# 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).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Leicht gelbe bis orangefarbene 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 im Alter von 14 Tagen und älter 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 und Art 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 im Alter von 14 Tagen und älter*
Für Kinder wird die orale Lösung als Darreichungsform zum Einnehmen empfohlen, um eine möglichst genaue Dosierung basierend auf der Körperoberfläche oder dem Körpergewicht zu gewährleisten. Wird es jedoch bei Kindern mit einem Gewicht unter 40 kg oder mit einer Körperoberfläche zwischen 0,5 und 1,4 $m^2$, die in der Lage sind, Tabletten zu schlucken, als erforderlich angesehen auf eine feste orale Darreichungsform 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 $m^2$ angewendet werden. Kaletra Tabletten werden oral 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 Gesamtmenge an Alkohol und Propylenglykol aus allen Arzneimitteln, einschließlich Kaletra Lösung zum Einnehmen, die Säuglingen verabreicht werden soll, muss berücksichtigt werden, um eine Toxizität aus diesen sonstigen Bestandteilen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

*Dosisempfehlung für Kinder im Alter von 14 Tagen bis einschließlich 6 Monaten*

| Richtlinie zur Dosierung bei Kindern von 2 Wochen bis 6 Monaten | | |
|---|---|---|
| **Basierend auf dem Körpergewicht (mg/kg)** | **Basierend auf der Körperoberfläche (mg/$m^2$)*** | **Häufigkeit** |
| 16/4 mg/kg (entspricht 0,2 ml/kg) | 300/75 mg/$m^2$ (entspricht 3,75 ml/$m^2$) | Zweimal täglich mit einer Mahlzeit |

* Die Körperoberfläche (KO) lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:
KO ($m^2$) = √ (Größe (cm) X Gewicht (kg) / 3 600)

Eine Anwendung von Kaletra in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin bei Kindern unter 6 Monaten wird nicht empfohlen.

*Dosisempfehlung für Kinder und Jugendliche im Alter von mehr als 6 Monaten bis 18 Jahren*

Ohne gleichzeitige Anwendung von Efavirenz oder Nevirapin

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

| Richtlinie zur Dosierung bei Kindern basierend auf dem Körpergewicht*<br>> 6 Monate bis 18 Jahre | | |
|---|---|---|
| Körpergewicht (kg) | 2 x tägliche Dosis der Lösung (Dosis in mg/kg) | Volumen der Lösung zum Einnehmen, zweimal täglich mit einer Mahlzeit (80 mg Lopinavir/20 mg Ritonavir pro ml)** |
| **7 bis < 15 kg**<br>7 bis 10 kg<br>> 10 bis < 15 kg | 12/3 mg/kg | 1,25 ml<br>1,75 ml |
| **≥ 15 bis 40 kg**<br>15 bis 20 kg<br>> 20 bis 25 kg<br>> 25 bis 30 kg<br>> 30 bis 35 kg<br>> 35 bis 40 kg | 10/2,5 mg/kg | 2,25 ml<br>2,75 ml<br>3,50 ml<br>4,00 ml<br>4,75 ml |
| **≥ 40 kg** | Siehe Dosierungsempfehlung für Erwachsene | |

***** Die gewichtsbasierten Dosisempfehlungen basieren auf einer limitierten Datenlage.
** Das angegebene Volumen (ml) der Lösung zum Einnehmen stellt die durchschnittliche Dosis für den Gewichtsbereich dar.

| Richtlinie zur Dosierung bei Kindern für die Dosierung 230/57,5 mg/m$^2$<br>> 6 Monate bis < 18 Jahre | |
|---|---|
| Körperoberfläche* (m$^2$) | Dosis 2 x täglich (Dosis in mg) |
| 0,25 | 0,7 ml (57,5/14,4 mg) |
| 0,40 | 1,2 ml (96/24 mg) |
| 0,50 | 1,4 ml (115/28,8 mg) |
| 0,75 | 2,2 ml (172,5/43,1 mg) |
| 0,80 | 2,3 ml (184/46 mg) |
| 1,00 | 2,9 ml (230/57,5 mg) |
| 1,25 | 3,6 ml (287,5/71,9 mg) |
| 1,30 | 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$^2$) = √ (Größe (cm) X Gewicht (kg) / 3 600)

Begleittherapie: Efavirenz oder Nevirapin

Die Dosierung von 230/57,5 mg/m$^2$ kann bei einigen Kindern unzureichend sein, wenn sie zusammen mit Nevirapin oder Efavirenz verabreicht wird. Bei diesen Patienten ist eine Erhöhung der Kaletra-Dosis auf 300/75 mg/m$^2$ erforderlich. Die empfohlene Dosis von 533/133 mg oder 6,5 ml zweimal täglich darf nicht überschritten werden.

*Kinder unter 14 Tagen und Frühgeborene*
Kaletra Lösung zum Einnehmen sollte nicht an Neugeborene verabreicht werden, bevor ein postmenstruelles Alter (erster Tag der letzten Menstruation der Mutter vor der Geburt plus die nach der Geburt verstrichene Zeit) von 42 Wochen und ein postnatales Alter von mindestens 14 Tagen erreicht wurde (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). Die Dosis sollte mit Hilfe einer kalibrierten oralen 2 ml- oder 5 ml-Dosierspritze verabreicht werden, die am besten der verschriebenen Dosis entspricht.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz.

Kaletra enthält Lopinavir und Ritonavir, beide sind Hemmer des P450-Isoenzyms 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 |
|---|---|---|
| Erhöhte Spiegel der Begleitmedikation | | |
| Alpha$_1$-Adrenozeptor-Antagonist | Alfuzosin | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). |
| Antianginöse Arzneimittel | Ranolazin | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5). |
| Antiarrhythmika | Amiodaron,<br>Dronedaron | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron und Dronedaron. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen erhöht (siehe Abschnitt 4.5). |
| Antibiotika | Fusidinsäure | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). |
| Arzneimittel gegen Krebserkrankungen | Neratinib<br><br><br><br>Venetoclax | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Neratinib. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).<br>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Bei der Dosisinitiierung und während der Dosis-Titrationsphase erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms (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 (siehe Abschnitt 4.5). |
| Antipsychotika/<br>Neuroleptika | Lurasidon<br><br><br><br>Pimozid<br><br><br><br>Quetiapin | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lurasidon. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).<br>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Anomalien oder anderer schwerer Nebenwirkungen erhöht (siehe Abschnitt 4.5).<br>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 (siehe Abschnitt 4.5). |
| GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka | Cisaprid | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht (siehe Abschnitt 4.5). |
| Direkt gegen Hepatitis C wirkende antivirale Arzneimittel | Elbasvir/Grazoprevir | Erhöhtes Risiko eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) (siehe Abschnitt 4.5). |
| Lipidmodifizierende Arzneimittel<br>HMG-CoA-Reduktasehemmer | Lovastatin, Simvastatin | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko für |

| | | |
|---|---|---|
| | | Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5). |
| Inhibitor des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (MTP) | Lomitapid | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5). |
| Phosphodiesterase(PDE5)-Hemmer | Avanafil | Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 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 Abschnitte 4.4 und 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 (*Hypericum perforatum*) 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 14 Tagen, 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 Hämophilie-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. Hämophilie-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 und Autoimmunhepatitis) 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 Blutglukosewerte 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 Blutglukosewerte 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-Isoenzyms 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);
- 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 und Triamcinolon, 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*

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 Verstoffwechselung von Propylenglycol (z. B. Patienten asiatischer Herkunft) erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Kaletra kann keine Heilung der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. 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).

Basierend auf den Befunden einer pädiatrischen Studie ($AUC_{12}$ war etwa 35 % niedriger und $C_{min}$ 75 % niedriger als bei Erwachsenen) könnten junge Kinder von 14 Tagen bis 3 Monaten eine suboptimale Exposition mit einem potenziellen Risiko einer unzureichenden virologischen Suppression und Entstehung einer Resistenz haben (siehe Abschnitt 5.2).

Da Kaletra Lösung zum Einnehmen Alkohol enthält, wird die Verwendung von Polyurethan-Ernährungssonden wegen potenzieller Inkompatibilität nicht empfohlen.

*Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei".

## 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 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.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet. Diese Liste ist nicht als abschließend oder umfassend anzusehen. Es sollten die jeweiligen Fachinformationen zu Rate gezogen werden.

*Tabelle zu Wechselwirkungen*

Wechselwirkungen zwischen Kaletra und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in nachfolgender 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).

| **Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel In Arzneimittelklassen aufgeteilt** | **Wirkung auf die Arzneimittelspiegel Veränderung des geometrischen Mittels in % von AUC, $C_{max}$, $C_{min}$ Wirkmechanismus der Wechselwirkung** | **Klinische Empfehlung bei gleichzeitiger Einnahme von Kaletra** |
|---|---|---|
| *Antiretrovirale Arzneimittel* | | |
| *Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)* | | |
| Lamivudin | Lopinavir: ↔ | Keine Dosisanpassung notwendig. |
| Abacavir, Zidovudin | Abacavir, Zidovudin: Konzentrationen können abnehmen aufgrund der erhöhten Glucuronidierung durch Lopinavir/Ritonavir. | Die klinische Bedeutung der verminderten Abacavir- und Zidovudin-Konzentrationen ist nicht bekannt. |

| | | |
|---|---|---|
| Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF), 300 mg QD (entsprechend 245 mg Tenofovirdisoproxil) | Tenofovir:<br>AUC: ↑ 32 %<br>$C_{max}$: ↔<br>$C_{min}$: ↑ 51 %<br>Lopinavir: ↔ | Keine Dosisanpassung notwendig.<br>Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenerkrankungen, verstärken. |
| *Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)* | | |
| Efavirenz, 600 mg QD | Lopinavir:<br>AUC: ↓ 20 %<br>$C_{max}$: ↓ 13 %<br>$C_{min}$: ↓ 42 % | Siehe Abschnitt 4.2 für die Dosierung von Kaletra oder erwägen Sie alternative Therapiemöglichkeiten. |
| Nevirapin, 200 mg BID | Lopinavir:<br>AUC: ↓ 27 %<br>$C_{max}$: ↓ 19 %<br>$C_{min}$: ↓ 51 % | Siehe Abschnitt 4.2 für die Dosierung von Kaletra oder erwägen Sie alternative Therapiemöglichkeiten. |
| Etravirin<br>(Lopinavir/Ritonavir-Tabletten 400/100 mg BID) | Etravirin:<br>AUC: ↓ 35 %<br>$C_{min}$: ↓ 45 %<br>$C_{max}$: ↓ 30 %<br>Lopinavir:<br>AUC: ↔<br>$C_{min}$: ↓ 20 %<br>$C_{max}$: ↔ | Keine Dosisanpassung notwendig. |
| Rilpivirin<br>(Lopinavir/Ritonavir-Tabletten 400/100 mg BID) | Rilpivirin:<br>AUC: ↑ 52 %<br>$C_{min}$: ↑ 74 %<br>$C_{max}$: ↑ 29 %<br>Lopinavir:<br>AUC: ↔<br>$C_{min}$: ↓ 11 %<br>$C_{max}$: ↔<br>(Hemmung der CYP3A-Enzyme) | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Rilpivirin verursacht einen Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. |
| *HIV CCR5-Antagonist* | | |
| Maraviroc | Maraviroc:<br>AUC: ↑ 295 %<br>$C_{max}$: ↑ 97 %<br>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. |
| *Integrase-Inhibitor* | | |
| Raltegravir | Raltegravir:<br>AUC: ↔<br>$C_{max}$: ↔<br>$C_{12}$: ↓ 30 %<br>Lopinavir: ↔ | Keine Dosisanpassung notwendig. |
| *Gleichzeitige Anwendung mit anderen HIV-Proteasehemmern (PIs)*<br>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)<br>oder<br>Fosamprenavir (1 400 mg BID) (Lopinavir/Ritonavir 533/133 mg BID) | Fosamprenavir:<br>Amprenavir-Konzentrationen sind signifikant erniedrigt. | Die gleichzeitige Einnahme erhöhter Dosen von Fosamprenavir (1 400 mg BID) zusammen mit Kaletra Lösung zum Einnehmen (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.<br>Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen. |
| Tipranavir/Ritonavir (500/100 mg BID) | Lopinavir:<br>AUC: ↓ 55 %<br>$C_{min}$: ↓ 70 %<br>$C_{max}$: ↓ 47 % | Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen. |

| | | |
|---|---|---|
| *Säurereduzierende Arzneimittel* | | |
| Omeprazol (40 mg QD) | Omeprazol: ↔<br>Lopinavir: ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Ranitidin (150 mg, einfache Dosis) | Ranitidin: ↔ | Keine Dosisanpassung erforderlich. |
| *Alpha$_1$-Adrenozeptor-Antagonist* | | |
| Alfuzosin | Alfuzosin:<br>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. |
| *Analgetika* | | |
| Fentanyl | Fentanyl:<br>Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung) aufgrund höherer Plasmakonzentrationen durch CYP3A4-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Bei gleichzeitiger Anwendung von Fentanyl zusammen mit Kaletra wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen (besonders Atemdepression, aber auch Sedierung) empfohlen. |
| *Antianginöse Arzneimittel* | | |
| Ranolazin | Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Ranolazin-Konzentrationen erwartet. | Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Ranolazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| *Antiarrhythmika* | | |
| Amiodaron,<br>Dronedaron | Amiodaron, Dronedaron:<br>Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | 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:<br>Plasmakonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund einer Hemmung des P-Glycoproteins durch Lopinavir/Ritonavir. 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.<br>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.<br>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. |
| Bepridil, systemisches Lidocain und Chinidin | Bepridil, systemisches Lidocain und Chinidin:<br>Konzentrationen sind möglicherweise erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir. | Vorsicht ist geboten und, wenn möglich, wird eine Überwachung der therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen empfohlen. |
| *Antibiotika* | | |
| Clarithromycin | Clarithromycin:<br>Ein moderater Anstieg der Clarithromycin-AUC ist zu erwarten aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Für Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen (CrCL < 30 ml/min) sollte eine Dosisanpassung von Clarithromycin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).<br>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Clarithromycin mit Kaletra bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion. |

| | | |
|---|---|---|
| *Arzneimittel gegen Krebserkrankungen und Kinaseinhibitoren* | | |
| Abemaciclib | Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. | Die gleichzeitige Anwendung von Abemaciclib und Kaletra sollte vermieden werden. Sollte diese gleichzeitige Anwendung als unvermeidlich eingestuft werden, sollte die Fachinformation von Abemaciclib für Empfehlungen zur Dosisanpassung herangezogen werden. Patienten sind auf Abemaciclib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen. |
| Apalutamid | Apalutamid ist ein mäßiger bis starker CYP3A4-Induktor. Dies kann zu einer verringerten Lopinavir/Ritonavir-Exposition führen.<br>Die Serumkonzentrationen von Apalutamid sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. | Eine verminderte Kaletra-Exposition kann zu einem möglichen Verlust des virologischen Ansprechens führen.<br>Darüber hinaus kann die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid und Kaletra zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen, einschließlich eines Krampfanfalls aufgrund höherer Apalutamidspiegel. Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Apalutamid wird nicht empfohlen. |
| Afatinib<br>(Ritonavir 200 mg zweimal täglich) | Afatinib;<br>AUC: ↑<br>$C_{max}$: ↑<br>Das Ausmaß des Anstiegs hängt vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme ab.<br>Aufgrund des BCRP (Brustkrebs-Resistenzproteins/ABCG2) und der akuten P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | 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 Lopinavir/Ritonavir 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:<br>Risiko der Zunahme von Nebenwirkungen aufgrund höherer Serumkonzentrationen wegen CYP3A4-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen. |
| Encorafenib | Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. | Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Kaletra kann die Exposition gegenüber Encorafenib erhöhen und möglicherweise das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, wie der Verlängerung des QT-Intervalls, erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib und Kaletra sollte vermieden werden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und Kaletra muss angewendet werden, müssen die Patienten sorgfältig auf ihre Sicherheit hin überwacht werden. |

| | | |
|---|---|---|
| Fostamatinib | Erhöhung der Exposition gegenüber Fostamatinib-Metaboliten R406. | Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit Kaletra kann die Exposition des Fostamatinib-Metaboliten R406 erhöhen, was zu dosisabhängigen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, Neutropenie, Hypertonie oder Diarrhö führt. Bei Auftreten solcher Nebenwirkungen sind die Empfehlungen zur Dosisreduktion in der Fachinformation von Fostamatinib zu beachten. |
| Ibrutinib | Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration kommen. | Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Kaletra kann die Konzentration von Ibrutinib erhöhen, was wiederum ein erhöhtes Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, zur Folge haben kann. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Kaletra ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und muss Kaletra angewendet werden, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen. |
| Neratinib | Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Ritonavir erhöht. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Neratinib ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Reaktionen einschließlich einer Hepatotoxizität erhöht ist. |
| Venetoclax | Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. Dadurch kann bei Dosisinitiierung und während der Dosis-Titrationsphase das Risiko eines Tumorlysesyndroms erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax).<br>Bei Patienten, die die Anlaufphase abgeschlossen haben und die auf eine feste Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax). Die Patienten sind auf Venetoclax-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen. |
| *Antikoagulantien* | | |
| Warfarin | Warfarin:<br>Konzentrationen sind möglicherweise beeinflusst bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir aufgrund der CYP2C9-Induktion. | Eine Überwachung der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen. |
| Rivaroxaban<br>(Ritonavir 600 mg zweimal täglich) | Rivaroxaban:<br>AUC: ↑ 153 %<br>$C_{max}$: ↑ 55 %<br>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). |

| | | |
|---|---|---|
| Dabigatranetexilat,<br>Edoxaban | Dabigatranetexilat,<br>Edoxaban:<br>Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. | Eine klinische Überwachung und/oder Dosisreduzierung der direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) sollte in Erwägung gezogen werden, wenn ein DOAC, einschließlich Dabigatranetexilat und<br>Edoxaban, das durch P-gp transportiert, aber nicht durch CYP3A4 metabolisiert wird, zusammen mit Kaletra verabreicht wird. |
| *Antikonvulsiva* | | |
| Phenytoin | Phenytoin:<br>*Steady-State*-Konzentrationen sind moderat erniedrigt aufgrund der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Lopinavir/Ritonavir.<br>Lopinavir:<br>Konzentrationen sind erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Phenytoin. | Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Phenytoin mit Kaletra.<br>Die Phenytoin-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra kontrolliert werden.<br>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:<br>Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.<br>Lopinavir:<br>Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Carbamazepin und Phenobarbital. | Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital mit Kaletra.<br>Die Carbamazepin- und Phenobarbital-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra kontrolliert werden.<br>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 | Lamotrigin:<br>AUC: ↓ 50 %<br>$C_{max}$: ↓ 46 %<br>$C_{min}$: ↓ 56 %<br>aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung.<br>Valproat: ↓ | Bei gleichzeitiger Anwendung von Kaletra mit Valproinsäure oder Valproat müssen Patienten wegen einer Verminderung von Valproinsäure (VPA) engmaschig überwacht werden.<br>Patienten, die die Einnahme von Kaletra beginnen bzw. beenden und gleichzeitig eine Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen:<br>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.<br>Bei Patienten, die bereits Kaletra einnehmen und mit Lamotrigin beginnen, sollte eine Anpassung der empfohlenen Dosissteigerung nicht notwendig sein. |
| *Antidepressiva und Anxiolytica* | | |
| Trazodon, einfache Dosis<br>(Ritonavir, 200 mg BID) | Trazodon:<br>AUC: ↑ 2,4fach<br>Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Trazodon und Ritonavir beobachtet. | Es ist nicht bekannt, ob die Kombination von Kaletra einen ähnlichen Anstieg der Trazodon-Exposition verursacht.<br>Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Trazodon-Dosierung in Betracht gezogen werden. |

| | | |
|---|---|---|
| *Antimykotika* | | |
| Ketoconazol und Itraconazol | Ketoconazol, Itraconazol:<br>Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen. |
| Voriconazol | Voriconazol:<br>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. |
| *Arzneimittel gegen Gicht* | | |
| Colchicin, Einzeldosis<br>(Ritonavir 200 mg zweimal täglich) | Colchicin:<br>AUC: ↑ 3fach<br>$C_{max}$: ↑ 1,8fach<br>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. neuromuskuläre 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). |
| *Antihistaminika* | | |
| Astemizol<br>Terfenadin | Möglicherweise erhöhte Serumkonzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Astemizol und Terfenadin ist kontraindiziert aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos schwerer Arrhythmien durch diese Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.3). |
| *Antiinfektiva* | | |
| Fusidinsäure | Fusidinsäure:<br>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 Mykobakterien* | | |
| Bedaquilin<br>(einfache Dosis)<br>(Lopinavir/Ritonavir<br>400 mg/100 mg zweimal täglich, Mehrfachdosis) | Bedaquilin:<br>AUC: ↑ 22 %<br>$C_{max}$: ↔<br>Ein deutlicherer Effekt auf die Bedaquilin-Plasma-Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.<br>CYP3A4-Inhibition, wahrscheinlich aufgrund von Lopinavir/Ritonavir. | Aufgrund des Risikos von Bedaquilin-bedingten Nebenwirkungen sollte die Kombination von Bedaquilin und Kaletra vermieden werden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Kaletra mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin). |

| | | |
|---|---|---|
| Delamanid (100 mg BID)<br>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID) | Delamanid:<br>AUC: ↑ 22 %<br>DM-6705 (aktiver Delamanid-Metabolit):<br>AUC: ↑ 30 %<br>Ein deutlicherer Effekt auf die DM-6705-Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden. | Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Kaletra 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). |
| Rifabutin, 150 mg QD | Rifabutin (Muttersubstanz und der aktive 25-O-Desacetyl-Metabolit):<br>AUC: ↑ 5,7fach<br>$C_{max}$: ↑ 3,5fach | 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. |
| Rifampicin | Lopinavir:<br>Möglicherweise erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Induktion durch Rifampicin. | 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, 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). |
| *Antipsychotika* | | |
| Lurasidon | Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Lurasidon erwartet. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Lurasidon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| Pimozid | Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Pimozid erwartet. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Pimozid ist kontraindiziert, da das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch dieses Arzneimittel erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.3). |
| 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). |
| *Benzodiazepine* | | |
| Midazolam | Oral angewendetes Midazolam:<br>AUC: ↑ 13fach<br>Parenteral verabreichtes Midazolam:<br>AUC: ↑ 4fach<br>aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | 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 Intensivstation 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. |
| *Beta$_2$-Adrenozeptor-Agonist (lang wirksam)* | | |
| Salmeterol | Salmeterol:<br>Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen erwartet. | Als Folge der kombinierten Anwendung mit Salmeterol könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie.<br>Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Salmeterol nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). |
| *Kalziumantagonisten* | | |
| Felodipin, Nifedipin und Nicardipin | Felodipin, Nifedipin und Nicardipin:<br>Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Kaletra wird eine Überwachung der Wirksamkeit und der Sicherheitsparameter empfohlen. |
| *Corticosteroide* | | |
| Dexamethason | Lopinavir:<br>Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Dexamethason. | Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Kaletra wird eine Überwachung der antiviralen Wirksamkeit empfohlen. |

| | | |
|---|---|---|
| Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon | Fluticasonpropionat, 50 µg intranasal, viermal täglich:<br>Plasmakonzentrationen ↑<br>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 und Triamcinolon), 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. |
| *Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)* | | |
| Avanafil<br>(Ritonavir 600 mg BID) | Avanafil:<br>AUC: ↑ 13fach<br>aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | Die Anwendung von Avanafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Tadalafil | Tadalafil:<br>AUC: ↑ 2fach<br>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.<br><u>Erektile Dysfunktion:</u><br>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. |
| Sildenafil | Sildenafil:<br>AUC: ↑ 11fach<br>aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | |
| Vardenafil | Vardenafil:<br>AUC: ↑ 49fach<br>aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Die Anwendung von Vardenafil zusammen mit Kaletra ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| *Ergotamine* | | |
| Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin | Möglicherweise erhöhte Serumkonzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Ergotaminen ist kontraindiziert, da dies zu einer akuten Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie, führen kann (siehe Abschnitt 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| *GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka* | | |
| Cisaprid | Möglicherweise erhöhte Serumkonzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Cisaprid ist kontraindiziert, da dies das Risiko schwerer Arrhythmien durch dieses Arzneimittel erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3). |
| *Direkt gegen Hepatitis C wirkende antivirale Arzneimittel* | | |
| Elbasvir/Grazoprevir<br>(50/200 mg QD) | Elbasvir:<br>AUC: ↑ 2,71fach<br>$C_{max}$: ↑ 1,87fach<br>$C_{24}$: ↑ 3,58fach<br>Grazoprevir:<br>AUC: ↑ 11,86fach<br>$C_{max}$: ↑ 6,31fach<br>$C_{24}$: ↑ 20,70fach<br>(Kombination der Mechanismen einschließlich CYP3A-Inhibition)<br>Lopinavir: ↔ | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). |
| Glecaprevir/Pibrentasvir | Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der P-Glycoprotein-, BCRP- und OATP1B-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird wegen des erhöhten Risikos eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) und einer damit assoziierten erhöhten Glecaprevir-Konzentration nicht empfohlen. |
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | Die Serumkonzentrationen von Sofosbuvir, Velpatasvir und Voxilaprevir sind möglicherweise aufgrund der P-Glycoprotein-, BCRP- und OATP1B1/3-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. Als klinisch relevant wird jedoch nur der Anstieg der Voxilaprevir-Exposition erachtet. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir wird nicht empfohlen. |
| *HCV-Proteaseinhibitoren* | | |
| Simeprevir 200 mg, täglich (Ritonavir 100 mg zweimal täglich) | Simeprevir:<br>AUC: ↑ 7,2fach<br>$C_{max}$: ↑ 4,7fach<br>$C_{min}$: ↑ 14,4fach | Die gleichzeitige Einnahme von Kaletra und Simeprevir wird nicht empfohlen. |
| *Pflanzliche Arzneimittel* | | |
| Johanniskraut<br>*(Hypericum perforatum)* | Lopinavir:<br>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. |
| *Immunsuppressiva* | | |
| Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus | Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus:<br>Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Es ist empfehlenswert, die therapeutischen Konzentrationen häufiger und so lange zu überwachen, bis sich die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel stabilisiert haben. |

| | | |
|---|---|---|
| *Lipidmodifizierende Arzneimittel* | | |
| Lovastatin und Simvastatin | Lovastatin und Simvastatin:<br>Ausgeprägt erhöhte Plasmakonzentrationen aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | 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). |
| Lomitapid | CYP3A4-Inhibitoren erhöhen die Exposition von Lomitapid, wobei starke Inhibitoren die Exposition um das etwa 27fache erhöhen. Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir wird eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lomitapid erwartet. | Die gleichzeitige Anwendung von Kaletra und Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Fachinformation von Lomitapid) (siehe Abschnitt 4.3). |
| Atorvastatin | Atorvastatin:<br>AUC: ↑ 5,9fach<br>$C_{max}$: ↑ 4,7fach<br>aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir. | Die Kombination von Kaletra mit Atorvastatin wird nicht empfohlen.<br>Ist die Anwendung von Atorvastatin unbedingt notwendig, sollte die geringstmögliche Atorvastatin-Dosis angewendet werden unter sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4). |
| Rosuvastatin,<br>20 mg QD | Rosuvastatin:<br>AUC: ↑ 2fach<br>$C_{max}$: ↑ 5fach<br>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:<br>Es ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten.<br>Pravastatin wird nicht über CYP450 metabolisiert.<br>Fluvastatin wird teilweise über CYP2C9 metabolisiert. | Ist die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen. |
| *Opioide* | | |
| Buprenorphin, 16 mg QD | Buprenorphin: ↔ | Keine Dosisanpassung notwendig. |
| Methadon | Methadon: ↓ | Die Überwachung der Methadon-Plasmakonzentrationen wird empfohlen. |
| *Orale Kontrazeptiva* | | |
| 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. |
| *Arzneimittel zur Rauchentwöhnung* | | |
| Bupropion | Bupropion und seine aktiven Metaboliten, Hydroxybupropion:<br>AUC und $C_{max}$ ↓ ~50 %<br>Dieser Effekt beruht möglicherweise auf der Induktion der Bupropion-Metabolisierung. | Ist die gleichzeitige Anwendung von Kaletra 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. |
| *Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie* | | |

| | | |
|---|---|---|
| Levothyroxin | Nach Marktzulassung wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen ritonavirhaltigen Produkten und Levothyroxin berichtet. | Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Lopinavir/Ritonavir eine Überwachung der TSH(Thyreoidea-stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen. |
| *Gefäßerweiternde Arzneimittel* | | |
| Bosentan | Lopinavir/Ritonavir:<br>Lopinavir/Ritonavir- Plasmakonzentrationen können erniedrigt werden aufgrund der CYP3A4-Induktion durch Bosentan.<br>Bosentan:<br>AUC: ↑ 5fach<br>$C_{max}$: ↑ 6fach<br>Initial, Bosentan $C_{min}$: ↑ ca. 48fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir. | Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Kaletra mit Bosentan.<br>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 Lopinavir/Ritonavir 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 3 000 Frauen während der Schwangerschaft untersucht, einschließlich bei über 1 000 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 1 000 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 nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind 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 2 600 Patienten untersucht. Über 700 dieser Patienten erhielten eine Dosierung von einmal täglich 800 mg/200 mg (6 Kapseln oder 4 Tabletten). Zusammen mit nukleosidi-

schen 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 Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000) und nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden).

| Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen | | |
|---|---|---|
| **Organsystem** | **Häufigkeit** | **Nebenwirkung** |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Sehr häufig<br>Häufig | Infektionen im oberen Respirationstrakt<br>Infektionen im unteren Respirationstrakt,<br>Hautinfektionen, einschließlich Zellulitis, Folliculitis und Furunkel |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Häufig | Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphadenopathie |
| Erkrankungen des Immunsystems | Häufig<br>Gelegentlich | Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Angioödem<br>Entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom |
| Endokrine Erkrankungen | Gelegentlich | Hypogonadismus |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig<br><br><br><br>Gelegentlich | Störungen des Blutglukose-Haushalts, einschließlich Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Gewichtsverlust, verminderter Appetit<br>Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig<br>Gelegentlich | Angstzustände<br>Ungewöhnliche Träume, herabgesetzte Libido |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig<br><br><br>Gelegentlich | Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Neuropathie (einschließlich periphere Neuropathie), Schwindel, Schlaflosigkeit<br>Apoplexie, Krampf, Störung des Geschmacksempfindens, Ausfall des Geschmackssinns, 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<br>Gelegentlich | Bluthochdruck<br>Tiefe Venenthrombose |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Sehr häufig<br><br>Häufig<br><br><br><br>Gelegentlich | Diarrhö, Übelkeit<br><br>Pankreatitis[1], Erbrechen, Refluxösophagitis, Gastroenteritis und Kolitis, Bauchschmerzen, abdominale Spannung, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Blähungen<br>Gastrointestinale Blutung, einschließlich Magengeschwür, Duodenitis, Gastritis und rektale Blutung, Stomatitis und Mundgeschwüre, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Mundtrockenheit |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Häufig<br>Gelegentlich | Hepatitis, einschließlich Erhöhung der AST, ALT und GGT<br>Ikterus, Fettleber, Hepatomegalie, Cholangitis, Hyperbilirubinämie |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Häufig<br><br><br><br>Gelegentlich<br>Selten | Hautausschlag, einschließlich makulopapulöses Exanthem, Dermatitis/<br>Hautausschlag, einschließlich Ekzem und seborrhoisches Ekzem, nächtliches Schwitzen, Pruritus<br>Alopezie, Kapillarenentzündung, Vaskulitis<br>Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme |

| Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen | | |
|---|---|---|
| Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen | Häufig<br><br>Gelegentlich | Myalgie, Skelettmuskelschmerzen, einschließlich Arthralgie und Rückenschmerzen, Muskelerkrankungen wie Schwäche und Spasmen<br>Rhabdomyolyse, Osteonekrose |
| Erkrankungen der Nieren und der Harnwege | Gelegentlich<br>Nicht bekannt | Erniedrigte Kreatinin-Clearance, Nephritis, Hämaturie<br>Nephrolithiasis |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Häufig | Erektionsstörungen, Menstruationsstörungen – Amenorrhö, Menorrhagie |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Abgeschlagenheit, einschließlich Asthenie |

[1]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 und Autoimmunhepatitis) 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 14 Tagen 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

**Deutschland**
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

## 4.9 Überdosierung

Bis heute 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 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.

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-Polyproteins 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 QTcF-Intervall bei 39 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (95-%-Konfidenzintervall) beim QTcF des Placebos betrugen 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 QTcF von ≥ 60 ms vom Ausgangswert oder ein QTcF-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-$1_{IIIB}$ 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 Langzeitisolate 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 Ausgangsisolate mehrere Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen aufwiesen, aber eine um das < 40fache verringerte Empfindlichkeit gegen Lopinavir zu Studienbeginn hatten. Die Mutationen V82A, I54V und M461 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 $IC_{50,}$ verglichen mit den Ausgangsisolaten (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 $EC_{50}$ 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 $EC_{50}$ 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 Proteasehemmern 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 48-wöchiger Therapie mit Kaletra, Efavirenz und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern wurden im Plasma ≤ 400 Kopien/ml HIV-RNA 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 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 drei 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/$mm^3$ (2 bis 949 Zellen/$mm^3$) und die durchschnittliche Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,9 $log_{10}$ Kopien/ml (2,6 bis 6,8 $log_{10}$ Kopien/ml).

Tabelle 1

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

trums 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 Phase-II-Studie (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

| Ergebnisse in Woche 360: Studie M97-720 | |
|---|---|
| | Kaletra (N = 100) |
| HIV-RNA < 400 Kopien/ml | 61 % |
| HIV-RNA < 50 Kopien/ml | 59 % |
| Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/$mm^3$) | 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/$mm^3$ (von 72 bis 807 Zellen/$mm^3$) und der mediane Ausgangswert im Plasma betrug 4,0 $log_{10}$ Kopien/ml (von 2,9 bis 5,8 $log_{10}$ Kopien/ml) HIV-1-RNA.

Tabelle 3

| Ergebnisse in Woche 24: Studie M97-765 | |
|---|---|
| | Kaletra 400/100 mg (N = 36) |
| HIV-RNA < 400 Kopien/ml (ITT)* | 75 % |
| HIV-RNA < 50 Kopien/ml (ITT)* | 58 % |
| Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/$mm^3$) | 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/$mm^3$ (13 bis 1030 Zellen/$mm^3$).

Tabelle 4

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

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

*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 $m^2$ oder 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro $m^2$. Nicht vorbehandelte Studienteilnehmer wurden zudem mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern behandelt. Bereits vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten auch Nevirapin in Kombination mit bis zu zwei 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 $m^2$ fortgesetzt. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 5 Jahre (6 Monate bis zu 12 Jahre), 14 Teilnehmer wa-

ren jünger als 2 Jahre und 6 Patienten 1 Jahr oder jünger. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellen lag bei 838 Zellen/$mm^3$ und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,7 $log_{10}$ Kopien/ml.

Tabelle 5

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

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

Die Studie P1030 war eine offene Dosisfindungsstudie zur Bewertung des pharmakokinetischen Profils, der Verträglichkeit, der Sicherheit und der Wirksamkeit der Kaletra Lösung zum Einnehmen in einer Dosis von 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro $m^2$ zweimal täglich plus 2 NRTIs bei HIV-1-infizierten Säuglingen im Alter von ≥ 14 Tagen und < 6 Monaten. Bei Studienbeginn betrug der Median (Bereich) der HIV-1-RNA 6,0 (4,7 - 7,2) $log_{10}$ Kopien/ml und der Median (Bereich) des CD4 +T-Zell-Prozentsatzes 41 (16 - 59).

Tabelle 6

| Ergebnisse in Woche 24: Studie P1030 | | |
|---|---|---|
| | Alter: ≥ 14 Tage und < 6 Wochen (N = 10) | Alter: ≥ 6 Wochen und < 6 Monate (N = 21) |
| HIV-RNA < 400 Kopien/ml* | 70 % | 48 % |
| Medianer Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/$mm^3$) | -1 % (95 % CI: -10, 18) (N = 6) | 44 % (95 % CI: -1, 9) (N = 19) |

* Anzahl der Studienteilnehmer, die HIV-1-RNA < 400 Kopien/ml hatten und in der Studie verblieben.

Studie P1060 war eine randomisierte kontrollierte Studie von Nevirapin versus einer Lopinavir/Ritonavir-basierten Therapie bei HIV-1-infizierten Studienteilnehmern im Alter von 2 bis 36 Monaten, die während der Schwangerschaft Nevirapin zur Prävention einer Mutter-Kind-Übertragung ausgesetzt (Kohorte I) bzw. nicht ausgesetzt (Kohorte II) waren. Lopinavir/Ritonavir wurde zweimal täglich bei 16/4 mg/kg für Studienteilnehmer von 2 Monaten bis < 6 Monaten, 12/3 mg/kg für Studienteilnehmer ≥ 6 Monaten und < 15 kg, 10/2,5 mg/kg für Studienteilnehmer ≥ 6 Monaten und ≥ 15 kg bis < 40 kg verabreicht, oder 400/100 mg für Studienteilnehmer ≥ 40 kg. Das Nevirapin-basierte Regime war 160 - 200 mg/$m^2$ einmal täglich für 14 Tage, dann 160 - 200 mg/$m^2$ alle 12 Stunden. Beide Behandlungsarme enthielten Zidovudin 180 mg/$m^2$ alle 12 Stunden und Lamivudin 4 mg/kg alle 12 Stunden. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 48 Wochen in Kohorte I und 72 Wochen in Kohorte II. Bei Studienbeginn war das mittlere Alter 0,7 Jahre, die mediane CD4-T-Zellzahl betrug 1147 Zellen/$mm^3$, die mediane CD4-T-Zellzahl betrug 19 % und die mediane HIV-1-RNA betrug > 750 000 Kopien/ml. Unter den 13 Studienteilnehmern mit Virusversagen in der Lopinavir/Ritonavir-Gruppe und vorhandenen Resistenzdaten wurde keine Resistenz gegenüber Lopinavir/Ritonavir gefunden.

Tabelle 7

| Ergebnisse in Woche 24: Studie P1060 | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Kohorte I | | Kohorte II | |
| | Lopinavir/Ritonavir (N = 82) | Nevirapin (N = 82) | Lopinavir/Ritonavir (N = 140) | Nevirapin (N = 147) |
| Virologisches Versagen* | 21,7 % | 39,6 % | 19,3 % | 40,8 % |

* Definiert als bestätigtes Plasma HIV-1-RNA-Niveau > 400 Kopien/ml nach 24 Wochen oder Virus-Rebound > 4 000 Kopien/ml nach Woche 24. Gesamtrate des virologischen Therapieversagens bei den unterschiedlichen Behandlungen der einzelnen Altersstufen, gewichtet durch die Schätzungsgenauigkeit innerhalb jeder Altersgruppe p = 0,015 (Kohorte I); p < 0,001 (Kohorte II)

In der randomisierten, offenen CHER-Studie wurden 3 Behandlungsstrategien (verzögerte Behandlung, frühe Behandlung für 40 Wochen oder frühe Behandlung über 96 Wochen) bei Kindern mit perinataler HIV-I-Infektion verglichen. Das Behandlungsregime war Zidovudin plus Lamivudin plus 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro $m^2$ zweimal täglich bis zu einem Alter von 6 Monaten, dann 230 mg Lopinavir/57,5 mg Ritonavir pro $m^2$ zweimal täglich. Es gab keine Berichte über eine dosis- bzw. therapielimitierende Toxizität.

Tabelle 8

| *Hazard Ratio* für Tod oder Versagen der *First-line*-Therapie relativ zur ART-verzögerten Behandlung: CHER-Studie | | |
|---|---|---|
| | 40-Wochen-Arm (N = 13) | 96-Wochen-Arm (N = 13) |
| *Hazard Ratio* für Tod oder Therapieversagen* | 0,319 | 0,332 |

* Versagen definiert als klinische, immunologische Krankheitsprogression, virologisches Versagen oder therapielimitierende ART-Toxizität
p = 0,0005 (40-Wochen-Arm); p < 0,0008 (96-Wochen-Arm)

## 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- bis 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 $EC_{50}$ 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 ($C_{max}$ ± 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 $C_{max}$ um 23 % beobachtet. Bei Kaletra Lösung zeigten sich Erhöhungen der AUC um 80 % und $C_{max}$ 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 $C_{max}$ 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 Verstoffwechselung von Lopinavir und führt dadurch zu einem Anstieg des Lopinavir-Spiegels im Plasma. Eine Studie am Menschen mit $^{14}C$-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 Stoffwechselenzyme, 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 $^{14}C$-Lopinavir/Ritonavir-Dosis werden ca. 10,4 ± 2,3 % und 82,6 ± 2,5 % der eingenommenen $^{14}C$-Lopinavir-Dosis im Urin bzw. Stuhl wiedergefunden. Unverändertes Lopinavir wurde zu rund 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 (CL/F) bei oraler Gabe liegt bei 6 bis 7 l pro Stunde.

Besondere Patientengruppen

*Kinder*
Daten aus klinischen Studien an Kleinkindern unter 2 Jahren umfassen die pharmakokinetischen Eigenschaften von Kaletra in einer Dosis von zweimal täglich 300/75 mg/m$^2$ und wurden an insgesamt 31 Kindern im Alter von 14 Tagen bis 6 Monaten untersucht. Die Pharmakokinetik von Kaletra 300/75 mg/m$^2$ zweimal täglich mit Nevirapin und 230/57,5 mg/m$^2$ zweimal täglich alleine wurden an insgesamt 53 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren untersucht. Die Mittelwerte (SD) der Studienergebnisse sind in der Tabelle unten dargestellt. Dosen von zweimal täglich 230/57,5 mg/m$^2$ ohne Nevirapin bzw. 300/75 mg/m$^2$ mit Nevirapin ergaben Lopinavir-Plasmakonzentrationen, die vergleichbar sind mit denen bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich das 400/100 mg Regime ohne Nevirapin erhielten.

| $C_{max}$ (µg/ml) | $C_{min}$ (µg/ml) | $AUC_{12}$ (µg•h/ml) |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| Kohorte zum Alter von ≥ 14 Tage bis < 6 Wochen (N = 9): | | |
| 5,17 (1,84) | 1,40 (0,48) | 43,39 (14,80) |
| Kohorte zum Alter von ≥ 6 Wochen bis < 6 Monaten (N = 18): | | |
| 9,39 (4,91) | 1,95 (1,80) | 74,50 (37,87) |
| Kohorte zum Alter von ≥ 6 Monaten bis < 12 Jahren (N = 53): | | |
| 8,2 (2,9)[a] | 3,4 (2,1)[a] | 72,6 (31,1)[a] |
| 10,0 (3,3)[b] | 3,6 (3,5)[b] | 85,8 (36,9)[b] |
| Erwachsene[c] | | |
| 12,3 (5,4) | 8,1 (5,7) | 113,2 (60,5) |

a. Behandlung mit Kaletra Lösung zum Einnehmen 230/57,5 mg/m$^2$ zweimal täglich ohne Nevirapin
b. Behandlung mit Kaletra Lösung zum Einnehmen 300/75 mg/m$^2$ zweimal täglich mit Nevirapin
c. Kaletra Filmtabletten 400/100 mg zweimal täglich im *Steady State*

*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 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*-Unter-

suchungen, 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,
Levomenthol.

## 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.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kaletra Lösung zum Einnehmen wird in braunen Flaschen zur Mehrfachentnahme aus Polyethylenterephthalat (PET) zu 60 ml bereitgestellt.
Es stehen zwei Packungsgrößen Kaletra Lösung zum Einnehmen zur Verfügung:

- 120 ml (2 Flaschen x 60 ml) mit 2 x 2-ml-Spritzen mit 0,1-ml-Graduierung.
  Für Volumina bis zu 2 ml. Für größere Volumina steht eine andere Packungsgröße zur Verfügung.
- 300 ml (5 Flaschen x 60 ml) mit 5 x 5-ml-Spritzen mit 0,1-ml-Graduierung.
  Für Volumina größer als 2 ml. Für kleinere Volumina steht eine andere Packungsgröße zur Verfügung.

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

Keine besonderen Anforderungen.

# 7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

# 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

# 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

Oktober 2025

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

LAB-14485