

אוגוסט 2018

רופא/ה נכבד/ה,
רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון:

Kaletra Oral Solution
Kaletra 100mg/25mg Tablets
Kaletra 200mg/50mg Tablets

חומרים פעילים:

Ritonavir 20 mg/ml, Lopinavir 80 mg/ml
Ritonavir 25mg, Lopinavir 100 mg
Ritonavir 50mg, Lopinavir 200 mg

צורת מינון ומתן: Oral Solution, Film-coated tablets

חברת AbbVie Biopharmaceuticals Ltd מודיעה בזאת כי עלון לרופא ועלון לצרכן של תכשירי Kaletra עודכנו. בהודעה זו מצוינים סעיפים בהם נעשה שינוי מהותי או שינוי המהווה החמרה (שינוי שהינו הוספה מסומן בקו תחתון, מחיקה מסומנת בקו אמצעי). עדכונים נוספים אשר אינם מהווים החמרה או שאינם מהותיים, אינם נכללים בהודעה זו.

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Kaletra is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection.

העלון לרופא עודכן בסעיפים הבאים:

2.3 Dosage Recommendations in Pediatric Patients

Kaletra Oral Solution is intended for pediatric patients > 6 months of age.

~~KALETRA tablets and oral solution should not be administered~~ are not recommended for once daily in pediatric patients < younger than 18 years of age. The dose of the oral solution should be administered using a calibrated dosing syringe. KALETRA 100/25 mg tablets should be considered only in children who have reliably demonstrated the ability to swallow the intact tablet.

~~Before prescribing KALETRA 100/25 mg tablets, children should be assessed for the ability to swallow intact tablets. If a child is unable to reliably swallow a KALETRA tablet, the KALETRA oral solution formulation should be prescribed.~~

KALETRA oral solution contains 42.4 % (v/v) ethanol and 15.3 % (w/v) propylene glycol.

~~Special attention should be given to accurate calculation of the dosage of KALETRA, transcription of the medication order,~~



dispensing information and dosing instructions to minimize the risk for medication errors, and overdose. This is especially important for infants and young children.

Oral Solution Dosage Recommendation in Pediatric Patients > 6 Months to <Less Than 18 Years:

Without Concomitant Efavirenz, Nevirapine, or Nelfinavir

Dosing recommendations using oral solution

~~In children > 6 months to < 18 years of age, the recommended dosage of lopinavir/ritonavir using KALETRA oral solution without concomitant efavirenz, nevirapine, or nelfinavir is 230/57.5 mg/m² given twice daily, not to exceed the recommended adult dose (400/100 mg [5 mL] twice daily). If weight based dosing is preferred, the recommended dosage of lopinavir/ritonavir for patients < 15 kg is 12/3 mg/kg given twice daily and the dosage for patients ≥ 15 kg to 40 kg is 10/2.5 mg/kg given twice daily. Table 4 summarizes the recommended daily dosing regimen for pediatric patients 6 > months to less than <18 years of age using oral solution.~~

KALETRA administered in combination with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir in patients younger than 6 months of age is not recommended. Total dose of KALETRA oral solution in pediatric patients should not exceed the recommended adult daily dose of 400/100 mg (5mL) twice daily.

Concomitant Therapy: Efavirenz, Nevirapine, or Nelfinavir

Dosing recommendations using oral solution

~~A dose increase of KALETRA to 300/75 mg/m² using KALETRA oral solution is needed when co-administered with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir in children (both treatment naïve and treatment experienced) > 6 months to < 18 years of age, not to exceed the recommended adult dose (533/133 mg [6.5 mL] twice daily). If weight based dosing is preferred, the recommended dosage for patients <15 kg is 13/3.25 mg/kg given twice daily and the dosage for patients ≥15 kg to 45 kg is 11/2.75 mg/kg given twice daily~~

Table 6 provides the dosing recommendations for pediatric patients older than 6 months to less than 18 years of age based on body weight or body surface area for KALETRA Oral Solution when given in combination with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir:

Table 6. KALETRA Oral Solution Daily Dosage Recommendations for Pediatric Patients > 6 Months to < 18 Years of Age With Concomitant Efavirenz, Nevirapine, or Nelfinavir

<u>Patient Age</u>	<u>Based on Weight (mg/kg)</u>		<u>Based on BSA (mg/m²)</u>	<u>Frequency</u>
<u>> 6 months to < 18 years</u>	<u><15 kg</u>	<u>13/3.25</u>	<u>300/75</u>	<u>Given twice daily</u>
	<u>≥15 kg to 45 kg</u>	<u>11/2.75</u>		

-Dosing recommendations using tablets

Table -7 provides the dosing recommendations for pediatric patients > 6 months to < 18 years of age based on body weight or body surface area for KALETRA tablets when given in combination with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir.

Table 7. Pediatric Dosing Recommendations for KALETRA Tablet Daily Dosage Recommendations for Pediatric Patients > 6 Months to < 18 Years of Age Based on Body Weight or Body Surface Area for KALETRA Tablets With Concomitant Efavirenz[†], Nevirapine, or Nelfinavir[†]

Body Weight (kg)	Body Surface Area (m ²)*	Recommended number of 100/25 mg Tablets Twice Daily
≥15 to 20	≥0.6 to < 0.8	2
>20 to 30	≥0.8 to < 1.2	3
>30 to 45	≥1.2 to <1.7	4 (or two 200/50 mg tablets)
>45	≥1.7	5 [see Dosage and Administration(2.24)]

* KALETRA oral solution is available for children with a BSA less than 0.6 m² or those who are unable to reliably swallow a tablet.

[†] Please refer to the individual product labels for appropriate dosing in children.

8.1 Pregnancy

Data

Human Data

KALETRA was evaluated in 12 HIV-infected pregnant women in an open-label pharmacokinetic trial [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. No new trends in the safety profile were identified in pregnant women dosed with KALETRA compared to the safety described in non-pregnant adults, based on the review of these limited data.

Antiretroviral Pregnancy Registry Data: Based on prospective reports from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) of over 3,000 exposures to lopinavir containing regimens (including over 1,000 exposed in the first trimester), there was no difference between lopinavir and overall birth defects compared with the rate for major birth defects in the general population. The prevalence of birth defects in live births was 2.1% (95% CI: 1.4%-3.0%) following first-trimester exposure to lopinavir-containing regimens and 3.0% (95% CI: 2.4%-3.8%) following second and third trimester exposure to lopinavir-containing regimens. Based on prospective reports from the APR of over 5,000 exposures to ritonavir containing regimens (including over 2,000 exposures in the first trimester) there was no difference between ritonavir and overall birth defects compared with the rate for major birth defects in the general population. The prevalence of birth defects in live births was 2.2% (95% CI: 1.7%-2.8%) following first-trimester exposure to ritonavir-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.4%-



3.6%) following second and third trimester exposure to ritonavir-containing regimens. For both lopinavir and ritonavir, sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored to detect at least a 1.5 fold increase in risk of overall birth defects and a 2 fold increase in risk of birth defects in the cardiovascular and genitourinary systems.

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. Because of the potential for HIV-1 transmission in breastfed infants, advise women not to breastfeed: 1) HIV transmission (in HIV-negative infants), 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and 3) adverse reactions in the breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving KALETRA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Use of KALETRA may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Advise patients using combined hormonal contraceptives to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception [see

Drug Interactions (7.3)].

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Lopinavir, an inhibitor of the HIV-1 protease, prevents cleavage of the viral Gag-Pol polyprotein, resulting in the production of immature, non-infectious viral particles.

Antiviral Activity

~~The antiviral activity of lopinavir against laboratory HIV strains and clinical HIV-1 isolates was evaluated in acutely infected lymphoblastic cell lines and peripheral blood lymphocytes, respectively. In the absence of human serum, the mean 50% effective concentration (EC₅₀) values of lopinavir against five different HIV-1 subtype B laboratory strains in lymphoblastic cell lines ranged from 10-27 nM (0.006-0.017 µg/mL, 1 µg/mL = 1.6 µM) and ranged from 4-11 nM (0.003-0.007 µg/mL) against several HIV-1 subtype B clinical isolates in peripheral blood lymphocytes (n = 6). In the presence of 50% human serum, the mean EC₅₀ values of lopinavir against these five HIV-1 laboratory strains ranged from 65-289 nM (0.04-0.18 µg/mL), representing a 7- to 11-fold attenuation. ~~Combination antiviral drug activity studies with lopinavir in cell cultures demonstrated additive to antagonistic activity with nelfinavir and additive to synergistic activity with amprenavir, atazanavir, indinavir, saquinavir and tipranavir.~~ The EC₅₀ values of lopinavir against three different HIV-2 strains ranged from 12-180 nM (0.008-113 µg/mL).~~



Resistance

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to lopinavir have been selected in cell culture. The presence of ritonavir does not appear to influence the selection of lopinavir-resistant viruses in cell culture.

~~The selection of resistance to KALETRA in antiretroviral treatment naïve patients has not yet been characterized.~~

In a study of 653 antiretroviral treatment naïve patients (Study 863), plasma viral isolates from each patient on treatment with plasma HIV-1 RNA > 400 copies/mL at Week 24, 32, 40 and/or 48 were analyzed. No specific amino acid substitutions could be associated with resistance to KALETRA in the virus from 37 evaluable KALETRA-treated patients. ~~No evidence of resistance to KALETRA was observed in 37 evaluable KALETRA-treated patients (0%). Evidence of genotypic resistance to nelfinavir, defined as the presence of the D30N and/or L90M substitution in HIV-1 protease, was observed in 25/76 (33%) of evaluable nelfinavir-treated patients.~~ The selection of resistance to KALETRA in antiretroviral treatment naïve pediatric patients (Study 940) appears to be consistent with that seen in adult patients (Study 863).

Resistance to KALETRA has been noted to emerge in patients treated with other protease inhibitors prior to KALETRA therapy. In studies of 227 antiretroviral treatment naïve and protease inhibitor experienced patients, isolates from 4 of 23 patients with quantifiable (> 400 copies/mL) viral RNA following treatment with KALETRA for 12 to 100 weeks displayed significantly reduced susceptibility to lopinavir compared to the corresponding baseline viral isolates. ~~Three~~ All four of these patients had previously received treatment with ~~a single~~ at least one protease inhibitor (~~indinavir, nelfinavir, or saquinavir~~) ~~and one patient had received treatment with multiple protease inhibitors (indinavir, ritonavir, and saquinavir).~~ All four of these patients and had at least 4 substitutions associated with protease inhibitor resistance immediately prior to KALETRA therapy. Following viral rebound, isolates from these patients all contained additional substitutions, some of which are recognized to be associated with protease inhibitor resistance. ~~However, there are insufficient data at this time to identify patterns of lopinavir resistance associated substitutions in isolates from patients on KALETRA therapy. The assessment of these patterns is under study.~~

Cross-resistance - ~~Preclinical~~ Nonclinical Studies

Varying degrees of cross-resistance have been observed among HIV-1 protease inhibitors. ~~Little information is available on the cross-resistance of viruses that developed decreased susceptibility to lopinavir during KALETRA therapy.~~

The antiviral activity in cell culture of lopinavir against clinical isolates from patients previously treated with a single protease inhibitor was determined (Table 19).

~~Isolates that displayed > 4 fold reduced susceptibility to nelfinavir (n = 13) and saquinavir (n = 4), displayed < 4 fold reduced susceptibility to lopinavir. Isolates with > 4 fold reduced susceptibility to indinavir (n = 16) and ritonavir (n = 3) displayed a mean of 5.7 and 8.3 fold reduced susceptibility to lopinavir, respectively.~~

Table 19. Susceptibility Reduction to Lopinavir Against Isolates from Patients Previously Treated With a Single Protease Inhibitor

<u>Susceptibility reduced by >4 fold</u>	<u>Susceptibility reduced to LPV</u>
<u>Indinavir (n=16)</u>	<u>5.7 fold</u>
<u>Nelfinavir (n=13)</u>	<u><4 fold</u>
<u>Ritonavir (n=3)</u>	<u>8.32 fold</u>
<u>Saquinavir (n=4)</u>	<u><4 fold</u>

Isolates from patients previously treated with two or more protease inhibitors showed greater reductions in susceptibility to lopinavir, as described in the following paragraph section.

העלון לצרכן עודכן בסעיפים הבאים:

מהו המידע החשוב ביותר שעלי לדעת לגבי קלטרה?

קלטרה עלולה לגרום להופעת תופעות לוואי חמורות, כולל:

- תגובות עם תרופות אחרות. חשוב לדעת אילו תרופות אסור לקחת ביחד עם קלטרה. למידע נוסף, ראה סעיף "אין ליטול קלטרה אם הנך מטופל בו זמנית עם:".

בתינוקות הנוטלים קלטרה תמיסה עלולות להופיע תופעות לוואי. קלטרה תמיסה מכילה אתנול (אלכוהול) ופרופילן גליקול. פנה מיד לרופא אם תינקך נראה ישנוני/ רדום מדי או שחלו שינויים בנשימתו.

דלקת של הבלב. חלק מהמטופלים אשר נוטלים קלטרה עלולים לפתח קלטרה עלולה לגרום לדלקת בבלב. העשויה להיות חמורה ולגרום למוות. אנשים

שלהם רמות גבוהות של שומנים מסוימים בדם (טריגליצרידים) נמצאים בסיכון לפתח דלקת של הבלב. אם מחלת ה HIV-1 שלך מתקדמת, יתכן ואתה

נמצא בסיכון מוגבר לרמות טריגליצרידים גבוהות בדם ולדלקת בבלב

בעיות בכבד. בעיות בכבד, כולל מוות, עלולות לקרות במטופלים הנוטלים קלטרה. הרופא שלך יבצע בדיקות דם לפני ובמהלך הטיפול בקלטרה על מנת

לבדוק את תפקודי הכבד שלך. אם יש לך הפטיטיס B או הפטיטיס C, או בעיות כבד אחרות, אתה עלול להיות בסיכון מוגבר לפיתוח בעיות חדשות או

החמרה של הבעיות הקיימות בכבד, במהלך נטילת קלטרה

2.3 אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

אין ליטול קלטרה במינון של פעם אחת ביום, במידה ואתה נוטל גם קרבמזפיין (carbamazepine), פנובארביטאל (phenobarbital), פניטואין (phenytoin), אפאבירנז (efavirenz), נביראפיין (nevirapine), או נלפינביר (nelfinavir).
תרופות לטיפול בסרטן (venetoclax, dasatinib, nilotinib, vincristine and vinblastine)

— תרופות להורדת כולסטרול: אטורבסטאטין (atorvastatin), רוזובסטאטין (rosuvastatin), סימבסטאטין (simvastatin), לובסטטין (lovastatin)

— תרופות אנטי ויראליות לטיפול בצהבת C: בוספרוויר (boceprevir), סימפרוויר (simeprevir), אומביטאסוויר/פאריטאפרוויר/ריטונביר ודאסאבוויר (fosamprenavir, indinavir, saquinavir, tipranavir (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir)

— סטרואידים: בטמתאזון (betamethasone) בודסוניד (budesonide), ציקלזוניד (ciclesonide), דקסאמתאזון (dexamethasone), פלוטיקזון (fluticasone), מתילפרדניזולון (methylprednisolone), פרדניזון (prednisone), טריאמיניולון (triamcinolone)

— תרופות המשפיעות על מערכת החיסון: cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus

— נוגדי דכאון: טראזודון (trazodone), בופרופיון (bupropion)

2.5 הריון והנקה ופוריות

- ספרי לרופא אם את בהריון או מתכננת הריון. לא נמצא קשר בין נטילת קלטרה במהלך ההריון לבין עליה בסיכון למומים מולדים. את הרופא שלך צריכים להחליט אם קלטרה מתאימה לך.
- קלטרה תמיסה מכילה אלכוהול (אתנול) ופרופילן גליקול. לא מומלץ ליטול קלטרה תמיסה במהלך הריון מאחר ולא קיים סף חשיפה בטוח לאלכוהול בזמן הריון. ספרי לרופא שלך אם נכנסת להריון בזמן נטילת קלטרה.
- קלטרה עלולה להפחית את היעילות של אמצעי מניעת הריון הורמונליים. נשים העשויות להיכנס להריון צריכות להשתמש באמצעי מניעה יעיל אחר או נוסף במהלך הטיפול בקלטרה.

3. כיצד תשתמש בתרופה?

- תמיד יש להשתמש בתכשיר תמיד לפי ההתאם להוראות הרופא.
- עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר. המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.
- אין לעבור על המנה המומלצת.

- יש ליטול קלטרה בכל יום בדיוק בהתאם להוראות הרופא.
- השאר במעקב של הרופא שלך במהלך הטיפול בקלטרה.
- חשוב להגדיר לוח זמנים של מינון ולהיצמד אליו בכל יום.
- אל תשנה או תפסיק את הטיפול מבלי להיוועץ תחילה עם הרופא המטפל.
- קלטרה טבליטות: יש לבלוע את הטבליטות בשלמותן. אין ללעוס, לשבור או לכתוש.
- קלטרה תמיסה: יש להקפיד על מדידת המנה בצפיית מידה או בכוסית מדידה מיוחדת, מזלף וכדומה באמצעות המזרק המצורף.
- אם לילד שלך נרשמה קלטרה:
 - ספר לרופא אם המשקל של ילדך משתנה.
 - **בילדים אין לתת** את המנה היומית של קלטרה בפעם אחת, אלא במנות מחולקות לפי הוראת הרופא. כאשר אתה נותן קלטרה לילדך, יש לתת בדיוק כפי שנקבע על ידי רופא.
 - יש למדוד את המנה באמצעות המזרק המצורף, על מנת לתת את המינון של קלטרה תמיסה שנרשם לילד שלך.
 - קלטרה תמיסה מכילה פרופילן גליקול וכמות גדולה של אתנול (אלכוהול) (אלכוהול אתנול). אם ילדך בלע יותר מהמנה המומלצת, זה יכול לגרום לו להיות חולה. פנה מיד לחדר מיון.
- פנה לשוחח עם הרופא באם אתה מתכנן ליטול או לתת קלטרה תמיסה באמצעות צינור האכלה. מכיוון שחלק מצינוריות האכלה אינן מומלצות לשימוש עם תרופות המכילות אתנול (אלכוהול) כמו קלטרה. קלטרה תמיסה מכילה פרופילן גליקול ואלכוהול (אתנול), ולכן אינה מומלצת לשימוש עם חלק מצינוריות האכלה.
- יתכן שישנו סיכוי גבוה יותר ללקות בשלשול, כאשר נוטלים קלטרה פעם אחת ביום, מאשר בנטילה פעמיים ביום.

4. תופעות לוואי:

- סוכרת ורמות גבוהות של סוכר בדם (היפרגליקמיה). חלק מהמטופלים אשר נוטלים מעכבי פרטאזות, כולל קלטרה, עלולים לפתח יתכן שתפתח סוכרת חדשה, החמרה במצב הסוכרת שלך או רמות גבוהות של סוכר בדם במהלך הטיפול בקלטרה. ספר לרופא שלך אם אתה מבחין בעליה בצמא או במתן שתן בזמן נטילת קלטרה. באחד מהסימנים או הסימפטומים הבאים:
 - עליה במתן שתן
 - צמא או רעב מוגבר
 - ירידה בלתי רגילה במשקל
 - עליה ברמת הסוכר בדם
- יתכן שהרופא המטפל ירשום לך תרופה חדשה לטיפול ברמת סוכר גבוה בדם, או ישנה את התרופות לסוכרת שאתה נוטל.



העלונים המעודכנים נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות בקישור הבא:

<https://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/index.asp?safa=h>

כמו כן, ניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, AbbVie Biopharmaceuticals Ltd, רחוב החרש 4, הוד השרון או בטלפון: 09-7909600.

בברכה,

מגר' אפרת סטרוגו

רוקחת ממונה