antinfektiva</i>		
Fusidinsäure	Fusidinsäure: Möglicherweise erhöhte Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Indikationen wegen eines erhöhten Risikos für Fusidinsäure-bedingte Nebenwirkungen, besonders Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert. Für die Anwendung bei Knochen-Gelenkentzündung wird, wenn eine gleichzeitige Einnahme unvermeidbar ist, eine engmaschige Kontrolle, besonders auf muskuläre Nebenwirkungen, dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

<i>Arzneimittel gegen Mycobakterien</i>		
<p>Bedaquilin (einfache Dosis)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich, Mehrfachdosis)</p>	<p>Bedaquilin: AUC: ↑ 22 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die Bedaquilin-Plasma-Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p> <p>CYP3A4-Inhibition, wahrscheinlich aufgrund von Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Aufgrund des Risikos von Bedaquilin-bedingten Nebenwirkungen, sollte die Kombination von Bedaquilin und Lopinavir/Ritonavir vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktiver Delamanid-Metabolit): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die DM-6705 Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p>	<p>Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).</p>

Rifabutin, 150 mg QD	<p>Rifabutin (Muttersubstanz und der aktive 25-O-Desacetyl-Metabolit):  AUC: ↑ 5,7fach  C<sub>max</sub> : ↑ 3,5fach</p>	<p>Bei Anwendung mit Kaletra ist die empfohlene Rifabutin-Dosis dreimal 150 mg pro Woche an definierten Tagen (zum Beispiel Montag-Mittwoch-Freitag). Aufgrund des erwarteten Anstiegs der Rifabutin-Exposition ist eine strenge Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Neutropenie und Uveitis, angezeigt. Patienten, die die Dosierung von dreimal 150 mg pro Woche nicht vertragen, wird eine weitere Dosisreduzierung von Rifabutin auf zweimal 150 mg pro Woche an definierten Tagen empfohlen. Man sollte beachten, dass die Dosierung von zweimal 150 mg pro Woche möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition bietet. Dies kann zum Risiko einer Rifamycin-Resistenz und zu einem Therapieversagen führen. Für Kaletra ist keine Dosisanpassung notwendig.</p>
Rifampicin	<p>Lopinavir:  Möglicherweise erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Induktion durch Rifampicin.</p>	<p>Die Anwendung von Kaletra zusammen mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Eine gleichzeitige Anwendung führt zu einer erheblichen Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen, welche die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern kann. Eine Dosisanpassung von zweimal täglich Kaletra 400 mg/400 mg (z. B. Kaletra 400/100 mg + Ritonavir 300 mg) konnte den CYP3A4-induzierenden Effekt von Rifampicin kompensieren. Allerdings kann eine solche Dosisanpassung mit Erhöhungen von ALT/AST und mit einer Zunahme von gastrointestinalen Beschwerden verbunden sein. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher, falls nicht unbedingt notwendig, vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung</p>

		unvermeidbar ist, kann bei strenger Überwachung der Sicherheitsparameter und Wirkstoffspiegel eine erhöhte Dosis von Kaletra 400 mg/400 mg zweimal täglich zusammen mit Rifampicin eingenommen werden. Die Kaletra-Dosis sollte erst nach oben titriert werden, nachdem die Rifampicin-Therapie begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Antipsychotika</i>		
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Quetiapin erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Quetiapin ist kontraindiziert, da es die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	<p>Oral angewendetes Midazolam: AUC: ↑ 13fach</p> <p>Parenteral verabreichtes Midazolam: AUC: ↑ 4fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra</p>	Kaletra darf nicht zusammen mit oral angewendetem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht geboten ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Kaletra und parenteral angewendetes Midazolam. Falls Kaletra gleichzeitig mit parenteralem Midazolam eingenommen wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder einer ähnlichen Einrichtung durchgeführt werden, um im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam sollte eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden, besonders, wenn mehr als eine Dosis Midazolam verabreicht wird.

<i>Beta<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Agonist (lang wirksam)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen erwartet.	Als Folge der kombinierten Einnahme mit Salmeterol könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie. Daher wird die gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Salmeterol nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Kalziumantagonisten</i>		
Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Felodipin, Nifedipin und Nicardipin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Kaletra wird eine Überwachung der Wirksamkeit und der Sicherheitsparameter empfohlen.
<i>Corticosteroide</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Dexamethason.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Kaletra wird eine Überwachung der antiviralen Wirksamkeit empfohlen.
Fluticasonpropionat, 50 µg intranasal, viermal täglich  (100 mg Ritonavir BID)	Fluticasonpropionat: Plasmakonzentrationen↑ Cortisolspiegel ↓ 86 %	Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenrindenfunktion, wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal angewendetem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Corticosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Kaletra zusammen mit diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte

		zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 darstellt (z. B. Beclometason), in Erwägung gezogen werden. Darüber hinaus muss im Falle eines Absetzens der Glucocorticoide die schrittweise Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.
<i>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</i>		
Avanafil (Ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Anwendung von Avanafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	<u>Für die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie</u> ist die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Sildenafil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gleichzeitige Einnahme von Kaletra mit Tadalafil wird nicht empfohlen.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	<u>Erektile Dysfunktion:</u> Besondere Vorsicht ist geboten, und eine verstärkte Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen, einschließlich Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und einer verlängerten Erektion, ist erforderlich, wenn Patienten, die Kaletra erhalten, Sildenafil oder Tadalafil verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Kaletra sollte die Sildenafil-Dosis unter keinen Umständen 25 mg in 48 Std. und Tadalafil 10 mg alle 72 Std. überschreiten.

Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49fach aufgrund der CYP3A- Hemmung durch Kaletra.	Die Anwendung von Vardenafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>HCV-Proteaseinhibitoren</i>		
Boceprevir 800 mg, dreimal täglich	Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 50 % C <sub>min</sub> : ↓ 57 %  Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 % C <sub>min</sub> : ↓ 43 %	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Boceprevir wird nicht empfohlen.
Simeprevir 200 mg, täglich (Ritonavir 100 mg zweimal täglich)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,7fach C <sub>min</sub> : ↑ 14,4fach	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Simeprevir wird nicht empfohlen.
Telaprevir 750 mg, dreimal täglich	Telaprevir: AUC: ↓ 54 % C <sub>max</sub> : ↓ 53 % C <sub>min</sub> : ↓ 52 %  Lopinavir: ↔	Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Telaprevir wird nicht empfohlen.
<i>Pflanzliche Arzneimittel</i>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch die pflanzliche Zubereitung mit Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Lopinavir und Ritonavir kombiniert werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme von Johanniskraut beendet und, wenn möglich, die Viruslast geprüft werden. Lopinavir- und Ritonavir-Spiegel können sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird. Eine Anpassung der Dosierung von Kaletra kann notwendig sein. Der Induktionseffekt kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Johanniskraut andauern (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb kann die Einnahme von Kaletra zwei Wochen nach Beendigung der Johanniskraut-Einnahme sicher begonnen werden.

<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus	Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Es ist empfehlenswert, die therapeutischen Konzentrationen häufiger und solange zu überwachen, bis sich die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel stabilisiert haben.
<i>Lipidsenkende Arzneimittel</i>		
Lovastatin und Simvastatin	Lovastatin und Simvastatin: Ausgeprägt erhöhte Plasmakonzentrationen aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, verursachen können, ist die Kombination dieser Wirkstoffe mit Kaletra kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9fach C <sub>max</sub> : ↑ 4,7fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Kaletra.	Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Ist die Anwendung von Atorvastatin unbedingt notwendig, sollte die geringstmögliche Atorvastatin-Dosis angewendet werden unter sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2fach C <sub>max</sub> : ↑ 5fach Obwohl Rosuvastatin schlecht über CYP3A4 metabolisiert wird, wurde eine Erhöhung seiner Plasmakonzentrationen beobachtet. Der Mechanismus dieser Interaktion resultiert möglicherweise aus der Hemmung von Transportproteinen.	Vorsicht ist geboten und eine geringere Dosierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn Kaletra zusammen mit Rosuvastatin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fluvastatin oder Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Es ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten. Pravastatin wird nicht über CYP450 metabolisiert. Fluvastatin wird teilweise über CYP2C9 metabolisiert.	Ist die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.



<i>Opioide</i>		
Buprenorphin, 16 mg QD	Buprenorphin: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Methadon	Methadon: ↓	Die Überwachung der Methadon-Plasmakonzentrationen wird empfohlen.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylöstradiol	Ethinylöstradiol: ↓	Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Kaletra und östrogenhaltigen Kontrazeptiva (unabhängig von der Darreichungsform des Kontrazeptivums, z. B. oral oder Pflaster) müssen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.
<i>Arzneimittel zur Raucherentwöhnung</i>		
Bupropion	Bupropion und seine aktiven Metaboliten, Hydroxybupropion: AUC und C <sub>max</sub> ↓ ~50 %  Dieser Effekt beruht möglicherweise auf der Induktion der Bupropion-Metabolisierung.	Ist die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir zusammen mit Bupropion unvermeidbar, sollte dies unter strengem klinischen Monitoring hinsichtlich der Bupropionwirkung durchgeführt werden, ohne die empfohlene Dosis, trotz der beobachteten Induktion, zu überschreiten.
<i>Gefäßerweiternde Arzneimittel</i>		
Bosentan	Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/Ritonavir-Plasmakonzentrationen können erniedrigt werden aufgrund der CYP3A4-Induktion durch Bosentan.  Bosentan: AUC: ↑ 5fach C <sub>max</sub> : ↑ 6fach Initial, Bosentan C <sub>min</sub> : ↑ ca. 48-fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Kaletra mit Bosentan. Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Bosentan sollte die Wirksamkeit der HIV-Therapie überwacht und die Patienten engmaschig auf Bosentan-assoziierte Toxizität, besonders in der ersten Woche der gleichzeitigen Anwendung, beobachtet werden.

Riociguat	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Kaletra erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Kaletra wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Riociguat).
<i>Andere Arzneimittel</i>		
Aufgrund der bekannten metabolischen Profile sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Kaletra und Dapson, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Azithromycin oder Fluconazol zu erwarten.		

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell sollten für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden, um die Sicherheit für den Fötus zu beurteilen.

Lopinavir/Ritonavir wurde bei über 3000 Frauen während der Schwangerschaft untersucht, einschließlich bei über 1000 Frauen während des ersten Trimenons.

Daten von Anwendungsbeobachtungen aus dem seit Januar 1989 gegründeten Schwangerschaftsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry) zeigten kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Geburtsfehlern unter mehr als 1000 Frauen, die während des ersten Trimesters Kaletra einnahmen.

Die Prävalenz von Geburtsfehlern nach jedem Trimester nach Einnahme von Lopinavir ist vergleichbar mit der Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung. Ein bestimmtes Muster von Geburtsfehlern, welches auf eine gemeinsame Ätiologie hindeutet, wurde nicht beobachtet. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Basierend auf den genannten Daten, ist das Risiko einer Fehlbildung beim Menschen unwahrscheinlich. Lopinavir kann während einer Schwangerschaft angewendet werden, wenn es medizinisch angezeigt ist.

##### Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Lopinavir in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel auch in die Muttermilch des Menschen übergeht. Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Babies unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

##### Fertilität

Tierstudien zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität. Daten vom Menschen hinsichtlich der Wirkung von Lopinavir/Ritonavir auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sollten darüber informiert werden, dass Berichte über das Auftreten von Übelkeit während der Behandlung mit Kaletra vorliegen (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.8 Nebenwirkungen

### a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien der Phasen II - IV wurde die Sicherheit von Kaletra an mehr als 2600 Patienten untersucht. Über 700 dieser Patienten erhielten eine Dosierung von einmal täglich 800/200 mg (entsprechend 6 Kapseln oder 4 Tabletten). Zusammen mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) wurde Kaletra in manchen Studien in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin eingenommen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, bezogen auf die Kaletra-Therapie während klinischer Studien, waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie. Das Diarrhö-Risiko kann bei einmal täglicher Dosierung erhöht sein. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen treten möglicherweise zu Beginn der Behandlung auf, während Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie später entstehen können. Das Auftreten behandlungsbedingter Nebenwirkungen führte bei 7 % der Patienten aus den Phase-II- bis -IV-Studien zu einem vorzeitigen Studienabbruch. Es ist wichtig zu beachten, dass bei Patienten (einschließlich solcher mit Hypertriglyceridämie), die Kaletra erhielten, über Pankreatitis berichtet wurde. Des Weiteren wurde selten über Verlängerungen des PR-Intervalls unter Kaletra-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

*Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrungen bei Erwachsenen und Kindern:*

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Angaben zur Häufigkeit umfassen alle berichteten Ereignisse von mittlerer bis schwerer Intensität, ungeachtet der Beurteilung des individuellen Zusammenhangs. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis  $< 1/100$ ) und nicht bekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht bewertet werden).

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden aus Anwendungsbeobachtungen identifiziert.

<b>Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen im oberen Respirationstrakt
	Häufig	Infektionen im unteren Respirationstrakt, Hautinfektionen, einschließlich Zellulitis, Folliculitis und Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Angioödem
	Gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypogonadismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Störungen des Blutglucose-Haushalts, einschließlich Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Gewichtsverlust, verminderter Appetit
	Gelegentlich	Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände
	Gelegentlich	Ungewöhnliche Träume, herabgesetzte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Neuropathie (einschließlich periphere Neuropathie), Schwindel, Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Apoplexie, Krampf, Störung des Geschmacksempfindens, Ausfall des Geschmacksinns, Tremor
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Drehschwindel
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arteriosklerose wie Myokard-Infarkt, Atrioventrikulärer Block, Tricuspidalklappeninsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig	Bluthochdruck
	Gelegentlich	tiefe Venenthrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Pankreatitis <sup>1</sup> , Erbrechen, Refluxösophagitis, Gastroenteritis und Kolitis, Bauchschmerzen, abdominale Spannung, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Blähungen
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung, einschließlich Magengeschwür, Duodenitis, Gastritis und rektale Blutung, Stomatitis und Mundgeschwüre, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis, einschließlich Erhöhung der AST, ALT und GGT
	Gelegentlich	Fettleber, Hepatomegalie, Cholangitis, Hyperbilirubinämie
	Nicht bekannt	Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag, einschließlich makulopapulöses Exanthem, Dermatitis/Hautausschlag, einschließlich Ekzem und seborrhoisches Ekzem, nächtliches Schwitzen, Pruritus
	Gelegentlich	Alopezie, Kapillarenentzündung, Vaskulitis
	Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Häufig	Myalgie, Skelettmuskelschmerzen, einschließlich Arthralgie und Rückenschmerzen, Muskelerkrankungen wie Schwäche und Spasmen
	Gelegentlich	Rhabdomyolyse, Osteonekrose
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Gelegentlich	Erniedrigte Kreatinin-Clearance, Nephritis, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektionsstörung, Menstruationsstörung, Amenorrhoe, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Abgeschlagenheit, einschließlich Asthenie

<sup>1</sup>siehe Abschnitt 4.4: „Pankreatitis und Lipide“

### c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Von Patienten, die Ritonavir einnehmen und inhaliertes oder intranasal verabreichtes Fluticasonpropionat erhielten, wurde das Auftreten von Cushing-Syndrom berichtet; dies kann auch mit anderen Corticosteroiden, die über das P450-3A-Enzymsystem metabolisiert werden, auftreten, z. B. Budesonid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Unter Therapie mit Proteasehemmern, insbesondere in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, wurde über eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) sowie das Auftreten von Myalgien, Myositis und in seltenen Fällen auch Rhabdomyolyse berichtet.

### Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt

des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

#### d. Pädiatrische Bevölkerung

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern von 2 Jahren und älter ist mit dem Erwachsener vergleichbar (siehe Tabelle in Abschnitt b).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Bis heute liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Kaletra beim Menschen vor.

Die bei Hunden beobachteten Zeichen einer Überdosierung bestehen aus verstärktem Speichelfluss, Erbrechen und Diarrhö/abnormalem Stuhl. Bei Mäusen, Ratten und Hunden zeigte sich eine verringerte Aktivität, Ataxie, Abmagerung, Dehydratation und Tremor.

Gegen die Überdosierung von Kaletra gibt es kein Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung von Kaletra sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktionen und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Wenn notwendig, kann die Beseitigung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Die Verabreichung von Aktivkohle kann ebenfalls sinnvoll für die Elimination von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sein. Da Kaletra in hohem Maße an Proteine bindet, ist eine nennenswerte Elimination des Wirkstoffs durch Dialyse nicht zu erwarten.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Mittel für die systemische Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR10

#### Wirkmechanismus

Lopinavir ist der antivirale Wirkstoff von Kaletra. Lopinavir ist ein Hemmer der HIV-1- und HIV-2-Proteasen. Die Hemmung der HIV-Protease verhindert die Spaltung des gag-pol-Polypeptids und führt somit zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viren.

#### Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (einmal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 39 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95%-Konfidenzintervall) beim QTc des Placebos betragen 3,6 (6,3) bzw. 13,1 (15,8) für 400/100 mg zweimal täglich bzw. für hochdosiertes Lopinavir/Ritonavir (800/200 mg) zweimal täglich. Die induzierte Verlängerung des QRS-Intervalls von 6 ms auf 9,5 ms bei hochdosierter Lopinavir/Ritonavir-Gabe (800/200 mg zweimal täglich) trug zu einer QT-Verlängerung bei. Die beiden Regime resultieren aus der Exposition an Tag 3, die ungefähr 1,5- und 3fach höher lagen als

diejenigen, die mit der empfohlenen einmal oder zweimal täglichen Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei konstanten Wirkstoffspiegeln beobachtet wurden. Bei keinem der Probanden war eine Erhöhung der QTc von  $\geq 60$  ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei den Probanden, die Lopinavir/Ritonavir an Tag 3 erhielten, beobachtet. Die mittleren Veränderungen im PR-Intervall reichten im 12-Stunden-Intervall nach Dosierung zwischen 11,6 ms bis 24,4 ms vom Ausgangswert. Das maximale PR-Intervall betrug 286 ms und es wurde kein AV-Block II. oder III. Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* gegen Labor- und klinische HIV-Stämme wurde an akut infizierten lymphoblastischen Zelllinien und peripheren Blutlymphozyten untersucht. Ohne humanes Blutserum war die durchschnittliche  $IC_{50}$  von Lopinavir gegen 5 verschiedene Labor-HIV-Stämme 19 nM. In Abwesenheit und Anwesenheit von 50 % Humanserum betrug die durchschnittliche  $IC_{50}$  von Lopinavir gegen HIV-1<sub>III</sub>B in MT4-Zellen 17 nM bzw. 102 nM. In Abwesenheit von Humanserum war die durchschnittliche  $IC_{50}$  von Lopinavir gegen verschiedene klinische HIV-1-Isolate 6,5 nM.

#### Resistenz

##### *In-vitro-Resistenz-Selektion*

*In vitro* wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir selektiert. *In vitro* wurden HIV-1-Stämme Lopinavir allein sowie Lopinavir und Ritonavir in Bereichen, die den Konzentrationsverhältnissen im Serum bei einer Kaletra-Therapie entsprechen, ausgesetzt. Genotypische und phänotypische Analysen von durch diese Passagen selektierten Viren weisen darauf hin, dass Ritonavir bei diesen Konzentrationen keinen messbaren Einfluss auf die Selektion von Lopinavir-resistenten Viren hat.

Insgesamt legt die *in-vitro*-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von Lopinavir mit anderen Proteasehemmern nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Ritonavir und Indinavir korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir, Saquinavir und Nelfinavir.

##### *Resistenz-Analyse in ARV-naiven Patienten*

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl untersuchter Isolate wurde die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei unbehandelten Patienten nicht beobachtet ohne signifikante Proteaseinhibitor-Resistenzen beim Ausgangswert. Weitere Einzelheiten werden unter den entsprechenden klinischen Studien beschrieben.

##### *Resistenz-Analyse bei PI-vorbehandelten Patienten*

Die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei Patienten nach gescheiterter Proteasehemmer-Therapie wurde durch Untersuchungen der Langzeit-Isolate von 19 mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten in 2 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie charakterisiert. Diese Patienten hatten entweder eine unvollständige Suppression der Virusreplikation oder einen virologischen Rebound nach einem initialen Ansprechen auf eine Kaletra-basierte Therapie. Eine steigende *in-vitro*-Resistenz zwischen den Ausgangsisolaten und den Isolaten nach dem Rebound wurde nachgewiesen (definiert als das Aufkommen neuer Mutationen oder 2facher Änderung der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir).

Zunehmende Resistenzen waren am häufigsten bei den Patienten, deren Ausgangs-Isolate mehrere Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen aufwiesen, aber eine um das  $< 40$ fache verringerte Empfindlichkeit gegen Lopinavir zu Studienbeginn hatten. Die Mutationen V82A, I54V und M46I traten am häufigsten auf. Die Mutationen L33F, I50V und V32I kombiniert mit I47V/A wurden ebenfalls beobachtet. Die 19 Isolate zeigten einen 4,3fachen Anstieg der  $IC_{50}$ , verglichen mit den Ausgangs-Isolaten (von 6,2- bis 43fach, verglichen mit dem Wildtyp-Virus).

Genotypische Korrelate mit verringerter phänotypischer Lopinavir-Empfindlichkeit in Viren selektiert durch andere Proteasehemmer. Untersucht wurde die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* an 112 klinischen Isolaten von Patienten, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren Proteasehemmern gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die im Zusammenhang mit einer verringerten *in-vitro*-Lopinavir-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Die mediane EC<sub>50</sub> von Lopinavir gegen Isolate mit 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 und 8 - 10 Mutationen an den oben genannten Aminosäure-Positionen war 0,8-, 2,7-, 13,5- und 44,0fach höher als die EC<sub>50</sub> bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Bei allen 16 Viren, die eine mehr als 20fache Veränderung ihrer Empfindlichkeit aufwiesen, fanden sich Mutationen an den Positionen 10, 54, 63 und 82 und/oder 84. Zusätzlich enthielten sie durchschnittlich 3 Mutationen an den Aminosäurepositionen 20, 24, 46, 53, 71 und 90. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mutationen wurden die Mutationen V32I und I47A bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei mit Protease-Hemmern vorbehandelten Patienten unter Kaletra-Therapie beobachtet und die Mutationen I47A und L76V bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei Patienten unter Kaletra-Therapie beobachtet.

Eine Schlussfolgerung zur Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster unterliegt der Veränderung durch zusätzliche Informationen, und es wird empfohlen, stets die aktuellen Interpretationssysteme zum Analysieren der Ergebnisse von Resistenztests mit heranzuziehen.

#### *Antivirale Wirkung von Kaletra bei Patienten nach Versagen einer Proteasehemmer-Therapie*

Die klinische Bedeutung einer verringerten Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* wurde bei 56 Patienten mit gescheiterter Mehrfach-Proteasehemmer-Therapie untersucht, wobei das virologische Ansprechen auf die Kaletra-Therapie in Bezug auf den Ausgangsbefund des viralen Geno- und Phänotypus bewertet wurde. Die EC<sub>50</sub> von Lopinavir bei 56 Ausgangs-Virusisolaten war um das 0,6- bis 96fache höher als die EC<sub>50</sub> bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Nach 48wöchiger Therapie mit Kaletra, Efavirenz und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern wurden im Plasma  $\leq 400$  Kopien/ml HIV-RNA bei 93 % (25/27), 73 % (11/15) und 25 % (2/8) der Patienten, die eine  $< 10$ fach, 10- bis 40fach und  $> 40$ fach verringerte Lopinavir-Empfindlichkeit aufwiesen, beobachtet. Außerdem fand sich ein virologisches Ansprechen bei 91 % (21/23), 71 % (15/21) und 33 % (2/6) der Patienten mit 0 - 5, 6 - 7 und 8 - 10 Mutationen der HIV-Protease, die im Zusammenhang mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* steht. Da diese Patienten weder mit Kaletra noch mit Efavirenz vorbehandelt waren, mag ein Teil dieses Befundes auf der antiviralen Aktivität von Efavirenz beruhen, insbesondere bei Patienten, die stark Lopinavir-resistente Viren tragen. Die Studie enthielt keinen Vergleichsarm mit Patienten, die kein Kaletra erhielten.

#### Kreuzresistenz

Aktivität anderer Proteasehemmer gegenüber Isolaten, die Resistenzen gegen Lopinavir nach einer Kaletra-Therapie bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelten:

Die Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern wurden in 18 Virusisolaten untersucht, die während 3 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie mit Kaletra Resistenzen gegen Lopinavir bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelt hatten. Die mediane IC<sub>50</sub> von Lopinavir war bei diesen 18 Virusisolaten zu Behandlungsbeginn beziehungsweise beim Rebound 6,9- bzw. 63fach erhöht im Vergleich mit dem Wildtyp-Virus.

Im Allgemeinen behielten (wenn bereits kreuzresistent zu Beginn der Kaletra-Therapie) oder entwickelten die Rebound-Virusisolate signifikante Kreuzresistenzen gegenüber Indinavir, Saquinavir und Atazanavir. Eine mäßige Abnahme der Amprenavir-Aktivität mit einem medianen Anstieg der IC<sub>50</sub> um das 3,7- bis 8fache der Basis- bzw. Rebound-Virusisolate wurde beobachtet. Isolate behielten ihre Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir mit einer medianen Erhöhung der IC<sub>50</sub> beim Ausgang und Rebound von 1,9- bzw. 1,8fach im Vergleich zum Wildtyp-Virus.

Für weitere Informationen zur Anwendung von Tipranavir bei der Behandlung von Lopinavir-resistenter HIV-1-Infektion, einschließlich genotypischer Prädiktoren, bezüglich des Ansprechens siehe Fachinformation von Aptivus.



### Klinische Ergebnisse

Der Einfluss von Kaletra (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) auf biologische Marker (Plasma-HIV-RNA-Spiegel und CD4+-T-Zellzahl) wurde in kontrollierten Studien mit Kaletra über 48 bis 360 Wochen untersucht.

#### *Anwendung bei Erwachsenen*

Patienten ohne vorhergehende antiretrovirale Vorbehandlung

M98-863 war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 653 antiretroviral naiven Patienten, welche Kaletra (zweimal täglich 400/100 mg) mit Nelfinavir (dreimal täglich 750 mg) plus Stavudin und Lamivudin verglichen. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+ -T-Zellzahl lag bei 259 Zellen/mm<sup>3</sup> (2 bis 949 Zellen/mm<sup>3</sup>) und die durchschnittliche Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,9 log<sub>10</sub> Kopien/ml (2,6 bis 6,8 log<sub>10</sub> Kopien/ml).

Tabelle 1

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml*	75 %	63 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml*†	67 %	52 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	207	195

\*Bei der Intent-To-Treat-Analyse werden Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager betrachtet.

†p < 0,001

113 mit Nelfinavir behandelte Patienten und 74 mit Lopinavir/Ritonavir behandelte Patienten hatten eine HIV-RNA über 400 Kopien/ml während der Behandlung ab Woche 24 bis Woche 96. Isolate konnten von 96 dieser Nelfinavir-behandelten Patienten und 51 der Lopinavir/Ritonavir-behandelten Patienten für eine Resistenztestung amplifiziert werden. Eine Resistenz gegenüber Nelfinavir, definiert als das Vorhandensein der D30N- oder L90M-Mutation der Protease, wurde bei 41/96 (43 %) der Patienten beobachtet. Eine Resistenz gegenüber Lopinavir, definiert als das Vorhandensein primärer Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (siehe oben), wurde bei 0/51 (0 %) der Patienten beobachtet. Das Fehlen der Resistenz gegenüber Lopinavir wurde durch eine phänotypische Analyse bestätigt.

In der offenen, randomisierten, multizentrischen Studie M05-730 wurde die Behandlung mit Kaletra 800/200 mg einmal täglich plus Tenofovir DF und Emtricitabin mit Kaletra 400/100 mg zweimal täglich plus Tenofovir DF und Emtricitabin bei 664 Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung verglichen. In Anbetracht der pharmakokinetischen Interaktion zwischen Kaletra und Tenofovir (siehe Abschnitt 4.5) sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nicht exakt auf andere Therapieschemata, die zusammen mit Kaletra angewendet werden, übertragbar.

Die Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1, erhielten entweder Kaletra 800/200 mg einmal täglich (n = 333) oder Kaletra 400/100 mg zweimal täglich (n = 331). Es gab eine weitere Stratifizierung innerhalb jeder Gruppe (Tablette versus Weichkapsel) im Verhältnis 1:1. Die Patienten erhielten 8 Wochen lang entweder die Tablette oder die Weichkapsel. Danach nahmen alle Patienten für die restliche Dauer der Studie entweder einmal oder zweimal täglich die Tabletten ein. Die Patienten erhielten einmal täglich Emtricitabin 200 mg und einmal täglich Tenofovir DF 300 mg. Die im Studienprotokoll definierte Nicht-Unterlegenheit der einmal täglichen Dosierung im Vergleich zur zweimal täglichen galt als nachgewiesen, wenn die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls (95 % CI) für die Differenz des Anteils der auf die Therapie ansprechenden Patienten (einmal täglich minus zweimal täglich) in Woche 48 den Wert -12 % nicht einschloss.

Das durchschnittliche Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 39 Jahre (19 bis 71 Jahre); 75 % waren weiß (Kaukasier) und 78 % waren männlich. Der durchschnittliche Ausgangswert der Zahl der CD4+-T-Zellen betrug 216 Zellen/mm<sup>3</sup> (20 bis 775 Zellen/mm<sup>3</sup>); der durchschnittliche Ausgangswert der HIV-1-RNA im Plasma lag bei 5,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml (1,7 bis 7,0 log<sub>10</sub> Kopien/ml).

Tabelle 2

<b>Virologisches Ansprechen der Studienteilnehmer in Woche 48 und Woche 96</b>						
	<b>Woche 48</b>			<b>Woche 96</b>		
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenz [95 % CI]</b>	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenz [95 % CI]</b>
NC= Versager	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]
Beobachtete Werte	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]
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen /mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

In Woche 96 waren die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung von 25 Patienten in der Gruppe der einmal täglichen Dosierung und von 26 Patienten in der Gruppe der zweimal täglichen Dosierung, die ein inkomplettes virologisches Ansprechen hatten, verfügbar. In der Gruppe der einmal täglichen Dosierung wies kein Patient eine Lopinavir-Resistenz auf. In der Gruppe der zweimal täglichen Dosierung konnte bei einem Patienten, bei dem zu Beginn eine signifikante Proteaseinhibitor-Resistenz beobachtet wurde, eine zusätzliche Lopinavir-Resistenz während der Studie nachgewiesen werden.

Ein langanhaltendes virologisches Ansprechen auf Kaletra (in Kombination mit nukleosidischen/nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) wurde ebenfalls in einer kleineren Studie Phase II (M97-720) über 360 Wochen beobachtet. In dieser Studie wurden ursprünglich einhundert Patienten mit Kaletra behandelt (51 Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg erhielten und 49 Patienten, die entweder zweimal täglich 200/100 mg oder zweimal täglich 400/200 mg erhielten). Alle Patienten wechselten zwischen Woche 48 und 72 in die offene Kaletra-Studie mit der Dosierung von zweimal täglich 400/100 mg. 39 Patienten (39 %) brachen die Studie ab, einschließlich 16 (16 %) aufgrund von Nebenwirkungen, die in einem Fall zum Tod führten. 61 Patienten beendeten die Studie (35 Patienten erhielten die empfohlene Dosierung von zweimal täglich 400/100 mg während der gesamten Studie).

Tabelle 3

<b>Ergebnisse in Woche 360: Studie M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N = 100)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	61 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml	59 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	501

Während der 360 Behandlungswochen wurden genotypische Analysen von Virusisolaten bei 19 von 28 Patienten mit einer bestätigten HIV-RNA über 400 Kopien/ml erfolgreich durchgeführt. Die Analysen wiesen keine primären Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease

(Aminosäurepositionen 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 und 90) oder phänotypische Resistenz der Proteaseinhibitoren auf.

#### Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In der randomisierten, offenen Studie M06-802 wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und die antivirale Aktivität der einmal täglichen mit der zweimal täglichen Dosierung von Lopinavir/Ritonavir-Tabletten bei 599 Patienten mit nachweisbarer Viruslast während ihrer laufenden antiviralen Therapie verglichen. Die Patienten waren nicht mit Lopinavir/Ritonavir vorbehandelt. Die Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1, erhielten entweder Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg einmal täglich (n = 300) oder Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg zweimal täglich (n = 299). Die Patienten erhielten mindestens zwei nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer, die ihr Arzt ausgewählt hatte. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren mäßig mit Proteaseinhibitoren vorbehandelt, mehr als die Hälfte der Patienten hatte zuvor keine Behandlung mit Proteaseinhibitoren erhalten und ungefähr 80 % der Patienten wiesen einen Virusstamm mit weniger als 3 PI-Mutationen auf. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 41 Jahre (21 bis 73 Jahre); 51 % waren Kaukasier und 66 % waren männlich. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellen betrug 254 Zellen/mm<sup>3</sup> (4 bis 952 Zellen/mm<sup>3</sup>) und die durchschnittliche Ausgangsplasma HIV-1-RNA betrug 4,3 log<sub>10</sub> Kopien/ml (1,7 bis 6,6 log<sub>10</sub> Kopien/ml). Ungefähr 85 % der Patienten hatten eine Viruslast von < 100 000 Kopien/ml.

Tabelle 4

<b>Virologisches Ansprechen der Studienteilnehmer in Woche 48 Studie 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenz [95 % CI]</b>
NC = Versager	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %; 11,1 %]
Beobachtete Werte	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %; 11,9 %]
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	135	122	

In Woche 48 waren die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung von 75 Patienten in der Gruppe der einmal täglichen Dosierung und von 75 Patienten in der Gruppe der zweimal täglichen Dosierung, die ein inkomplettes virologisches Ansprechen hatten, verfügbar. In der Gruppe der einmal täglichen Dosierung wiesen 6/75 (8 %) Patienten neue primäre Proteaseinhibitor-Mutationen auf (Position 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), ebenso wie 12/77 (16 %) Patienten der Gruppe mit der zweimal täglichen Dosierung.

#### Anwendung bei Kindern

In der offenen Studie M98-940 mit Kaletra Lösung wurden 100 antiretroviral nicht vorbehandelte (44 %) sowie vorbehandelte (56 %) Kinder untersucht. Kein Studienteilnehmer erhielt zuvor nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer. Unter Randomisierung erhielten Patienten entweder 230 mg Lopinavir/57,5 mg Ritonavir pro m<sup>2</sup> oder 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro m<sup>2</sup>. Nicht vorbehandelte Studienteilnehmer wurden zudem mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern behandelt. Bereits vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten auch Nevirapin in Kombination mit bis zu 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Nach 3wöchiger

Therapie wurden Verträglichkeit, Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Profile der beiden Dosierungen bei jedem Studienteilnehmer ausgewertet. Danach wurde die Therapie bei allen Teilnehmern mit einer Dosis von 300/75 mg pro m<sup>2</sup> fortgesetzt. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 5 Jahre (6 Monate bis zu 12 Jahre), 14 Teilnehmer waren jünger als 2 Jahre und 6 Patienten 1 Jahr oder jünger. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellen lag bei 838 Zellen/mm<sup>3</sup> und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,7 log<sub>10</sub> Kopien/ml.

Tabelle 5

<b>Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-940</b>		
	<b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten (N = 44)</b>	<b>Antiretroviral vorbehandelte Patienten (N = 56)</b>
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	84 %	75 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie, welche die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit einer zweimal täglichen versus einer einmal täglichen gewichtsbasierten Dosierung von Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Tabletten als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) in virologisch supprimierten HIV-1 infizierten Kindern untersuchte (n=173). Die Kinder waren für diese Studie geeignet, wenn sie < 18 Jahre waren, ≥ 15 kg wogen, eine antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) mit Lopinavir/Ritonavir erhielten, plasmatische HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Konzentrationen < 50 Kopien/ml seit mindestens 24 Wochen hatten und in der Lage waren, Tabletten zu schlucken. In Woche 48 war die Wirksamkeit und Sicherheit der zweimal täglichen Dosierung in der pädiatrischen Gruppe (n=87) mit Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Tabletten vergleichbar mit den Ergebnissen von Wirksamkeit und Sicherheit von früheren Erwachsenen- und Kinderstudien, in denen Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich angewendet wurde. Während der 48-wöchigen Nachbeobachtungszeit war der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten Wiederanstieg der Viruslast (Reboundeffekt) ≥ 50 Kopien/ml in der Gruppe der pädiatrischen Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einmal täglich erhielten (12 %) höher als bei Patienten, die die zweimal tägliche Dosierung erhielten (8 %, p=0,19). Begründet wird dies hauptsächlich mit einer geringeren Adhärenz in der Gruppe, die Lopinavir/Ritonavir einmal täglich einnahm. Die Wirksamkeitsdaten zugunsten der zweimal täglichen Dosierung werden durch Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern gestützt, so dass das zweimal tägliche Dosierungsregime sich als deutlich vorteilhafter darstellt (siehe Abschnitt 5.2).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Studien mit gesunden erwachsenen Probanden und HIV-infizierten Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir untersucht. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Lopinavir wird hauptsächlich und vollständig durch CYP3A metabolisiert. Ritonavir hemmt die Metabolisierung von Lopinavir und erhöht dadurch den Lopinavir-Plasmaspiegel. In allen Studien führte die Gabe von zweimal täglich 400/100 mg Kaletra im *Steady State* durchschnittlich zu 15 - 20fach höheren Lopinavir-Konzentrationen als von Ritonavir bei HIV-infizierten Patienten. Die Plasmaspiegel von Ritonavir betragen weniger als 7 % jener Spiegel einer zweimal täglichen Gabe von 600 mg Ritonavir. *In vitro* ist die antivirale EC<sub>50</sub> von Lopinavir ca. 10fach niedriger als von Ritonavir. Die antivirale Wirkung von Kaletra ist daher auf Lopinavir zurückzuführen.

### Resorption

Mehrfachgaben von zweimal täglich 400/100 mg Kaletra über 2 Wochen ohne Nahrungseinschränkung führten zu einer durchschnittlichen Lopinavir-Spitzenkonzentration im Plasma von 12,3 ± 5,4 µg/ml (C<sub>max</sub> ± SD), die ungefähr 4 Stunden nach Einnahme erreicht wurde. Die

durchschnittliche Minimalkonzentration im *Steady State* vor Einnahme der Morgendosis betrug  $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$ . Die Lopinavir-AUC bei einem Dosis-Intervall von 12 Stunden lag im Durchschnitt bei  $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . Die absolute Bioverfügbarkeit von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir wurde beim Menschen nicht ermittelt.

#### Einfluss von Nahrungsmitteln auf die orale Resorption

Nach Gabe einer 400/100 mg Einzeldosis Kaletra Tabletten nach Einnahme einer Mahlzeit (hoher Fettanteil, 872 kcal, 56 % Fettanteil) wurden im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand keine signifikanten Veränderungen der  $C_{\text{max}}$  und der  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  beobachtet. Deshalb können Kaletra Tabletten mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Kaletra Tabletten haben zudem unabhängig von der Nahrungszufuhr eine geringere pharmakokinetische Schwankungsbreite gezeigt, verglichen mit Kaletra Weichkapseln.

#### Verteilung

Im *Steady State* ist Lopinavir zu ca. 98 – 99 % an Serumproteine gebunden. Lopinavir bindet an das saure alpha-1-Glykoprotein (AAG) und Albumin, jedoch mit höherer Affinität zum AAG. Nach zweimal täglich 400/100 mg Kaletra bleibt die Lopinavir-Proteinbindung im *Steady State* im gesamten Konzentrationsbereich konstant und ist bei Probanden und HIV-positiven Patienten vergleichbar.

#### Biotransformation

*In-vitro*-Studien mit Mikrosomen aus der menschlichen Leber weisen darauf hin, dass Lopinavir in erster Linie oxidativ metabolisiert wird. Lopinavir wird in hohem Maße durch das hepatische Cytochrom-P450-System, in erster Linie durch das Isoenzym CYP3A, metabolisiert. Ritonavir, ein starker Hemmer des CYP3A, hemmt die Verstoffwechslung von Lopinavir und führt dadurch zu einem Anstieg des Lopinavir-Spiegels im Plasma. Eine Studie am Menschen mit  $^{14}\text{C}$ -markiertem Lopinavir unter Einzelgabe von 400/100 mg Kaletra zeigte, dass 89 % der Plasmaradioaktivität auf die aktive Muttersubstanz zurückzuführen ist. Es wurden mindestens 13 durch oxidativen Abbau von Lopinavir entstandene Metaboliten beim Menschen nachgewiesen. Die Hauptmetaboliten mit antiviraler Wirkung sind das 4-Oxo- und 4-Hydroxy-Epimerenpaar; sie umfassen jedoch nur einen geringen Teil der gesamten Plasmaradioaktivität. Ritonavir induziert Stoffwechsellenzyme, was zu einer Verstärkung der eigenen Metabolisierung und wahrscheinlich auch der von Lopinavir führt. Bei Mehrfachgabe von Lopinavir sinkt die Lopinavir-Talspiegelkonzentration vor der neuerlichen Gabe mit der Zeit und stabilisiert sich nach ca. 10 – 14 Tagen.

#### Elimination

Nach einer 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -Lopinavir/Ritonavir-Dosis werden ca.  $10,4 \pm 2,3 \%$  und  $82,6 \pm 2,5 \%$  der eingenommenen  $^{14}\text{C}$ -Lopinavir-Dosis im Urin bzw. Stuhl wiedergefunden. Unverändertes Lopinavir wurde zu 2,2 % bzw. 19,8 % der verabreichten Dosis im Urin bzw. Stuhl gefunden. Nach Mehrfachgabe wird weniger als 3 % der Lopinavir-Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit (Spitzenkonzentration bis Minimalkonzentration) von Lopinavir bei einem 12-stündigen Dosis-Intervall liegt bei ungefähr 5 – 6 Stunden, die scheinbare Lopinavir-Clearance (CL/F) bei oraler Gabe liegt bei 6 bis 7 l pro Stunde.

Einmal tägliche Dosierung: Die Pharmakokinetik der einmal täglichen Dosierung von Kaletra wurde bei HIV-infizierten Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung untersucht. Als Teil eines einmal täglichen Behandlungsschemas wurde Kaletra 800/200 mg in Kombination mit Emtricitabin 200 mg und Tenofovir DF 300 mg angewendet. Eine Mehrfachdosierung von Kaletra 800/200 mg einmal täglich über 2 Wochen, unabhängig von den Mahlzeiten (n = 16), ergab ungefähr 6 Stunden nach Einnahme eine durchschnittliche ( $\pm$  Standardabweichung) maximale Lopinavir-Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) von  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ . Die durchschnittliche Minimalkonzentration ( $C_{\text{trough}}$ ) im *Steady State* vor der morgendlichen Dosis betrug  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ . Die Lopinavir-AUC über ein 24-Stunden-Dosierungsintervall betrug durchschnittlich  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ .

Verglichen mit dem zweimal täglichen Dosierschema ist die einmal tägliche Dosierung mit einer Reduktion der  $C_{\text{min}}/C_{\text{trough}}$ -Werte um etwa 50 % verbunden.

## Besondere Patientengruppen

### Kinder

Bei Kleinkindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Pharmakokinetik vor. Die pharmakokinetischen Eigenschaften bei einer gewichtsbasierten Dosierung von Kaletra 100/25 mg Tabletten zweimal täglich ohne Nevirapin wurden an insgesamt 53 Kindern untersucht. Die AUC,  $C_{\max}$  und  $C_{12}$  von Lopinavir im *Steady State*  $\pm$  Standardabweichung betrugen  $112,5 \pm 37,1 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ,  $12,4 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  bzw.  $5,71 \pm 2,99 \mu\text{g/ml}$ . Die zweimal tägliche gewichtsbasierte Dosierung ohne Nevirapin ergab Lopinavir-Plasmakonzentrationen, die vergleichbar sind mit denen bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 400/100 mg ohne Nevirapin erhielten.

### Geschlecht, Rasse und Alter

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaletra bei älteren Menschen wurden nicht untersucht. Bei erwachsenen Patienten wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Rassenbezogene pharmakokinetische Unterschiede wurden nicht entdeckt.

### Schwangerschaft und Postpartum

In einer offenen pharmakokinetischen Studie erhielten 12 HIV-infizierte schwangere Frauen unterhalb der 20. Schwangerschaftswoche und mit einer kombinierten antiviralen Therapie initial 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir (zweimal 200 mg/50 mg Tabletten) zweimal täglich bis zur 30. Schwangerschaftswoche. In der 30. Schwangerschaftswoche wurde die Dosis auf 500 mg/125 mg (zweimal 200 mg/50 mg Tabletten und eine 100 mg/25 mg Tablette) zweimal täglich erhöht bis 2 Wochen nach der Geburt. Die Lopinavir-Plasmakonzentrationen wurden über 4 je 12-Stundenperioden während des zweiten Trimenons (20. bis 24. Schwangerschaftswoche), im dritten Trimenon vor der Dosiserhöhung (30. Schwangerschaftswoche), im dritten Trimenon nach der Dosiserhöhung (32. Schwangerschaftswoche) und 8 Wochen nach der Geburt gemessen. Die Dosiserhöhung ergab keinen signifikanten Anstieg der Lopinavir-Plasmakonzentration.

In einer weiteren offenen pharmakokinetischen Studie erhielten 19 HIV-infizierte schwangere Frauen bereits vor Beginn der Schwangerschaft zweimal täglich 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir als Teil einer antiviralen Kombinationstherapie. Eine Anzahl von Blutproben wurde vor Einnahme des Arzneimittels, in Intervallen über den Verlauf von 12 Stunden im zweiten und dritten Trimenon, zum Zeitpunkt der Geburt und 4 bis 6 Wochen nach der Geburt (bei Frauen, die die Behandlung nach der Entbindung fortführten) gesammelt für pharmakokinetische Analysen von Gesamt- und ungebundenen Spiegeln der Lopinavir-Plasmakonzentrationen.

Die pharmakokinetischen Daten von HIV-1 infizierten schwangeren Frauen, die 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich erhielten, sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 6

<b>Mittlere (%CV) <i>Steady State</i> Pharmakokinetische Parameter von Lopinavir bei HIV-infizierten schwangeren Frauen</b>			
<b>Pharmakokinetische Parameter</b>	<b>Zweites Trimenon N = 17*</b>	<b>Drittes Trimenon N = 23</b>	<b>Postpartum N = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$	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)
$C_{\text{vor Gabe des Arzneimittels}}$ $\mu\text{g/ml}$	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 für $C_{\max}$			
** n = 16 für $C_{\text{vor Gabe des Arzneimittels}}$			

### *Niereninsuffizienz*

Es liegen keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Kaletra bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Da die Ausscheidung von Lopinavir über die Niere zu vernachlässigen ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine verringerte Gesamt-Clearance zu erwarten.

### *Leberinsuffizienz*

In einer Mehrfachdosis-Studie mit Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg, zweimal täglich verabreicht, wurden die pharmakokinetischen Parameter im *Steady State* von Lopinavir von HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung mit denen von HIV-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion verglichen. Ein begrenzter Anstieg der Gesamtkonzentration an Lopinavir um etwa 30 % wurde beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosen bei Nagern und Hunden erwiesen sich Leber, Niere, Schilddrüse, Milz und zirkulierende rote Blutzellen als die wichtigsten Zielorgane. Bei den Leberveränderungen handelte es sich um eine zelluläre Schwellung mit fokaler Degeneration. Diese Veränderungen sind vergleichbar oder weniger ausgeprägt als die bei der klinischen Anwendung am Menschen, obwohl die Dosis bei Tieren um das 6fache über der empfohlenen klinischen Dosierung lag. Eine leichte Degeneration der Nierentubuli war auf Mäuse beschränkt, die mindestens die zweifache Dosierung der empfohlenen Dosis für den Menschen erhielten. Bei Ratten und Hunden zeigte sich keine Veränderung an den Nieren. Bei Ratten führte der verringerte Serumthyroxinwert zu einem Anstieg der TSH-Freisetzung, die wiederum eine follikuläre Zellhypertrophie der Schilddrüse zur Folge hatte. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Prüfsubstanz reversibel und zeigten sich nicht bei Mäusen und Hunden. Bei Ratten wurde eine Anisozytose und Poikilozytose, bei gleichzeitig negativem Coombs-Test, beobachtet; nicht jedoch bei Mäusen und Hunden. Eine Vergrößerung der Milz mit Histiozytose wurde bei Ratten, nicht aber bei anderen Tierarten gefunden. Cholesterinwerte waren erhöht bei Nagern, nicht jedoch bei Hunden; die Triglyceridwerte waren nur bei Mäusen erhöht.

In *in-vitro*-Studien wurden klonierte humane Herz-Kaliumkanäle (HERG) bei der höchsten getesteten Konzentration von Lopinavir/Ritonavir um 30 % gehemmt. Diese Konzentration entspricht einer Lopinavirexposition, die 7fach über den totalen und 15fach über den freien Plasmaspitzenkonzentrationen liegt, die beim Menschen bei der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis erreicht werden. Im Gegensatz dazu zeigten ähnliche Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir an Purkinje-Fasern des Hundeherzens keine Verzögerung der Repolarisierung. Niedrigere Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir verursachten keine signifikante Blockade des (HERG-)Kaliumstroms. Gewebeverteilungsstudien bei Ratten deuten auf keine signifikante kardiale Retention der aktiven Substanz hin; der 72-Stunden-AUC-Wert im Herzen betrug ungefähr 50 % der gemessenen AUC im Plasma. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die kardialen Lopinavirspiegel signifikant höher als die Plasmaspiegel sind.

Bei Hunden wurden auffällige U-Wellen im Elektrokardiogramm beobachtet, die mit verlängertem PR-Intervall und Bradykardie assoziiert waren. Es wird angenommen, dass diese Effekte durch Elektrolytstörungen verursacht wurden.

Die klinische Relevanz dieser präklinischen Daten ist nicht bekannt, jedoch können mögliche kardiale Wirkungen des Arzneimittels beim Menschen nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Über Embryofetotoxizität (Fehlgeburt, verringerte fötale Lebensfähigkeit, verringertes fötales Körpergewicht, höhere Häufigkeit von Skelettveränderungen) und postnatale Entwicklungstoxizität (verringerte Überlebensfähigkeit der Jungen) wurde bei Ratten nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere berichtet. Die systemische Exposition von Lopinavir/Ritonavir bei toxischen Dosen für die Muttertiere und für die Entwicklung war niedriger als die empfohlene therapeutische Exposition am Menschen.

Die Langzeitstudien zur Karzinogenität von Lopinavir/Ritonavir an Mäusen lassen eine nicht genotoxische, mitogene Induktion von Lebertumoren erkennen, die im Allgemeinen als wenig relevant für die Risikoeinschätzung beim Menschen erachtet wird.

Bei Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden keine Tumoren beobachtet. In den bisher durchgeführten *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen, wie Ames-Test, Mäuselymphomtest, Mausmikronukleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Lopinavir/Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Der Tablettenkern enthält:

Copovidon  
Sorbitanlaurat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Natriumstearyl fumarat

#### Filmüberzug:

Polyvinylalkohol  
Titandioxid  
Talkum  
Macrogol 3350 (Polyethylenglycol 3350)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE), verschlossen mit einem Propylendeckel.  
Flasche mit 60 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich



**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/006

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 20. März 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: März 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie im Internet auf der Homepage der europäischen Arzneimittelagentur unter: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Adresse der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

### Kaletra Lösung zum Einnehmen:

Aesica Queenborough Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL, Vereinigtes Königreich  
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Niederlande

### Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten und Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten:

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

### Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten:

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irland

Auf der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf ärztliche Verschreibung.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen für die Einreichung eines regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichtes für dieses Arzneimittel sind nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG in der Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) aufgeführt und nachträglich erfolgte Aktualisierungen werden im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlicht.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**LÖSUNG ZUM EINNEHMEN – FALTSCHACHTEL EINER MEHRSTÜCKPACKUNG MIT 300 ML (5 FLASCHEN ZU JE 60 ML) LÖSUNG ZUM EINNEHMEN – EINSCHLIEßLICH BLUE BOX**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml Lösung zum Einnehmen  
(Lopinavir + Ritonavir)

### **2. WIRKSTOFFE**

Jeder ml enthält: Lopinavir 80 mg und Ritonavir 20 mg (zur Verbesserung der Pharmakokinetik).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält: Alkohol, Maissirup mit hohem Fructoseanteil, Propylenglycol, Glycerol, hydriertes Macrogolglycerolhydroxystearat, Kalium (als Acesulfam-Kalium).

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrstückpackung: 300 ml (5 Flaschen zu je 60 ml) Lösung zum Einnehmen

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Kindersicherer Verschluss

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**Im Kühlschrank aufbewahren**

Lagerung bei Gebrauch: Bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks nicht über 25 °C und maximal 42 Tage (6 Wochen) lagern. Danach den unverbrauchten Inhalt vernichten. Es empfiehlt sich, das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Verpackung zu vermerken.

Vor übermäßiger Hitze schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:



**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS  
LÖSUNG ZUM EINNEHMEN- FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml Lösung zum Einnehmen  
(Lopinavir + Ritonavir)

**2. WIRKSTOFFE**

Jeder ml enthält: Lopinavir 80 mg und Ritonavir 20 mg (zur Verbesserung der Pharmakokinetik).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält: Alkohol (42 Vol.-%, Packungsbeilage beachten), Maissirup mit hohem Fructoseanteil, Propylenglycol, Glycerol, Macroglycerolhydroxystearat, Kalium (als Acesulfam-Kalium).

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 ml Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen  
Wichtige Information - hier öffnen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR  
UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Kindersicherer Verschluss

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**Im Kühlschrank aufbewahren.**

Lagerung bei Gebrauch: Bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks nicht über 25 °C und maximal 42 Tage (6 Wochen) lagern. Danach den unverbrauchten Inhalt vernichten. Es empfiehlt sich, das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Verpackung zu vermerken.

Vor übermäßiger Hitze schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BRRAILLE-SCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

Nicht zutreffend

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**  
**200 mg/50 mg TABLETTEN- Faltschachtel mit 1 Flasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****200 mg/50 mg TABLETTEN- Faltschachtel einer Mehrstückpackung mit 360 (3 Flaschen zu je 120) Filmtabletten – einschließlich Blue Box****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrstückpackung: 360 (3 Flaschen zu je 120) Filmtabletten  
3-Monatspackung

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**200 MG/50 MG TABLETTEN- FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

120 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend



**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
FALTSCHACHTEL EINER MEHRSTÜCKPACKUNG MIT 120 (3 FALTSCHACHTELN ZU  
JE 40 200 MG/50 MG FILMTABLETTEN) – EINSCHLIEBLICH BLUE BOX  
FALTSCHACHTEL DER BLISTERPACKUNG ENTHÄLT 120 200 MG/50 MG  
FILMTABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrstückpackung: 120 (3 Packungen zu je 40) Filmtabletten  
120 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR  
UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/005 – Mehrstückpackung: 120 (3 Packungen zu je 40) Filmtabletten  
EU/1/01/172/008 – Faltschachtel mit 120 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG DER DAZWISCHENLIEGENDEN  
FALTSCHACHEL  
INNEN LIEGENDE FALTSCHACHEL EINER MEHRSTÜCKPACKUNG ZU 120 (3  
PACKUNGEN ZU JE 40  
200 MG/50 MG FILMTABLETTEN) – OHNE BLUE BOX**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

40 Filmtabletten. Teil einer Mehrstückpackung, darf nicht einzeln verkauft werden.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR  
UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

Kaletra 200 mg/50 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**200 MG/50 MG TABLETTEN - BLISTERPACKUNGEN MIT JE 8 FILMTABLETTEN ODER  
BLISTERPACKUNGEN MIT JE 12 FILMTABLETTEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd

**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. ANDERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG  
100 MG/25 MG TABLETTEN – FALTSCHACHTEL MIT 1 FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lopinavir in Kombination mit 25 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR  
UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE  
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON  
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

Kaletra 100 mg/25 mg Tabletten

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**100 MG/25 MG TABLETTEN - FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten  
Lopinavir/Ritonavir

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Lopinavir in Kombination mit 25 mg Ritonavir zur Verbesserung der Pharmakokinetik.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

60 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER NICHT SICHTBAR UND UNERREICHBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

**7. WEITERE WARNHINWEISE; FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**



**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/01/172/006

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATIONEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

Nicht zutreffend

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

Nicht zutreffend

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Packungsbeilage: Information für den Anwender**

### **Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir + Ritonavir)**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Kaletra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Kaletra beachten?
3. Wie ist Kaletra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kaletra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Kaletra und wofür wird es angewendet?**

- Ihr Arzt hat Ihnen Kaletra verschrieben, um Ihre Infektion mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV) zu kontrollieren. Kaletra verlangsamt die Ausbreitung der Infektion in Ihrem Körper.
- Kaletra wird bei Kindern von 2 Jahren oder älter, Jugendlichen und bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV, dem Virus, das AIDS auslöst, infiziert sind.
- Kaletra enthält die Wirkstoffe Lopinavir und Ritonavir. Kaletra ist ein antiretrovirales Arzneimittel. Es gehört zur Gruppe der sogenannten Proteaseinhibitoren.
- Kaletra wird in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln verschrieben. Ihr Arzt wird mit Ihnen darüber sprechen und entscheiden, welche Arzneimittel für Sie am besten geeignet sind.

#### **2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Kaletra beachten?**

##### **Kaletra darf nicht eingenommen werden wenn:**

- Sie allergisch gegen Lopinavir, Ritonavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Kaletra sind (siehe Abschnitt 6);
- Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben.

##### **Kaletra darf nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel eingenommen werden:**

- Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel könnten ohne Verschreibung erhältlich sein);
- oral (durch Einnahme) angewendetes Midazolam, Triazolam (zur Behandlung von Angstzuständen und/oder Schlafstörungen);
- Pimozid (zur Behandlung von Schizophrenie);
- Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen);
- Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen);

- Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin (zur Behandlung von Kopfschmerzen);
- Amiodaron, Dronedaron (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);
- Lovastatin, Simvastatin (um Cholesterin im Blut zu senken);
- Alfuzosin (zur Behandlung von Symptomen einer vergrößerten Prostata bei Männern - benigne Prostatahyperplasie (BPH));
- Fusidinsäure (zur Behandlung von Hautinfektionen, verursacht durch Staphylokokken-Bakterien, wie z. B. Impetigo und infektiöse Dermatitis). Fusidinsäure zur Behandlung von langanhaltenden Infektionen der Knochen und Gelenke darf unter besonderer ärztlicher Kontrolle eingenommen werden (siehe Abschnitt „**Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**“);
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht) falls Sie Nieren und/oder Leberprobleme haben (siehe Abschnitt „**Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**“);
- Avanafil oder Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen);
- Sildenafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie);  
Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen kann unter der besonderen Kontrolle Ihres Arztes eingenommen werden (siehe Abschnitt „**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Kaletra ist erforderlich**“).
- Produkte, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*).

**Lesen Sie bitte zu Ihrer Information unter Abschnitt „Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln“ die Liste bestimmter Arzneimittel, bei denen besondere Vorsicht geboten ist.**

Sollten Sie gegenwärtig eines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach notwendigen Änderungen entweder in der Behandlung Ihrer anderen Erkrankungen oder Ihrer antiretroviralen Behandlung.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kaletra einnehmen.

### **Wichtige Information**

- Kaletra kann eine HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen.
- Patienten, die Kaletra einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere Krankheiten bekommen, die mit HIV oder AIDS im Zusammenhang stehen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Kaletra in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder hatten**

- **Hämophilie** Typ A oder B, da Kaletra das Blutungsrisiko erhöhen kann.
- **Diabetes**, da über erhöhte Blutzuckerwerte bei Patienten, die Kaletra einnehmen, berichtet wurde.
- Vorbestehende **Lebererkrankung**, da Patienten mit dieser Erkrankung, einschließlich chronischer Hepatitis B oder C, ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise tödlichem Ausgang haben.

### **Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten**

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen und eine ausgeprägte Schwäche der Bein- und Armmuskulatur als möglicher Ausdruck erhöhter Milchsäurespiegel.

- Durst, häufiges Wasserlassen, verschwommenes Sehen oder Gewichtsverlust als möglicher Ausdruck erhöhter Blutzuckerspiegel.
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie auffallend erhöhte Triglyceride (Blutfette). Letztere werden als Risikofaktor für die Entwicklung einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse angesehen. Die genannten Symptome können auf diese Erkrankung hinweisen.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme der Arzneimittel zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Falls Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich bis zum Körperstamm ausbreitet, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- **Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen** (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen, da sich bei einigen Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln kann. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems (Verminderung der Aktivität des Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index gehören.
- **Schmerzen**, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur, insbesondere in Kombination mit diesen Arzneimitteln. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend.
- Schwindel, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder abnormer Herzschlag. Kaletra kann Veränderungen in Ihrem Herzrhythmus und der elektrischen Aktivität Ihres Herzens verursachen. Diese Veränderungen können im EKG (Elektrokardiogramm) sichtbar werden.

### **Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.**

- Antibiotika (z. B. Rifabutin, Rifampicin, Clarithromycin);
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (z. B. Afatinib, Certinib, die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin);
- gerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Vorapaxar);
- Arzneimittel gegen Depression (z. B. Trazodon, Bupropion);
- Arzneimittel gegen Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Lamotrigin und Valproat);
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol);
- Arzneimittel gegen Gicht (z. B. Colchicin). Sie dürfen Kaletra nicht zusammen mit Colchicin einnehmen, wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben (siehe auch Abschnitt „**Kaletra darf nicht eingenommen werden**“);
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (Bedaquilin, Delamanid);
- antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Erwachsenen (z. B. Boceprevir, Simeprevir und Telaprevir);
- Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen (z. B. Sildenafil und Tadalafil);
- Fusidinsäure zur Behandlung langanhaltender Infektionen der Knochen und Gelenke (z. B. Osteomyelitis);
- Herzmedikamente einschließlich:
  - Digoxin;
  - Calciumantagonisten (z. B. Felodipin, Nifedipin, Nicardipin);

- Arzneimittel zur Korrektur des Herzrhythmus (z. B. Bepridil, Lidocain (systemisch), Chinidin);
- HIV-CCR5-Antagonist (z. B. Maraviroc);
- HIV-1-Integrase-Hemmer (z. B. Raltegravir);
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Atorvastatin);
- Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen, wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (z. B. Salmeterol);
- Arzneimittel zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie) (z. B. Bosentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil);
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin), Tacrolimus);
- schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Fentanyl);
- Arzneimittel zur Raucherentwöhnung (z. B. Bupropion);
- morphinartig wirkende Substanzen (z. B. Methadon);
- Verhütungsmittel zum Einnehmen oder wenn Sie ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung einsetzen (siehe Abschnitt unten zu **Verhütungsmitteln**);
- Proteaseinhibitoren (z. B. Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir);
- Beruhigungsmittel (z. B. durch Injektion verabreichtes Midazolam);
- Steroide (z. B. Budesonid, Dexamethason, Fluticasonpropionat, Ethinylöstradiol);
- Arzneimittel, die eine Reaktion mit Alkohol auslösen (z. B. Disulfiram).

Zur Information über Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Kaletra einnehmen dürfen, **lesen Sie bitte die Auflistung der Arzneimittel im Abschnitt „Kaletra darf nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel eingenommen werden“.**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Arzneimittel gegen Erektionsstörungen (Avanafil, Vardenafil, Sildenafil, Tadalafil)**

- **Kaletra darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie gleichzeitig Avanafil oder Vardenafil einnehmen.
- Sie dürfen Kaletra nicht zusammen mit Sildenafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie) einnehmen (siehe auch Abschnitt **„Kaletra darf nicht eingenommen werden“**).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Sildenafil oder Tadalafil mit Kaletra besteht das Risiko, dass Nebenwirkungen wie z. B. niedriger Blutdruck, Bewusstlosigkeit, Sehstörungen und eine länger als 4 Stunden anhaltende Peniserektion auftreten können. Sollte die Erektion länger als 4 Stunden anhalten, suchen Sie **sofort** ärztliche Hilfe zur Vermeidung eines dauerhaften Schadens an Ihrem Penis auf. Ihr Arzt kann Ihnen die Symptome erklären.

#### **Verhütungsmittel**

- Wenn Sie ein Verhütungsmittel („die Pille“) einnehmen oder ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, sollten Sie andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen (z. B. Kondom) ergreifen, da Kaletra die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln („die Pille“) und Pflastern zur Verhütung senken kann.
- Kaletra verringert nicht das Risiko der Übertragung von HIV auf andere. Zur Vermeidung der Übertragung der Erkrankung durch sexuellen Kontakt sollten Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (z. B. den Gebrauch eines Kondoms).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Teilen Sie Ihrem Arzt **sofort** mit, wenn Sie schwanger werden möchten, schwanger sind oder sein könnten oder wenn Sie stillen.

- Stillende Mütter sollen Kaletra Lösung nicht einnehmen, außer wenn dies ausdrücklich von Ihrem Arzt angeordnet wurde.
- HIV-infizierten Müttern wird vom Stillen abgeraten, um eine Übertragung der Infektion über die Muttermilch auf das Kind zu vermeiden.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Der Einfluss von Kaletra auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurde nicht gesondert untersucht. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen bzw. keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit) verspüren, die beim Ausüben solcher Tätigkeiten Einfluss auf Ihre Sicherheit haben könnten. Suchen Sie stattdessen Ihren Arzt auf.

Kaletra enthält 42 Vol.-% Alkohol.

### **Wichtige Informationen über einige der sonstigen Bestandteile von Kaletra**

Kaletra enthält 42 Vol.-% Alkohol und 15 % Propylenglycol (Massenvolumen %). Jeder Milliliter der Kaletra Lösung zum Einnehmen enthält 356,3 mg Alkohol und 152,7 mg Propylenglycol. Alkohol und Propylenglycol können eine Gefährdung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Alkoholranke, Epileptiker und Patienten mit Hirnverletzungen oder -erkrankungen sowie für Schwangere und Kinder bedeuten. Sie können die Wirksamkeit anderer Arzneimittel verändern oder verstärken.

Wird das Arzneimittel entsprechend den Dosierungsempfehlungen eingenommen, so enthält jede Dosis bis zu 0,8 g Fructose. Nicht einnehmen bei vererbter Fructose-Unverträglichkeit. Aufgrund der Möglichkeit einer noch unentdeckten Fructose-Unverträglichkeit sollte das Arzneimittel Säuglingen und Kleinkindern nur nach Rücksprache mit einem Arzt verabreicht werden.

Kaletra enthält Glycerol, das in hohen Dosen gesundheitsschädlich ist. Es kann zu Kopfschmerzen, Magenverstimmungen und Durchfall führen.

Kaletra enthält Macrogolglycerolhydroxystearat. Es kann in hohen Dosen zu Übelkeit, Erbrechen, Koliken und schwerem Durchfall führen. Bei vorhandenem Darmverschluss darf Kaletra nicht eingenommen werden.

Kaletra enthält Kalium in Form von Acesulfam-Kalium, das gesundheitsschädlich für Patienten mit einer kaliumarmen Diät sein kann. Ein hoher Kaliumgehalt im Blut kann eine Magenverstimmung und Durchfall verursachen.

Kaletra enthält Natrium in Form von Saccharin-Natrium, Natriumchlorid und Natriumcitrat, welches für Patienten mit natriumarmer Diät gesundheitsschädlich sein kann.

### **3. Wie ist Kaletra einzunehmen?**

Die Einnahme von Kaletra wird für Erwachsene und Kinder über 2 Jahre empfohlen, die mit HIV infiziert sind.

Vorsicht ist geboten bei der Dosierung von Kindern. Die Dosierung sollte bei Kindern mit einem Gewicht unter 40 kg weniger als zweimal täglich 5 ml betragen.

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein.
- Wenn Sie sich über die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## Wie viel Kaletra soll eingenommen werden und wann?

### Anwendung bei Erwachsenen

- In der Regel beträgt die Dosis für Erwachsene zweimal täglich 5 ml der Lösung zum Einnehmen (d. h. alle 12 Stunden) in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV. Ihr Arzt wird Sie über die einzunehmende Menge an Kaletra unterrichten.
- Es ist wichtig, dass Kaletra Lösung zum Einnehmen immer zu einer Mahlzeit eingenommen wird.

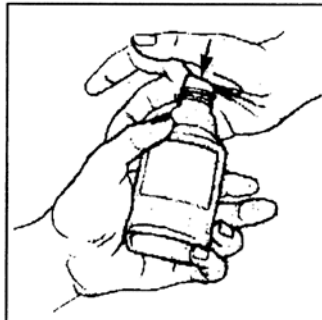
### Anwendung bei Kindern über 2 Jahren

- Ihr Arzt entscheidet anhand der Größe und des Gewichts des Kindes über die richtige Dosierung.
- Es ist wichtig, dass Kaletra Lösung zum Einnehmen immer zu einer Mahlzeit eingenommen wird.

Falls es Ihnen möglich ist, Tabletten zu schlucken, ist Kaletra auch als Filmtablette mit 200 mg Lopinavir und 50 mg Ritonavir sowie als Filmtablette mit 100 mg Lopinavir und 25 mg Ritonavir erhältlich.

### Wie messe ich die richtige Dosis der Lösung ab?

Öffnen Sie den Deckel mit der Kindersicherung, indem Sie ihn mit der Handfläche herunterdrücken und gegen den Uhrzeigersinn bzw. in Pfeilrichtung drehen. Wenden Sie sich an Ihren Apotheker, wenn Sie Schwierigkeiten beim Öffnen der Flasche haben.



Jeder Faltschachtel mit Kaletra Lösung sind 5 Dosierungsspritzen beigelegt. Befragen Sie Ihren Apotheker zur korrekten Handhabung einer Dosierungsspritze.

Nach jeder Einnahme von Kaletra sollten Sie den Stempel aus der Spritze nehmen und schnellstmöglich den Stempel und die Spritze mit Spülmittel und warmem Wasser waschen. Sie können auch beides bis zu ca. 15 Minuten in sauberem Spülwasser einweichen. Danach den Stempel und die Spritze mit sauberem Wasser spülen. Setzen Sie die Spritze wieder zusammen und betätigen Sie diese mehrmals, um das Wasser aus der Spritze zu entfernen. Lassen Sie die Spritze richtig trocknen, bevor Sie diese für die nächste Arzneimitteleinnahme erneut verwenden.

### Wenn Sie eine größere Menge von Kaletra eingenommen haben, als Sie sollten

- Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr als die verordnete Dosis an Kaletra eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.
- Können Sie Ihren Arzt nicht erreichen, wenden Sie sich an ein Krankenhaus.



### **Wenn Sie die Einnahme von Kaletra vergessen haben**

Wenn Sie innerhalb von sechs Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach und nehmen Sie danach Ihre normale Dosis gemäß dem von Ihrem Arzt verordneten Zeitplan ein.

Wenn Sie nach mehr als sechs Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie die nächste Dosierung wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Kaletra unterbrochen haben**

- Unterbrechen oder ändern Sie die tägliche Einnahme von Kaletra nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Kaletra soll auf jeden Fall zweimal täglich eingenommen werden, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten, selbst wenn Sie sich besser fühlen.
- Wenn Sie Kaletra so einnehmen wie verordnet, zögern Sie damit so gut wie möglich hinaus, dass das Virus auf dieses Arzneimittel nicht mehr anspricht (Entwicklung von Resistenzen).
- Wenn Sie Kaletra aufgrund einer Nebenwirkung nicht wie verordnet einnehmen können, teilen Sie dies bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit.
- Achten Sie darauf, dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Kaletra zur Verfügung haben. Denken Sie bei Reisen oder Krankenhausaufenthalten immer daran, genügend Kaletra mitzunehmen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, bis Ihr Arzt Ihnen etwas anderes sagt.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Kaletra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Da es schwierig sein kann, Nebenwirkungen, die durch Kaletra oder durch gleichzeitig eingenommene Arzneimittel oder eine Komplikation der HIV-Infektion verursacht werden, zu unterscheiden.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

**Die folgenden Nebenwirkungen wurden von Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel eingenommen haben.** Sie sollten sofort Ihren Arzt über jede Änderung Ihres Befindens informieren. Wenn sich Ihr Zustand nicht verbessert oder sogar verschlechtert, sollten Sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen

- Durchfall;
- Übelkeit;
- Infektion der oberen Atemwege.

**Häufig:** kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse;
- Erbrechen, vergrößerter Bauch, Schmerzen im Ober- und Unterbauch, Blähungen, Verdauungsstörungen, verminderter Appetit, möglicherweise schmerzhafter Reflux vom Magen in die Speiseröhre;
- Anschwellen oder Entzündung des Magens, Dünn- und Dickdarms;
- erhöhte Cholesterinwerte in Ihrem Blut, erhöhte Triglyceridwerte (Blutfett) in Ihrem Blut, hoher Blutdruck;

- herabgesetzte Fähigkeit des Körpers, Zucker zu verwerten, einschließlich Zuckerkrankheit, Gewichtsverlust;
- geringe Anzahl roter Blutkörperchen, geringe Anzahl weißer Blutkörperchen, die normalerweise Infektionen bekämpfen;
- Hautausschlag, Ekzem, übermäßige Talgproduktion der Haut;
- Schwindel, Angstgefühl, Schlafstörungen;
- Müdigkeit, Kraft- und Energieverlust, Kopfschmerzen, einschließlich Migräne;
- Hämorrhoiden;
- Entzündung der Leber, einschließlich erhöhte Leberenzyme;
- allergische Reaktionen, einschließlich Nesselsucht und Entzündung im Mund;
- Entzündung der unteren Atemwege;
- Vergrößerung der Lymphknoten;
- Impotenz, ungewöhnlich starke oder verlängerte Regelblutung oder Ausbleiben der Regelblutung;
- Muskelstörungen wie Schwäche oder Krämpfe, Schmerzen in den Gelenken, Muskeln oder im Rücken;
- Schädigung des peripheren Nervensystems;
- Nachtschweiß, Juckreiz, Hautausschlag, einschließlich Bläschen auf der Haut, Infektion der Haut, Entzündung der Haut- oder Haarporen, Flüssigkeitsansammlung in Zellen oder Geweben.

### **Informationen über Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen**

Bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, da diese Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein können.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen

- ungewöhnliche Träume;
- Verlust oder Veränderung des Geschmacksinns;
- Haarausfall;
- eine Auffälligkeit in Ihrem Elektrokardiogramm, der sog. atrioventrikuläre Block;
- Plaquebildung im Innern Ihrer Blutgefäße (Arterien), die zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen können;
- Entzündung der Blutgefäße und der Kapillaren (kleine Blutgefäße);
- Entzündung des Gallengangs;
- unkontrolliertes Zittern des Körpers;
- Verstopfung;
- Venenentzündung aufgrund eines Blutgerinnsels;
- trockener Mund;
- Verlust der Darmkontrolle;
- Entzündung im oberen Dünndarmbereich, Wunde oder Geschwür im Verdauungstrakt, Blutung aus dem Verdauungstrakt oder dem Rektum;
- Blut im Urin;
- Fettablagerungen in der Leber, vergrößerte Leber;
- Verlust der Hodenfunktion;
- Wiederaufflammen einer früheren Infektion in Ihrem Körper (Immunrekonstitution);
- verstärkter Appetit;
- ungewöhnlich hohe Bilirubinspiegel (ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen im Blut);
- vermindertes sexuelles Verlangen;
- Entzündung der Nieren;
- Absterben von Knochen durch unzureichende Blutzufuhr;
- entzündliche Stellen oder Geschwürbildung im Mund, Entzündung des Magens und Darms;
- Nierenversagen;
- Zerfall von Muskelfasern, dadurch gelangt Myoglobin, ein Eiweißstoff, in das Blut;
- Geräusch in einem oder beiden Ohren, z. B. Summen, Klingeln oder Pfeifen;
- Zittern;
- abnormales Schließen einer der Herzklappen (Trikuspidalklappe in Ihrem Herzen);
- Drehschwindel;
- Sehstörungen, Augenleiden;

- Gewichtszunahme.

Weitere Nebenwirkungen, die unter Kaletra berichtet wurden: Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut der Augen (Gelbsucht), schwere oder lebensbedrohliche Hautausschläge oder Bläschenbildung der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme). Die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Kaletra aufzubewahren?**

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Kaletra nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### **Wie soll ich Kaletra aufbewahren und wie lange?**

- Im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) aufbewahren.
- Lagerung bei Gebrauch: Bei Lagerung außerhalb des Kühlschranks nicht über 25 °C und maximal 42 Tage (6 Wochen) lagern. Danach den unverbrauchten Inhalt vernichten. Es empfiehlt sich, das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank auf der Verpackung zu vermerken.
- Vor übermäßiger Hitze schützen.
- Kaletra soll in der Originalverpackung aufbewahrt und darf nicht in andere Behältnisse umgefüllt werden.

### **Wie soll ich nicht verwendetes Kaletra entsorgen?**

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Kaletra enthält:**

Die Wirkstoffe sind Lopinavir und Ritonavir.

Jeder ml Kaletra Lösung zum Einnehmen enthält 80 mg Lopinavir und 20 mg Ritonavir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Alkohol, Maissirup mit hohem Fructoseanteil, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, Glycerol, Povidon, Magnasweet-110-Aroma (Mischung aus Ammoniumdihydrogenglycyrrhizinat und Glycerol), Vanillearoma (enthält: p-Hydroxybenzoesäure, p-Hydroxybenzaldehyd, Vanillinsäure, Vanillin, Heliotropin, Ethylvanillin), Macrogolglycerolhydroxystearat, Baumwollzuckeraroma (enthält:

Ethylmaltol, Ethylvanillin, Acetoin, Dihydrocumarin, Propylenglycol), Acesulfam-Kalium, Saccharin-Natrium, Natriumchlorid, Pfefferminzöl, Natriumcitrat, Zitronensäure, Menthol.

### **Wie Kaletra aussieht und Inhalt der Packung**

Kaletra Lösung zum Einnehmen ist in braunen Flaschen zur Mehrfachentnahme zu je 60 ml erhältlich. Kaletra enthält pro ml 80 mg Lopinavir und 20 mg Ritonavir.

Jede Packung enthält 5 Flaschen zu je 60 ml der Lösung zum Einnehmen (300 ml).

### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich

### **Hersteller:**

Aesica Queenborough Ltd, Queenborough, Kent ME11 5EL, Vereinigtes Königreich  
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Niederlande

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### **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 6231011

### **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)102411200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**United Kingdom**

AbbVie Ltd

Tel: +44 (0)1628 561090

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im {MM/JJJJ} überarbeitet.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Packungsbeilage: Information für den Anwender

### Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten Lopinavir/Ritonavir

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Kaletra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Kaletra beachten?
3. Wie ist Kaletra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kaletra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Kaletra und wofür wird es angewendet?**

- Ihr Arzt hat Ihnen Kaletra verschrieben, um Ihre Infektion mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV) zu kontrollieren. Kaletra verlangsamt die Ausbreitung der Infektion in Ihrem Körper.
- Kaletra wird bei Kindern von 2 Jahren oder älter, Jugendlichen und bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV, dem Virus, das AIDS auslöst, infiziert sind.
- Kaletra enthält die Wirkstoffe Lopinavir und Ritonavir. Kaletra ist ein antiretrovirales Arzneimittel. Es gehört zur Gruppe der sogenannten Proteaseinhibitoren.
- Kaletra wird in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln verschrieben. Ihr Arzt wird mit Ihnen darüber sprechen und entscheiden, welche Arzneimittel für Sie am besten geeignet sind.

#### **2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Kaletra beachten?**

**Kaletra darf nicht eingenommen werden wenn:**

- Sie allergisch gegen Lopinavir, Ritonavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Kaletra sind (siehe Abschnitt 6);
- Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben.

**Kaletra darf nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel eingenommen werden:**

- Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel könnten ohne Verschreibung erhältlich sein);
- oral (durch Einnahme) angewendetes Midazolam, Triazolam (zur Behandlung von Angstzuständen und/oder Schlafstörungen);
- Pimozid (zur Behandlung von Schizophrenie);
- Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen);
- Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen);

- Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin (zur Behandlung von Kopfschmerzen);
- Amiodaron, Dronedaron (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);
- Lovastatin, Simvastatin (um Cholesterin im Blut zu senken);
- Alfuzosin (zur Behandlung von Symptomen einer vergrößerten Prostata bei Männern - benigne Prostatahyperplasie (BPH));
- Fusidinsäure (zur Behandlung von Hautinfektionen, verursacht durch Staphylokokken-Bakterien, wie z. B. Impetigo und infektiöse Dermatitis). Fusidinsäure zur Behandlung von langanhaltenden Infektionen der Knochen und Gelenke darf unter besonderer ärztlicher Kontrolle eingenommen werden (siehe Abschnitt „**Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**“);
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht) falls Sie Nieren und/oder Leberprobleme haben (siehe Abschnitt „**Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**“);
- Avanafil oder Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen);
- Sildenafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie);  
Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen kann unter der besonderen Kontrolle Ihres Arztes eingenommen werden (siehe Abschnitt „**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Kaletra ist erforderlich**“);
- Produkte, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*).

**Lesen Sie bitte zu Ihrer Information unter Abschnitt „Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln“ die Liste bestimmter Arzneimittel, bei denen besondere Vorsicht geboten ist.**

Sollten Sie gegenwärtig eines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach notwendigen Änderungen entweder in der Behandlung Ihrer anderen Erkrankungen oder Ihrer antiretroviralen Behandlung.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

### **Wichtige Information**

- Kaletra kann eine HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen.
- Patienten, die Kaletra einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere Krankheiten bekommen, die mit HIV oder AIDS im Zusammenhang stehen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Kaletra in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder hatten**

- **Hämophilie** Typ A oder B, da Kaletra das Blutungsrisiko erhöhen kann.
- **Diabetes**, da über erhöhte Blutzuckerwerte bei Patienten, die Kaletra einnehmen, berichtet wurde.
- Vorbestehende **Lebererkrankung**, da Patienten mit dieser Erkrankung, einschließlich chronischer Hepatitis B oder C, ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise tödlichem Ausgang haben.

### **Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten**

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen und eine ausgeprägte Schwäche der Bein- und Armmuskulatur als möglicher Ausdruck erhöhter Milchsäurespiegel.
- Durst, häufiges Wasserlassen, verschwommenes Sehen oder Gewichtsverlust als möglicher Ausdruck erhöhter Blutzuckerspiegel.

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie auffallend erhöhte Triglyceride (Blutfette). Letztere werden als Risikofaktor für die Entwicklung einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse angesehen. Die genannten Symptome können auf diese Erkrankung hinweisen.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift), nachdem Sie mit der Einnahme der Arzneimittel zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Falls Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich bis zum Körperstamm ausbreitet, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- **Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen** (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen, da sich bei einigen Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln kann. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems (Verminderung der Aktivität des Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index gehören.
- **Schmerzen**, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur, insbesondere in Kombination mit diesen Arzneimitteln. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend.
- Schwindel, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder abnormer Herzschlag. Kaletra kann Veränderungen in Ihrem Herzrhythmus und der elektrischen Aktivität Ihres Herzens verursachen. Diese Veränderungen können im EKG (Elektrokardiogramm) sichtbar werden.

### **Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

#### **Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.**

- Antibiotika (z. B. Rifabutin, Rifampicin, Clarithromycin);
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (z. B. Afatinib, Ceritinib, die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin);
- gerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Vorapaxar);
- Arzneimittel gegen Depression (z. B. Trazodon, Bupropion);
- Arzneimittel gegen Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Lamotrigin und Valproat);
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol);
- Arzneimittel gegen Gicht (z. B. Colchicin). Sie dürfen Kaletra nicht zusammen mit Colchicin einnehmen wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben (siehe auch Abschnitt „**Kaletra darf nicht eingenommen werden**“);
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (Bedaquilin, Delamanid);
- antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Erwachsenen (z. B. Boceprevir, Simeprevir und Telaprevir);
- Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen (z. B. Sildenafil und Tadalafil);
- Fusidinsäure zur Behandlung langanhaltender Infektionen der Knochen und Gelenke (z. B. Osteomyelitis);
- Herzmedikamente, einschließlich:
  - Digoxin;
  - Calciumantagonisten (z. B. Felodipin, Nifedipin, Nicardipin);
  - Arzneimittel zur Korrektur des Herzrhythmus (z. B. Bepridil, Lidocain (systemisch), Chinidin);
- HIV-CCR5-Antagonist (z. B. Maraviroc);



- HIV-1-Integrase-Hemmer (z. B. Raltegravir);
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Atorvastatin);
- Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen, wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (z. B. Salmeterol);
- Arzneimittel zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie) (z. B. Bosentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil);
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin), Tacrolimus);
- schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Fentanyl);
- Arzneimittel zur Raucherentwöhnung (z. B. Bupropion);
- morphinartig wirkende Substanzen (z. B. Methadon);
- nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs, z. B. Efavirenz, Nevirapin);
- Verhütungsmittel zum Einnehmen oder wenn Sie ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung einsetzen (siehe Abschnitt unten zu **Verhütungsmitteln**);
- Proteaseinhibitoren (z. B. Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir);
- Beruhigungsmittel (z. B. durch Injektion verabreichtes Midazolam);
- Steroide (z. B. Budesonid, Dexamethason, Fluticasonpropionat, Ethinylöstradiol).

Zur Information über Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Kaletra einnehmen dürfen, **lesen Sie bitte die Auflistung der Arzneimittel im Abschnitt „Kaletra darf nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel eingenommen werden“.**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Arzneimittel gegen Erektionsstörungen (Avanafil, Vardenafil, Sildenafil, Tadalafil)**

- **Kaletra darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie gleichzeitig Avanafil oder Vardenafil einnehmen.
- Sie dürfen Kaletra nicht zusammen mit Sildenafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie) einnehmen (siehe auch Abschnitt **„Kaletra darf nicht eingenommen werden“**).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Sildenafil oder Tadalafil mit Kaletra besteht das Risiko, dass Nebenwirkungen wie z. B. niedriger Blutdruck, Bewusstlosigkeit, Sehstörungen und eine länger als 4 Stunden anhaltende Peniserektion auftreten können. Sollte die Erektion länger als 4 Stunden anhalten, suchen Sie **sofort** ärztliche Hilfe zur Vermeidung eines dauerhaften Schadens an Ihrem Penis auf. Ihr Arzt kann Ihnen die Symptome erklären.

#### **Verhütungsmittel**

- Wenn Sie ein Verhütungsmittel („die Pille“) einnehmen oder ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, sollten Sie andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen (z. B. Kondom) ergreifen, da Kaletra die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln („die Pille“) und Pflastern zur Verhütung senken kann.
- Kaletra verringert nicht das Risiko der Übertragung von HIV auf andere. Zur Vermeidung der Übertragung der Erkrankung durch sexuellen Kontakt sollten Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (z. B. den Gebrauch eines Kondoms).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Teilen Sie Ihrem Arzt **sofort** mit, wenn Sie schwanger werden möchten, schwanger sind oder sein könnten oder wenn Sie stillen.
- Stillende Mütter sollen Kaletra nicht einnehmen, außer wenn dies ausdrücklich von Ihrem Arzt angeordnet wurde.
- HIV-infizierten Müttern wird vom Stillen abgeraten, um eine Übertragung der Infektion über die Muttermilch auf das Kind zu vermeiden.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Der Einfluss von Kaletra auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurde nicht gesondert untersucht. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen bzw. keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit) verspüren, die beim Ausüben solcher Tätigkeiten Einfluss auf Ihre Sicherheit haben könnten. Suchen Sie stattdessen Ihren Arzt auf.

### **3. Wie ist Kaletra einzunehmen?**

Es ist wichtig, dass Kaletra Tabletten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein.
- Wenn Sie sich über die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wie viel Kaletra soll eingenommen werden und wann?**

#### **Anwendung bei Erwachsenen**

- In der Regel beträgt die Dosis für Erwachsene zweimal täglich 400 mg/100 mg alle 12 Stunden in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV. Erwachsene Patienten, die zuvor noch keine anderen antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben, können Kaletra Tabletten auch einmal täglich in der Dosierung 800 mg/200 mg einnehmen. Ihr Arzt wird Sie über die Anzahl der einzunehmenden Tabletten unterrichten. Wenn vom behandelnden Arzt als angemessen erachtet, können Erwachsene, die zuvor andere antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben, Kaletra Tabletten in der einmal täglichen Dosierung in einer Dosis von 800 mg/200 mg einnehmen.
- Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht zusammen mit Efavirenz, Nevirapin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin eingenommen werden.
- Kaletra Tabletten können zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

#### **Anwendung bei Kindern**

- Bei Kindern entscheidet der Arzt anhand der Größe und des Gewichts des Kindes über die richtige Dosis (Anzahl der Tabletten).
- Kaletra Tabletten können zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Kaletra steht auch als 100 mg/25 mg Filmtabletten sowie, für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Kaletra eingenommen haben, als Sie sollten**

- Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr als die verordnete Dosis an Kaletra eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.
- Können Sie Ihren Arzt nicht erreichen, wenden Sie sich an ein Krankenhaus.

## **Wenn Sie die Einnahme von Kaletra vergessen haben**

### Wenn Sie Kaletra zweimal täglich einnehmen

- Wenn Sie innerhalb von sechs Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach und nehmen Sie danach Ihre normale Dosis gemäß dem von Ihrem Arzt verordneten Zeitplan ein.
- Wenn Sie nach mehr als sechs Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie die nächste Dosierung wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

### Wenn Sie Kaletra einmal täglich einnehmen

- Wenn Sie innerhalb von zwölf Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach und nehmen Sie danach Ihre normale Dosis gemäß dem von Ihrem Arzt verordneten Zeitplan ein.
- Wenn Sie nach mehr als zwölf Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie die nächste Dosierung wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

## **Wenn Sie die Einnahme von Kaletra unterbrochen haben**

- Unterbrechen oder ändern Sie die tägliche Einnahme von Kaletra nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Kaletra soll auf jeden Fall täglich eingenommen werden, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten, selbst wenn Sie sich besser fühlen.
- Wenn Sie Kaletra so einnehmen wie verordnet, zögern Sie damit so gut wie möglich hinaus, dass das Virus auf dieses Arzneimittel nicht mehr anspricht (Entwicklung von Resistenzen).
- Wenn Sie Kaletra aufgrund einer Nebenwirkung nicht wie verordnet einnehmen können, teilen Sie dies bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit.
- Achten Sie darauf, dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Kaletra zur Verfügung haben. Denken Sie bei Reisen oder Krankenhausaufenthalten immer daran, genügend Kaletra mitzunehmen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, bis Ihr Arzt Ihnen etwas anderes sagt.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Kaletra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Da es schwierig sein kann, bei Nebenwirkungen zu unterscheiden, ob sie durch Kaletra oder durch gleichzeitig eingenommene Arzneimittel oder durch eine Komplikation der HIV-Infektion verursacht werden.

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

**Die folgenden Nebenwirkungen wurden von Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel eingenommen haben.** Sie sollten sofort Ihren Arzt über jede Änderung Ihres Befindens informieren. Wenn sich Ihr Zustand nicht verbessert oder sogar verschlechtert, sollten Sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen

- Durchfall;
- Übelkeit;
- Infektion der oberen Atemwege.

**Häufig:** kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse;
- Erbrechen, vergrößerter Bauch, Schmerzen im Ober- und Unterbauch, Blähungen, Verdauungsstörungen, verminderter Appetit, möglicherweise schmerzhafter Reflux vom Magen in die Speiseröhre;
- Anschwellen oder Entzündung des Magens, Dünn- und Dickdarms;
- erhöhte Cholesterinwerte in Ihrem Blut, erhöhte Triglyceridwerte (Blutfett) in Ihrem Blut, hoher Blutdruck;
- herabgesetzte Fähigkeit des Körpers, Zucker zu verwerten, einschließlich Zuckerkrankheit, Gewichtsverlust;
- geringe Anzahl roter Blutkörperchen, geringe Anzahl weißer Blutkörperchen, die normalerweise Infektionen bekämpfen;
- Hautausschlag, Ekzem, übermäßige Talgproduktion der Haut;
- Schwindel, Angstgefühl, Schlafstörungen;
- Müdigkeit, Kraft- und Energieverlust, Kopfschmerzen, einschließlich Migräne;
- Hämorrhoiden;
- Entzündung der Leber, einschließlich erhöhte Leberenzyme;
- allergische Reaktionen, einschließlich Nesselsucht und Entzündung im Mund;
  
- Entzündung der unteren Atemwege;
- Vergrößerung der Lymphknoten;
- Impotenz, ungewöhnlich starke oder verlängerte Regelblutung oder Ausbleiben der Regelblutung;
- Muskelstörungen wie Schwäche oder Krämpfe, Schmerzen in den Gelenken, Muskeln oder im Rücken;
- Schädigung des peripheren Nervensystems;
- Nachtschweiß, Juckreiz, Hautausschlag, einschließlich Bläschen auf der Haut, Infektion der Haut, Entzündung der Haut- oder Haarporen, Flüssigkeitsansammlung in Zellen oder Geweben.

### **Informationen über Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen**

Bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, da diese Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenerkrankung sein können.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen

- ungewöhnliche Träume;
- Verlust oder Veränderung des Geschmacksinns;
- Haarausfall;
- eine Auffälligkeit in Ihrem Elektrokardiogramm, der sog. atrioventrikuläre Block;
- Plaquebildung im Innern Ihrer Blutgefäße (Arterien), die zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen können;
- Entzündung der Blutgefäße und der Kapillaren (kleine Blutgefäße);
- Entzündung des Gallengangs;
- unkontrolliertes Zittern des Körpers;
- Verstopfung;
- Venenentzündung aufgrund eines Blutgerinnsels;
- trockener Mund;
- Verlust der Darmkontrolle;
- Entzündung im oberen Dünndarmbereich, Wunde oder Geschwür im Verdauungstrakt, Blutung aus dem Verdauungstrakt oder dem Rektum;
- Blut im Urin;
- Fettablagerungen in der Leber, vergrößerte Leber;
- Verlust der Hodenfunktion;

- Wiederaufflammen einer früheren Infektion in Ihrem Körper (Immunkonstitution);
- verstärkter Appetit;
- ungewöhnlich hohe Bilirubinspiegel (ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen im Blut);
- vermindertes sexuelles Verlangen;
- Entzündung der Nieren;
- Absterben von Knochen durch unzureichende Blutzufuhr;
- entzündliche Stellen oder Geschwülbildung im Mund, Entzündung des Magens und Darms;
- Nierenversagen;
- Zerfall von Muskelfasern, dadurch gelangt Myoglobin, ein Eiweißstoff, in das Blut;
- Geräusch in einem oder beiden Ohren, z. B. Summen, Klingeln oder Pfeifen;
- Zittern;
- abnormales Schließen einer der Herzklappen (Trikuspidalklappe in Ihrem Herzen);
- Drehschwindel;
- Sehstörungen, Augenleiden;
- Gewichtszunahme.

Weitere Nebenwirkungen, die unter Kaletra berichtet wurden: Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut der Augen (Gelbsucht), schwere oder lebensbedrohliche Hautausschläge oder Bläschenbildung der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme). Die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Kaletra aufzubewahren?**

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Kaletra nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **Wie soll ich nicht verwendetes Kaletra entsorgen?**

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Kaletra enthält**

Die Wirkstoffe sind Lopinavir und Ritonavir.  
Jede Kaletra Tablette enthält 200 mg Lopinavir und 50 mg Ritonavir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

**Tablette**

Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Natriumstearyl fumarat, Sorbitanlaurat.

**Filmüberzug**

Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 400, Hyprolöse, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Macrogol 3350, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O, Polysorbat 80.

**Wie Kaletra aussieht und Inhalt der Packung**

Kaletra Filmtabletten sind gelb, geprägt mit einem [Abbott-Logo] und „KA“.

Kaletra Filmtabletten sind in Packungen zu 120 Tabletten (1 Kunststoffflasche mit 120 Tabletten) und Mehrstückpackungen, die 3 Kunststoffflaschen mit je 120 Tabletten (360 Tabletten) beinhalten, erhältlich. Blistermehrstückpackungen mit 120 Tabletten (1 Packung mit 120 Tabletten oder 3 Packungen zu je 40 Tabletten) sind ebenfalls erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen vermarktet.

**Pharmazeutischer Unternehmer:**

AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich

**Hersteller:**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland  
Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**España**

AbbVieSpain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 910

**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

**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

**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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im {MM/JJJJ} überarbeitet.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## Packungsbeilage: Information für den Anwender

### Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten

Lopinavir/Ritonavir

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie oder Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Kaletra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Kaletra beachten?
3. Wie ist Kaletra einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kaletra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Kaletra und wofür wird es angewendet?**

- Ihr Arzt hat Ihnen Kaletra verschrieben, um Ihre Infektion mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus (HIV) zu kontrollieren. Kaletra verlangsamt die Ausbreitung der Infektion in Ihrem Körper.
- Kaletra wird bei Kindern von 2 Jahren oder älter, Jugendlichen und bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV, dem Virus, das AIDS auslöst, infiziert sind.
- Kaletra enthält die Wirkstoffe Lopinavir und Ritonavir. Kaletra ist ein antiretrovirales Arzneimittel. Es gehört zur Gruppe der sogenannten Proteaseinhibitoren.
- Kaletra wird in Kombination mit anderen antiviralen Arzneimitteln verschrieben. Ihr Arzt wird mit Ihnen darüber sprechen und entscheiden, welche Arzneimittel für Sie am besten geeignet sind.

#### **2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Einnahme von Kaletra beachten?**

**Kaletra darf nicht eingenommen werden wenn:**

- Sie allergisch gegen Lopinavir, Ritonavir oder einen der sonstigen Bestandteile von Kaletra sind (siehe Abschnitt 6);
- Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben.

**Kaletra darf nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel eingenommen werden:**

- Astemizol oder Terfenadin (üblicherweise zur Behandlung allergischer Symptome – diese Arzneimittel könnten ohne Verschreibung erhältlich sein);
- oral (durch Einnahme) angewendetes Midazolam, Triazolam (zur Behandlung von Angstzuständen und/oder Schlafstörungen);
- Pimozid (zur Behandlung von Schizophrenie);
- Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolaren Störungen und schweren Depressionen);
- Cisaprid (zur Behandlung von bestimmten Magenproblemen);



- Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin und Methylergometrin (zur Behandlung von Kopfschmerzen);
- Amiodaron, Dronedaron (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen);
- Lovastatin, Simvastatin (um Cholesterin im Blut zu senken);
- Alfuzosin (zur Behandlung von Symptomen einer vergrößerten Prostata bei Männern - benigne Prostatahyperplasie (BPH));
- Fusidinsäure (zur Behandlung von Hautinfektionen, verursacht durch *Staphylokokken*-Bakterien, wie z. B. Impetigo und infektiöse Dermatitis). Fusidinsäure zur Behandlung von langanhaltenden Infektionen der Knochen und Gelenke darf unter besonderer ärztlicher Kontrolle eingenommen werden (siehe Abschnitt „**Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**“);
- Colchicin (zur Behandlung von Gicht) falls Sie Nieren und/oder Leberprobleme haben (siehe Abschnitt „**Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**“);
- Avanafil oder Vardenafil (zur Behandlung von Erektionsstörungen);
- Sildenafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie);  
Sildenafil zur Behandlung von Erektionsstörungen kann unter der besonderen Kontrolle Ihres Arztes eingenommen werden (siehe Abschnitt „**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Kaletra ist erforderlich**“);
- Produkte, die Johanniskraut enthalten (*Hypericum perforatum*).

**Lesen Sie bitte zu Ihrer Information unter Abschnitt „Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln“ die Liste bestimmter Arzneimittel, bei denen besondere Vorsicht geboten ist.**

Sollten Sie gegenwärtig eines dieser Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt nach notwendigen Änderungen entweder in der Behandlung Ihrer anderen Erkrankungen oder Ihrer antiretroviralen Behandlung.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kaletra einnehmen.

### **Wichtige Information**

- Kaletra kann eine HIV-Infektion oder AIDS nicht heilen.
- Patienten, die Kaletra einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere Krankheiten bekommen, die mit HIV oder AIDS im Zusammenhang stehen. Deshalb ist es wichtig, dass Sie auch während der Einnahme von Kaletra in ärztlicher Behandlung bleiben.
- **Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen**, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie folgende Erkrankungen haben oder hatten**

- **Hämophilie** Typ A oder B, da Kaletra das Blutungsrisiko erhöhen kann.
- **Diabetes**, da über erhöhte Blutzuckerwerte bei Patienten, die Kaletra einnehmen, berichtet wurde.
- Vorbestehende **Lebererkrankung**, da Patienten mit dieser Erkrankung, einschließlich chronischer Hepatitis B oder C, ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise tödlichem Ausgang haben.

### **Bitte teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten**

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Schwierigkeiten beim Atmen und eine ausgeprägte Schwäche der Bein- und Armmuskulatur als möglicher Ausdruck erhöhter Milchsäurespiegel.

- Durst, häufiges Wasserlassen, verschwommenes Sehen oder Gewichtsverlust als möglicher Ausdruck erhöhter Blutzuckerspiegel.
- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen sowie auffallend erhöhte Triglyceride (Blutfette). Letztere werden als Risikofaktor für die Entwicklung einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse angesehen. Die genannten Symptome können auf diese Erkrankung hinweisen.
- Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und opportunistischen Infektionen in der Vorgeschichte können Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen kurz nach Beginn der Anti-HIV-Behandlung auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht, Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Neben opportunistischen Infektionen können auch Autoimmunerkrankungen auftreten (Erkrankungen, die auftreten, wenn das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift) nachdem Sie mit der Einnahme der Arzneimittel zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion begonnen haben. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten. Falls Sie Symptome einer Infektion bemerken oder andere Symptome wie Muskelschwäche, Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich bis zum Körperstamm ausbreitet, Herzklopfen, Zittern oder übermäßige Aktivität, informieren Sie umgehend Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- **Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen** (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen, da sich bei einigen Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln kann. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems (Verminderung der Aktivität des Immunsystems) oder ein höherer Body-Mass-Index gehören.
- **Schmerzen**, Empfindlichkeit und Schwäche der Muskulatur, insbesondere in Kombination mit diesen Arzneimitteln. In seltenen Fällen waren diese Störungen der Muskulatur schwerwiegend.
- Schwindel, Benommenheit, Ohnmachtsanfälle oder abnormer Herzschlag. Kaletra kann Veränderungen in Ihrem Herzrhythmus und der elektrischen Aktivität Ihres Herzens verursachen. Diese Veränderungen können im EKG (Elektrokardiogramm) sichtbar werden.

### **Einnahme von Kaletra zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.**

- Antibiotika (z. B. Rifabutin, Rifampicin, Clarithromycin);
- Arzneimittel gegen Krebserkrankungen (z. B. Afatinib, Certinib, die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin);
- gerinnungshemmende Arzneimittel (z. B. Warfarin, Rivaroxaban, Vorapaxar);
- Arzneimittel gegen Depression (z. B. Trazodon, Bupropion);
- Arzneimittel gegen Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Lamotrigin und Valproat);
- Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol);
- Arzneimittel gegen Gicht (z. B. Colchicin). Sie dürfen Kaletra nicht zusammen mit Colchicin einnehmen, wenn Sie Nieren- und/oder Leberprobleme haben (siehe auch Abschnitt „**Kaletra darf nicht eingenommen werden**“);
- Arzneimittel gegen Tuberkulose (Bedaquilin, Delamanid);
- antivirale Arzneimittel zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion bei Erwachsenen (z. B. Boceprevir, Simeprevir und Telaprevir);
- Arzneimittel zur Behandlung von Erektionsstörungen (z. B. Sildenafil und Tadalafil);
- Fusidinsäure zur Behandlung langanhaltender Infektionen der Knochen und Gelenke (z. B. Osteomyelitis);

- Herzmedikamente, einschließlich:
  - Digoxin;
  - Calciumantagonisten (z. B. Felodipin, Nifedipin, Nicardipin);
  - Arzneimittel zur Korrektur des Herzrhythmus (z. B. Bepridil, Lidocain (systemisch), Chinidin);
- HIV-CCR5-Antagonist (z. B. Maraviroc);
- HIV-1-Integrase-Hemmer (z. B. Raltegravir);
- Arzneimittel zur Senkung des Cholesterinspiegels (z. B. Lovastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Atorvastatin);
- Arzneimittel zur Behandlung von Asthma und anderen Lungenerkrankungen, wie z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (z. B. Salmeterol);
- Arzneimittel zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie) (z. B. Bosentan, Riociguat, Sildenafil, Tadalafil);
- Arzneimittel, die das Immunsystem beeinflussen (z. B. Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin), Tacrolimus);
- schmerzlindernde Arzneimittel (z. B. Fentanyl);
- Arzneimittel zur Raucherentwöhnung (z. B. Bupropion);
- morphinartig wirkende Substanzen (z. B. Methadon);
- nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs, z. B. Efavirenz, Nevirapin);
- Verhütungsmittel zum Einnehmen oder wenn Sie ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung einsetzen (siehe Abschnitt unten zu **Verhütungsmitteln**);
- Proteaseinhibitoren (z. B. Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir);
- Beruhigungsmittel (z. B. durch Injektion verabreichtes Midazolam);
- Steroide (z. B. Budesonid, Dexamethason, Fluticasonpropionat, Ethinylöstradiol).

Zur Information über Arzneimittel, die Sie nicht zusammen mit Kaletra einnehmen dürfen, **lesen Sie bitte die Auflistung der Arzneimittel im Abschnitt „Kaletra darf nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel eingenommen werden“.**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

#### **Arzneimittel gegen Erektionsstörungen (Avanafil, Vardenafil, Sildenafil, Tadalafil)**

- **Kaletra darf nicht eingenommen werden**, wenn Sie gleichzeitig Avanafil oder Vardenafil einnehmen.
- Sie dürfen Kaletra nicht zusammen mit Sildenafil zur Behandlung des pulmonal-arteriellen Bluthochdrucks (hoher Blutdruck in der Lungenarterie) einnehmen (siehe auch Abschnitt **„Kaletra darf nicht eingenommen werden“**).
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Sildenafil oder Tadalafil mit Kaletra besteht das Risiko, dass Nebenwirkungen wie z. B. niedriger Blutdruck, Bewusstlosigkeit, Sehstörungen und eine länger als 4 Stunden anhaltende Peniserektion auftreten können. Sollte die Erektion länger als 4 Stunden anhalten, suchen Sie **sofort** ärztliche Hilfe zur Vermeidung eines dauerhaften Schadens an Ihrem Penis auf. Ihr Arzt kann Ihnen die Symptome erklären.

#### **Verhütungsmittel**

- Wenn Sie ein Verhütungsmittel („die Pille“) einnehmen oder ein Pflaster zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, sollten Sie andere oder zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen (z. B. Kondom) ergreifen, da Kaletra die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln („die Pille“) und Pflastern zur Verhütung senken kann.
- Kaletra verringert nicht das Risiko der Übertragung von HIV auf andere. Zur Vermeidung der Übertragung der Erkrankung durch sexuellen Kontakt sollten Sie geeignete Vorsichtsmaßnahmen ergreifen (z. B. den Gebrauch eines Kondoms).

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

- Teilen Sie Ihrem Arzt **sofort** mit, wenn Sie schwanger werden möchten, schwanger sind oder sein könnten oder wenn Sie stillen.
- Stillende Mütter sollen Kaletra nicht einnehmen, außer wenn dies ausdrücklich von Ihrem Arzt angeordnet wurde.
- HIV-infizierten Müttern wird vom Stillen abgeraten, um eine Übertragung der Infektion über die Muttermilch auf das Kind zu vermeiden.

## **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Der Einfluss von Kaletra auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurde nicht gesondert untersucht. Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen bzw. keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit) verspüren, die beim Ausüben solcher Tätigkeiten Einfluss auf Ihre Sicherheit haben könnten. Suchen Sie stattdessen Ihren Arzt auf.

## **3. Wie ist Kaletra einzunehmen?**

Es ist wichtig, dass Kaletra Tabletten als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.
--

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes ein.
- Wenn Sie sich über die Einnahme Ihres Arzneimittels nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

## **Wie viel Kaletra soll eingenommen werden und wann?**

### **Anwendung bei Erwachsenen**

- In der Regel beträgt die Dosis für Erwachsene zweimal täglich 400 mg/100 mg alle 12 Stunden in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV. Erwachsene Patienten, die zuvor noch keine anderen antiretroviralen Arzneimittel eingenommen haben, können Kaletra Tabletten auch einmal täglich in der Dosierung 800 mg/200 mg einnehmen. Ihr Arzt wird Sie über die Anzahl der einzunehmenden Tabletten unterrichten. Wenn vom behandelnden Arzt als angemessen erachtet, können Erwachsene, die zuvor andere antiretrovirale Arzneimittel eingenommen haben, Kaletra Tabletten in der einmal täglichen Dosierung in einer Dosis von 800 mg/200 mg einnehmen.
- Kaletra darf in der einmal täglichen Dosierung nicht zusammen mit Efavirenz, Nevirapin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin eingenommen werden.
- Kaletra Tabletten können zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

### **Anwendung bei Kindern über 2 Jahren**

- Bei Kindern entscheidet der Arzt anhand der Größe und des Gewichts des Kindes über die richtige Dosis (Anzahl der Tabletten).
- Kaletra Tabletten können zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Kaletra steht auch als 200 mg/50 mg Filmtabletten sowie, für Patienten, die keine Tabletten schlucken können, als Lösung zum Einnehmen zur Verfügung.

## **Wenn Sie eine größere Menge von Kaletra eingenommen haben, als Sie sollten**

- Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr als die verordnete Dosis an Kaletra eingenommen haben, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt.
- Können Sie Ihren Arzt nicht erreichen, wenden Sie sich an ein Krankenhaus.

### **Wenn Sie die Einnahme von Kaletra vergessen haben**

#### Wenn Sie Kaletra zweimal täglich einnehmen

- Wenn Sie innerhalb von sechs Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach und nehmen Sie danach Ihre normale Dosis gemäß dem von Ihrem Arzt verordneten Zeitplan ein.
- Wenn Sie nach mehr als sechs Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie die nächste Dosierung wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

#### Wenn Sie Kaletra einmal täglich einnehmen

- Wenn Sie innerhalb von zwölf Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, holen Sie diese so schnell wie möglich nach und nehmen Sie danach Ihre normale Dosis gemäß dem von Ihrem Arzt verordneten Zeitplan ein.
- Wenn Sie nach mehr als zwölf Stunden Ihres normalen Dosierungszeitplans feststellen, dass Sie die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis nicht ein. Nehmen Sie die nächste Dosierung wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

### **Wenn Sie die Einnahme von Kaletra unterbrochen haben**

- Unterbrechen oder ändern Sie die tägliche Einnahme von Kaletra nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt.
- Kaletra soll auf jeden Fall täglich eingenommen werden, um Ihre HIV-Infektion unter Kontrolle zu halten, selbst wenn Sie sich besser fühlen.
- Wenn Sie Kaletra so einnehmen wie verordnet, zögern Sie damit so gut wie möglich hinaus, dass das Virus auf dieses Arzneimittel nicht mehr anspricht (Entwicklung von Resistenzen).
- Wenn Sie Kaletra aufgrund einer Nebenwirkung nicht wie verordnet einnehmen können, teilen Sie dies bitte unverzüglich Ihrem Arzt mit.
- Achten Sie darauf, dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Kaletra zur Verfügung haben. Denken Sie bei Reisen oder Krankenhausaufenthalten immer daran, genügend Kaletra mitzunehmen.
- Nehmen Sie dieses Arzneimittel so lange ein, bis Ihr Arzt Ihnen etwas anderes sagt.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann Kaletra Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Da es schwierig sein kann, Nebenwirkungen zu unterscheiden, ob sie durch Kaletra oder durch gleichzeitig eingenommene Arzneimittel oder durch eine Komplikation der HIV-Infektion verursacht werden

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

**Die folgenden Nebenwirkungen wurden von Patienten berichtet, die dieses Arzneimittel eingenommen haben.** Sie sollten Ihren Arzt sofort über jede Änderung Ihres Befindens informieren. Wenn sich Ihr Zustand nicht verbessert oder sogar verschlechtert, sollten Sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen.

**Sehr häufig:** kann mehr als 1 Person von 10 Personen betreffen

- Durchfall;
- Übelkeit;
- Infektion der oberen Atemwege.

**Häufig:** kann bis zu 1 Person von 10 Personen betreffen

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse;
- Erbrechen, vergrößerter Bauch, Schmerzen im Ober- und Unterbauch, Blähungen, Verdauungsstörungen, verminderter Appetit, möglicherweise schmerzhafter Reflux vom Magen in die Speiseröhre;
- Anschwellen oder Entzündung des Magens, Dünn- und Dickdarms;
- erhöhte Cholesterinwerte in Ihrem Blut, erhöhte Triglyceridwerte (Blutfett) in Ihrem Blut, hoher Blutdruck;
- herabgesetzte Fähigkeit des Körpers, Zucker zu verwerten, einschließlich Zuckerkrankheit, Gewichtsverlust;
- geringe Anzahl roter Blutkörperchen, geringe Anzahl weißer Blutkörperchen, die normalerweise Infektionen bekämpfen;
- Hautausschlag, Ekzem, übermäßige Talgproduktion der Haut;
- Schwindel, Angstgefühl, Schlafstörungen;
- Müdigkeit, Kraft- und Energieverlust, Kopfschmerzen, einschließlich Migräne;
- Hämorrhoiden;
- Entzündung der Leber, einschließlich erhöhte Leberenzyme;
- allergische Reaktionen, einschließlich Nesselsucht und Entzündung im Mund;
- Entzündung der unteren Atemwege;
- Vergrößerung der Lymphknoten;
- Impotenz, ungewöhnlich starke oder verlängerte Regelblutung oder Ausbleiben der Regelblutung;
- Muskelstörungen wie Schwäche oder Krämpfe, Schmerzen in den Gelenken, Muskeln oder im Rücken;
- Schädigung des peripheren Nervensystems;
- Nachtschweiß, Juckreiz, Hautausschlag, einschließlich Bläschen auf der Haut, Infektion der Haut, Entzündung der Haut- oder Haarporen, Flüssigkeitsansammlung in Zellen oder Geweben.

### **Informationen über Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen**

Bei Auftreten von Übelkeit, Erbrechen oder Bauchschmerzen sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, da diese Anzeichen für eine Bauchspeicheldrüsenentzündung sein können.

**Gelegentlich:** kann bis zu 1 Person von 100 Personen betreffen

- ungewöhnliche Träume;
- Verlust oder Veränderung des Geschmacksinns;
- Haarausfall;
- eine Auffälligkeit in Ihrem Elektrokardiogramm, der sog. atrioventrikuläre Block;
- Plaquebildung im Innern Ihrer Blutgefäße (Arterien), die zu Herzinfarkt und Schlaganfall führen können;
- Entzündung der Blutgefäße und der Kapillaren (kleine Blutgefäße);
- Entzündung des Gallengangs;
- unkontrolliertes Zittern des Körpers;
- Verstopfung;
- Venenentzündung aufgrund eines Blutgerinnsels;
- trockener Mund;
- Verlust der Darmkontrolle;

- Entzündung im oberen Dünndarmbereich, Wunde oder Geschwür im Verdauungstrakt, Blutung aus dem Verdauungstrakt oder dem Rektum;
- Blut im Urin;
- Fettablagerungen in der Leber, vergrößerte Leber;
- Verlust der Hodenfunktion;
- Wiederaufflammen einer früheren Infektion in Ihrem Körper (Immunrekonstitution);
- verstärkter Appetit;
- ungewöhnlich hohe Bilirubinspiegel (ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen im Blut);
- vermindertes sexuelles Verlangen;
- Entzündung der Nieren;
- Absterben von Knochen durch unzureichende Blutzufuhr;
- entzündliche Stellen oder Geschwürbildung im Mund, Entzündung des Magens und Darms;
- Nierenversagen;
- Zerfall von Muskelfasern, dadurch gelangt Myoglobin, ein Eiweißstoff, in das Blut;
- Geräusch in einem oder beiden Ohren, z. B. Summen, Klingeln oder Pfeifen;
- Zittern;
- abnormales Schließen einer der Herzklappen (Trikuspidalklappe in Ihrem Herzen);
- Drehschwindel;
- Sehstörungen, Augenleiden;
- Gewichtszunahme.

Weitere Nebenwirkungen, die unter Kaletra berichtet wurden: Gelbfärbung der Haut oder der Lederhaut der Augen (Gelbsucht), schwere oder lebensbedrohliche Hautausschläge oder Bläschenbildung der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme). Die Häufigkeit des Auftretens dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das [in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Kaletra aufzubewahren?**

- Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.
- Sie dürfen Kaletra nach dem auf der Packung angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.
- Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **Wie soll ich nicht verwendetes Kaletra entsorgen?**

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Kaletra enthält**

Die Wirkstoffe sind Lopinavir und Ritonavir.

Jede Kaletra Tablette enthält 100 mg Lopinavir und 25 mg Ritonavir.

Die sonstigen Bestandteile sind:

**Tablette**

Hochdisperses Siliciumdioxid, Copovidon, Natriumstearylformurat, Sorbitanlaurat.

**Filmüberzug**

Polyvinylalkohol, Talkum, Titandioxid, Macrogol 3350 (Polyethylenglycol 3350), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O.

**Wie Kaletra aussieht und Inhalt der Packung:**

Kaletra Filmtabletten sind blassgelb, geprägt mit einem [Abbott-Logo] und „KC“.

Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten sind in Kunststoffflaschen zu 60 Tabletten erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer:**

AbbVie Ltd, Maidenhead, SL6 4UB, Vereinigtes Königreich

**Hersteller:**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 910

**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

**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

**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

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt im {MM/JJJJ} überarbeitet.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.