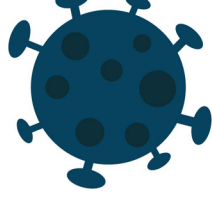




**COVID -19
(SARS-CoV2 Enfeksiyonu)
TEDAVİSİNDE KULLANILACAK
İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME
LOPİNAVİR 200 MG/RİTONAVİR 50 MG FİLM TABLET**

**KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TEDARİK PLANLAMA, STOK VE LOJİSTİK YÖNETİMİ DAİRE BAŞKANLIĞI
Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi**

Yayımlanma Tarihi: 24.03.2020



COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE
KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME
LOPİNAVİR 200 MG/RİTONAVİR 50 MG FİLM TABLET

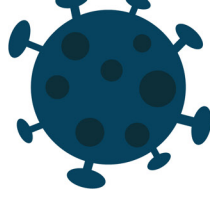


COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME

LOPİNAVİR 200 MG/RİTONAVİR 50 MG FİLM TABLET

KAMU HASTANELERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
TEDARİK PLANLAMA, STOK VE LOJİSTİK YÖNETİMİ DAİRE BAŞKANLIĞI
Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi

Yayımlanma Tarihi: 24.03.2020



1. GİRİŞ

Bakanlığımız Bilim Kurulu tarafından hazırlanan COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberlerinde yer alan tedavi şemaları doğrultusunda tedavide "Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg Film Tablet", "Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet", "Oseltamivir 75 mg Sert Kapsül", "Azitromisin 500 mg Tablet", "Favipiravir 200 mg Tablet" kullanılmaktadır. Rehberlerde de belirtildiği üzere, hastalık seyrinde ortaya çıkabilen ağır solunum yolu enfeksiyonu (ağır pnömoni), Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), sepsis, septik şok, miyokardit, aritmi ve kardiyojenik şok ile çoklu organ yetmezliği tablosu görülen ve entübe edilen hastalarda bahsi geçen ilaçların kullanımı söz konusu olacaktır^{1,2,3}.

Hastalara uygulanacak ilaç tedavisinden optimal fayda sağlayabilmesi amacıyla; katı dozaj formuna sahip olan bu ilaçların oral yoldan uygulanmasının mümkün olmadığı durumlarda ilaçların nasıl hazırlanması gerektiği, ayrıca bu ilaçların kullanımı esnasında dikkat edilmesi gereken hususlar ve ilaç etkileşimleri gibi ilaca özgü bilgilere ilişkin bilgilendirme yapılmasına gerek duyulmuştur.

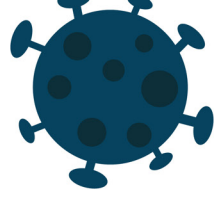
2. LOPİNAVİR 200 MG / RİTONAVİR 50 MG FİLM TABLET KULLANIMINA İLİŞKİN BİLGİLER (KALETRA 200 MG/50 MG FİLM KAPLI TABLET)

2.1. DOZ:

Bakanlığımız tarafından yayımlanan COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi uyarınca, Lopinavir 200 Mg / Ritonavir 50 Mg Film Tabletin olası/kesin COVID-19 olgularında antiviral tedavideki kullanım önerisi aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 1: Olası/Kesin Erişkin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri²

İlaç Adı	Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi		
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Oseltamivir tb 75 mg +	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
Pnömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi		
Oseltamivir tb 75 mg +	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral	5 gün
Hekimin kararına göre;		
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin ¹	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli² Olgularda Tedavi		
Favipiravir ³ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5-7 gün
VEYA		
Lopinavir 200 mg/ ritonavir 50 mg tablet	2x2 tablet, oral	10-14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.		



COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME LOPINAVİR 200 MG/RİTONAVİR 50 MG FİLM TABLET



¹ Hem azitromisin, hem de hidroklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin insiyatifine bırakılmalıdır.

² Ağır Seyirli Olgu: Takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO2 düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hasta.

³ 2 x 1000mg yükleme dozu, 2 x 400 mg idame dozu 5- 7 gün (gebe, lohusa veya emziren anne için)

Hidroklorokin, COVID-19 profilaksisinde etkili olduğunu gösteren veri yoktur. Bu nedenle, hidroklorokin mevcut bilgilerle temas öncesi profilakside kullanımı uygun ve akılcı bulunmamıştır.

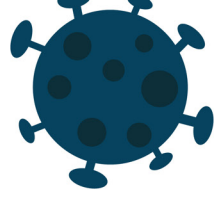
Kortikosteroid tedavisi 20.03.2020'de yayınlanan COVID-19'a uyarlanmış Avrupa Yoğun Bakım Derneği Sepsis Kılavuzunda sadece mekanik ventilasyondaki ARDS olgularında 1-2 mg/kg/gün, metilprednizolon 5-7 gün olarak zayıf kanıt düzeyi ile önerilmektedir. ARDS olmayan pnömonide önerilmemektedir.

Bakanlığımız tarafından yayımlanan COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi uyarınca, Lopinavir 200 Mg / Ritonavir 50 Mg Film Tablet in olası/kesin COVID-19 olgularında antiviral tedavideki kullanım önerisi aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 2. Çocukluk Çağında Tedavide Kullanılabilecek Olası İlaçların Dozları ve Uygulama Şekilleri³

İlaç Adı	Günlük Çocuk Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Oseltamivir tb 75 mg süsp 12 mg/ml	Term bebekler 0-12 ay 3mg/kg/doz günde 2 kez 15 kg \geq günde iki kere 30 mg 15 kg ile 23 kg arası olanlar günde iki kere 45 mg 23 kg ile 40 kg arası olanlar günde iki kere 60 mg 40 kg > günde iki kere 75 mg	5 gün
Hidroklorokin, 200 mg tablet \pm	Çocuklardaki doz (<18 yaş): 10 mg/kg (maks: 600 mg/doz) PO BID x 2 (yükleme), sonra 3 mg/kg PO TID (maks: 200 mg/doz) 4 gün toplam tedavi süresi beş gün	5 gün
Azitromisin* 200 mg/5 ml süsp 500mg tb ¹	1-5 ay çocuklarda 10 mg/kg/doz (maks doz 500 mg/doz) 6 ay > çocuklar ve adolesanlarda 10 mg/kg ilk gün günde tek doz (maks doz 500 mg/doz), devamında 5 mg/kg günde tek doz 2-5 gün boyunca (maks doz 250 mg/doz) toplam 5 gün	5 gün
Lopinavir 200 mg/ Ritonavir 50 mg tablet ²	Çocuklarda doz: 14 gün - 6 ay arasında olanlarda: lopinavir komponenti 16 mg/kg PO BID 6 ay - 18 yaş arası: 15-25 kg: 200 mg-50 mg PO BID 26-35 kg: 300 mg-75 mg PO BID >35 kg: 400 mg-100 mg PO BID	10- 14 gün

Yoğun bakım ünitesinde yatan, destek tedavilerine rağmen organ fonksiyonları bozulmaya devam eden kesin COVID-19 tanısı konulmuş hastalarda antiviral tedaviye ek öneriler; MAS ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda rehberin yoğun bakımda tedavi bölümüne başvurunuz.



¹ Hem azitromisin, hem de hidroklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, gereğinde EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülürken öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroklorokin önceden dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir.

² 14 günden küçük yenidoğanlarda lopinavir ve ritonavirin güvenlik, etkinlik ve farmakokinetik profilleri belirlenmemiştir. 14 günden küçük yenidoğanlarda, özellikle preterm yenidoğanlarda, lopinavir / ritonavir oral çözeltisinin kullanımı ile propilen glikol toksisitesi geliştirme riski vardır. Oral çözelti etanol ve propilen glikol içerir; etanol propilen glikol metabolizmasını rekabetçi bir şekilde inhibe eder. Oral solüsyonun kullanımını takiben erken doğan bebeklerde pazarlama sonrası raporlar arasında kardiyotoksikite (tam AV bloğu, bradikardi, kardiyomiyopati), laktik asidoz, santral sinir sistemi depresyonu, solunumsal komplikasyonlar, akut böbrek yetmezliği ve ölüm bulunur. Oral çözelti, bebek yakından izlenmedikçe ve yararlar açıkça riske ağır basmadığı sürece, doğum sonrası 14 günden küçük tam dönem yenidoğan veya doğum tarihinden sonraki 14 güne kadar erken doğum yenidoğanları dahil olmak üzere hemen doğum sonrası dönemde kullanılmamalıdır. Günde bir kez dozlaşma (oral çözelti veya tabletler), 18 yaşından küçük çocuklar için onaylanmış bir rejim değildir.

İlacın diğer endikasyonlarda kullanım dozu için bilgi Kısa Ürün Bilgisinde yer almaktadır⁴.

2.2. UYGULAMA ŞEKLİ:

Oral yoldan uygulanması mümkün olan hastalar:

Kaletra oral yolla uygulanmalıdır. Tabletler hasta tarafından bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir. KALETRA yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilmektedir⁴.

Oral yoldan uygulanması mümkün olmayan hastalar:

Çeşitli nedenler ile oral yoldan Kaletra 200 Mg/50 Mg Film Kaplı Tablet uygulaması yapılamayan hastalar için hastane eczacıları tarafından uygun ilaç hazırlama alanlarında kişisel koruyucu ekipman eşliğinde bu tabletler sıvı formda uygulanmak üzere hazırlanmalıdır.

2.2.1. KATI DOZAJ FORMUNDAN SIVI DOZAJ FORMUNA GEÇİŞ İÇİN HAZIRLAMA YÖNTEMİ:

Formülasyon 1

İtalya Hastane Eczacıları Birliği tarafından yutma güçlüğü çeken hastalar için katı dozaj formunun süspansiyon formuna çevrilmesi için geliştirilen method aşağıda yer almaktadır⁵.

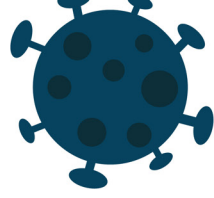
Enjektörün (A) hazırlanması çeker ocak altında kişisel koruyucu korunma için uygun ekipman ve sarf malzeme kullanılarak gerçekleştirilmelidir.

Sarf malzemeler aşağıda belirtilmiştir:

- A. Uygulanacak ilaç miktarını içeren 50 ml luer-lock enjektör.
- B. Süspansiyon içeren 50 ml luer-lock enjektör.
- C. Dişi-dişi luer-lock bağlantı

Hazırlama işlemi için resimde gösterilen A ve B enjektörleri için ön hazırlık olarak yapılması gereken işlem basamakları aşağıda belirtilmiştir.

- i. Uygulanacak ilaç dozunu içeren 50 ml luer-lock enjektör (A) için ön hazırlık işlemi:
 1. Tabletleri havanda ince toz olana kadar eziniz.
 2. Uygulanacak dozu tam tartım şeklinde tartınız.
 3. Enjektörün pistonunu çıkardıktan sonra tozu enjektöre dökünüz.
 4. Pistonu yerleştirdikten sonra son noktaya kadar tozu sıkıştırmadan ilerletiniz.
 5. Enjektöre luer-lock kapağını takınız.
 6. Etiketleyiniz.



ii. Tozun dispers solüsyonunun 20 ml'sini içeren 50 ml luer-lock enjektör (B) için ön hazırlık işlemi:

Enjektör içerisine %1 karboksimetilselüloz veya eşdeğerini içeren sulu viskoz sıvı çekilmeli ve luer-lock kapağını takılmalıdır.

Hazırlık basamakları:

1. Enjektör A ve Enjektör B hazırlandıktan sonra Dişi-dişi luer-lock bağlantı C yardımıyla enjektör A ile B birbirine bağlanmalıdır.
2. Enjektör B'nin içeriği A'ya boşaltılarak işleme devam edilir. Bu işlem, tozun tamamı süspansiyon haline gelene kadar defalarca tekrarlanır.
3. Bu işlem gerçekleştirildikten sonra, şırıngada artık toz parçacıkları bırakmamaya dikkat edilmelidir. Şayet kalırsa, hastaya uygulanacak glukoz çözeltisi ile yıkanmalıdır.



Formülasyon 2

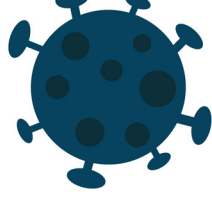
Lopinavir 10 mg/ml / Ritonavir 2,5 mg/ml				
Etkin ve Yardımcı Maddeler	20 ml	80 ml	160 ml	200 ml
Lopinavir 200 mg / Ritonavir 50 mg	1 kapsül (200 mg/ 50 mg)	4 kapsül (800 mg/ 200 mg)	8 kapsül (1600 mg/ 400 mg)	10 kapsül (2000 mg/ 500 mg)
Basit Şurup	20 ml (k.m.)	80 mL (k.m.)	160 ml (k.m.)	200 ml (k.m.)

Gerekli Malzemeler:

1. Havan ve havan eli
2. Konik mezür
3. Karıştırma çubuğu
4. Amber renkli cam şişe
5. Küçük plastik dozlama kabı

Hazırlama Şekli:

1. Tabletler havana alınarak, ince toz haline gelinceye kadar havan eli yardımıyla ezilir.
2. Toz karışımı konik mezüre aktarılır.
3. Havan ve havan eli bir miktar irigasyonluk su ile yıkanarak kalan doz mezüre aktarılır ve karıştırılır.
4. Yavaşça basit şurup eklenir.
5. İlacın elde edilen süspansiyonda homojen dağılımını sağlamak için en az 30 saniye boyunca iyice çalkalanır.
6. Hazırlanan süspansiyon amber şişe içerisine konulur.
7. Etiketlenir.
8. Her kullanım öncesi iyice çalkalanmalıdır.
9. Hazırlanan süspansiyon mL başına Lopinavir 10 mg / Ritonavir 2,5 mg içermektedir, hasta için gereken doz buna göre ayarlanarak kullanılmalıdır.



Saklama Süresi ve Koşulları:

Süspansiyonun stabilitesine ilişkin yeterli düzeyde çalışma bulunmadığından taze hazırlanması önerilmektedir. Kullanmadan önce iyice çalkalanmalıdır.

Basit Şurup Hazırlanışı

ŞURUP (TFM-01/2017)

Sükroz (Çay Şekeri) 667 g
Saflaştırılmış Su, y.m..... 1000 mL

Hazırlanışı: Darası alınmış bir kap içerisinde şeker, su ile yüksek olmayan bir ısıda su banyosunda eritilir. Sonra devamlı olarak karıştırılarak bir taşım kaynatılır. Buharlaşıp azalan suyun yerine kaynar su ilave edilir. Sıcak iken bezden geçirilir veya süzülür.

Örnek ; 200 mL şurup için Şeker = $667 \cdot 200 / 1000 = 133,4$ g

133,4 gram şeker tartılarak ılık su banyosunda eritilir. Karışım kaynadığı noktadan alınıp soğumaya bırakılır. Azalan su üzerine gerekli hacim kadar saflaştırılmış su ile tamamlanır⁶.

Formülasyon 3

İtalya Hastane Eczacıları Birliği tarafından yutma gücü çeken hastalar için katı dozaj formunun süspansiyon formuna çevrilmesi için geliştirilen ikinci alternatif method aşağıda yer almaktadır⁵.

- İlacın suda tamamen çözünmesi oldukça zordur. Film kaplama ile çözünürlüğü artırılmıştır.
- Tabletın mecburen ezilmesi gereken durumlarda; ilaç bir enjektörün içerisine yerleştirilir ve enjektöre 10 ml su çekilir. İlaç bu şekilde enjektör içerisinde su ile 4 (dört) saat bekletilir ve mümkün olduğunca çözünmesi sağlanır. Bulamaç şeklindeki ilaç karışımı beslenme tüpünden uygulanabilir.

Formülasyon 4

Best ve ark. tarafından pediyatrik hastalarda lopinavir/ritonavir kombinasyonunun farmakokinetiğinin ezilmiş ve ezilmemiş tablet uygulaması sonrasındaki farklılıklarına ilişkin yapılan çalışmada; tablet ezildikten sonra hazır ambalajlı ticari puding ile karıştırılarak pediyatrik hastalara uygulanmıştır⁷. Pediyatrik hastalarda katı dozaj formunun kullanımının gerekli olduğu durumlarda bu uygulama da alternatif olarak değerlendirilebilecektir.

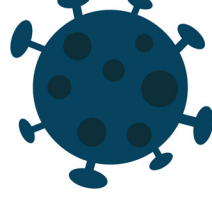
UYARILAR:

1. Kaletra 80 mg/20 mg Süspansiyon temininin mümkün olmadığı durumlarda eğer tablet formu ezilerek toz haline getirilip sıvı formülasyon hazırlanırsa biyoyararlanım değerlerinde lopinavir için %45, ritonavir için %47'lik bir azalma gerçekleşmektedir. Tedavi süresince lopinavir ve ritonavir kan konsantrasyonları izlenmeli, klinisyenler tarafından doz ayarlaması yapılmalıdır^{5,7,8,9}.

İrlanda Halk Sağlığı ekibinin Covid-19 bulaşı neticesinde gelişen akut solunum yetmezliğinde antiviral ajanların klinikte kullanımı ile ilgili yayımladığı kılavuzda katı dozaj formunun uygulanmadığı ve mecburen ilacın ezilmesi gerektiği durumlar oluştuğunda aşağıdaki önerinin dikkate alınabileceği belirtilmiştir;

- Oral solüsyona erişimin olmadığı ve ilacın ezilmesinin gerektiği durumlarda ilaç dozunun günde iki kez 2 tablet yerine bir miktar artırılarak günde iki kez 3 tablet olacak şekilde düzenlenmesi düşünülebilir¹⁰.

2. Stabilitelerinin bulunmadığı durumlarda süspansiyon dozaj şekli, yukarıda belirtilen yönetime göre hazırlanmalıdır. Mümkünse tedavi başladığında klinik ile koordine biçimde hematolojik değerlerin monitorizasyonunun planlanması gerekmektedir. Zira bu dozaj şeklinin bir dozu tablet formuna göre kan değerlerini oldukça arttırabilmektedir⁵.



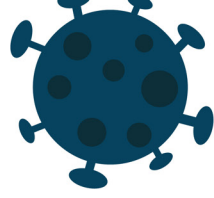
3. Kaletra 80 mg/20 mg Süspansiyon etanol ve propilen glikol içerdiğinden dolayı poliüretan besleme tüpleri ile potansiyel geçimsizlik durumu söz konusu olduğundan birlikte kullanımı önerilmemektedir. Silikon ve polivinil klorür (PVC) besleme tüpleri gibi etanol ve propilen glikol ile geçimli materyalden üretilen besleme tüpleri, KALETRA'nın uygulanması için kullanılabilir^{9,11}.

2.3. İLAÇ KULLANIMINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR:

KALETRA; lopinavir ve ritonavir içermektedir ve bunların her ikisi de P450 izoformu olan CYP3A'nın inhibitörleridir. KALETRA; klirens bakımından CYP3A'ya yüksek derecede bağlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olduğu ilaçlar ile birlikte alınmamalıdır. Bu ilaçlar aşağıdaki Tablo 3'te verilmektedir⁴.

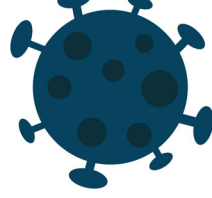
Tablo 3. Lopinavir/Ritonavir İle Birlikte Verilmemesi Gereken İlaçlar⁴

LOPINAVİR/RİTONAVİR İLE BİRLİKTE VERİLMEMESİ GEREKEN İLAÇLAR ⁴		
İLAÇ SINIFI	BİRLİKTE VERİLMEMESİ GEREKEN İLAÇ SINIFI	RASYONEL
Alfa1-adrenoreseptör antagonisti	Alfuzosin	Şiddetli hipotansiyona yol açabilecek alfuzosin plazma konsantrasyonlarında artış. Alfuzosin ile birlikte kullanımı kontrendikedir
Antianjinal	Ranolazin	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artışa yol açabilecek ranolazin plazma konsantrasyonlarında artış
Antiaritmikler	Amiodaron, dronedaron	Amiodaron ve dronedaron plazma konsantrasyonlarında artış. Bu sebeple, aritmi riski veya diğer ciddi advers reaksiyonların riskinde artış
Antibiyotikler	Fusidik asit	Fusidik asit plazma konsantrasyonlarında artış. Dermatolojik enfeksiyonlarda fusidik asit ile birlikte kullanımı kontrendikedir
Antikanser ajanlar	Neratinib	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artışa yol açabilecek neratinib plazma konsantrasyonlarında artış
Antikanser ajanlar	Venetoklaks	Venetoklaks plazma konsantrasyonlarında artış. Doz başlangıcı ve doz artışı fazında tümör lizis sendromu riskinde artış
Anti -gut	Kolşisin	Kolşisinin plazma konsantrasyonlarında artış. Renal ve/veya hepatik yetmezliği olan hastalarda ciddi ve/veya hayati tehdit edici reaksiyon potansiyeli
Antihistaminikler	Astemizol, terfenadin	Astemizol ve terfenadin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu sebeple, bu ajanlara bağlı ciddi aritmi riskinde artış



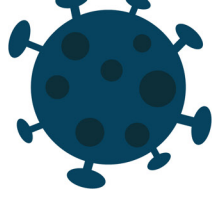
LOPİNAVİR/RİTONAVİR İLE BİRLİKTE VERİLMEMESİ GEREKEN İLAÇLAR⁴

İLAÇ SINIFI	BİRLİKTE VERİLMEMESİ GEREKEN İLAÇ SINIFI	RASYONEL
Antipsikotikler/ Nöroleptikler	Lurasidon	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artışa yol açabilecek lurasidon plazma konsantrasyonlarında artış
Antipsikotikler/ Nöroleptikler	Pimozid	Pimozidin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu sebeple, ciddi hematolojik anormalliklerin oluşum riski veya bu ajanlara bağlı diğer ciddi advers etki oluşumunda artış
Antipsikotikler/ Nöroleptikler	Ketiapin	Komaya yol açabilecek ketiapin plazma konsantrasyonlarında artış. Ketiapin ile birlikte kullanımı kontrendikedir
Ergot alkaloidleri	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ergot türevlerinin plazma konsantrasyonlarında artış, vazospazm ve iskemi dahil akut ergot toksisitesine yol açar
Prokinetik (GI motilite) ajan	Sisaprid	Sisapridin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajana bağlı ciddi aritmi riskinde artış
Hepatit C virüsü doğrudan etkili antiviraller	Elbasvir/grazoprevir	Alanin transaminaz (ALT) yükselişlerinde artış riski
Hepatit C virüsü doğrudan etkili antiviraller	Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Paritaprevir plazma konsantrasyonlarında artış; bu sebeple alanin transaminaz (ALT) yükselişlerinde artış riski
Lipid modifiye edici ajanlar	HMG-CoA redüktaz inhibitörleri: Lovastatin, simvastatin	Lovastatin ve simvastatinin plazma konsantrasyonlarında artış; bu nedenle rabdomiyoliz dahil miyopati riskinde artış



LOPİNAVİR/RİTONAVİR İLE BİRLİKTE VERİLMEMESİ GEREKEN İLAÇLAR⁴

İLAÇ SINIFI	BİRLİKTE VERİLMEMESİ GEREKEN İLAÇ SINIFI	RASYONEL
Lipid modifiye edici ajanlar	Mikrozomal trigliserit transfer proteini (MTTP) inhibitörü: Lomitapid	Lomitapidin plazma konsantrasyonlarında artış
Fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörü	Sildenafil	Sadece pulmoner arteryel hipertansiyon (PAH) tedavisi için kullanıldığında kontrendikedir. Sildenafilin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, sildenafil ile ilişkili advers etki potansiyelinde (hipotansiyon ve senkop dahil) artış.
Fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörü	Avanafil	Avanafilin plazma konsantrasyonlarında artış
Fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörü	Vardenafil	Vardenafilin plazma konsantrasyonlarında artış
Sedatifler/hipnotikler	Oral midazolam, triazolam	Oral midazolam ve triazolamın plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajanlara bağlı aşırı sedasyon ve solunum depresyonu riskinde artış. Parenteral uygulanan midazolam için dikkatli olunmalıdır.
Bitkisel ürün	St. John's Wort	Lopinavir ve ritonavir plazma konsantrasyonlarında azalma ve klinik etkilerinde azalma riski sebebiyle St. John's Wort (hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar



2.4. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:

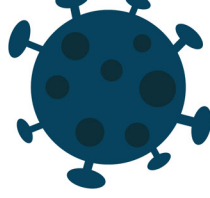
KALETRA her ikisi de P450 izoformu CYP3A'nın in vitro inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavir içermektedir. KALETRA'nın ve primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ilaç ürünlerinin birlikte alınması, diğer ilacın artmış plazma konsantrasyonları ile sonuçlanabilir ve bu da terapötik ve advers reaksiyonları artırabilir ya da uzatabilir⁴.

KALETRA, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ya da CYP1A2'yi inhibe etmez. KALETRA'nın in vivo olarak kendi metabolizmasını indüklediği ve sitokrom P450 enzimleri (CYP2C9 ve CYP2C19 dahil) ve glukuronidasyon ile metabolize edilen bazı ilaçların biyotransformasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, azalmış plazma konsantrasyonları ve birlikte alınan ilaçların etkililiğinin potansiyel olarak azalması ile sonuçlanabilir⁴.

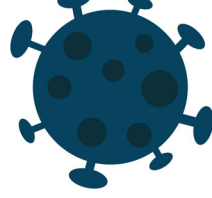
Lopinavir/Ritonavir ile etkileşime giren ilaçlar, etki mekanizmaları ve klinik tavsiyeler Tablo 4'te yer almaktadır.

Tablo 4. Lopinavir/Ritonavir ile etkileşime giren ilaçlar, etki mekanizmaları ve klinik tavsiyeler

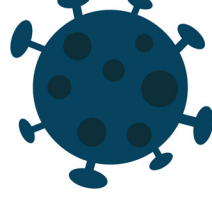
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Asit azaltıcı ajanlar	Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
Asit azaltıcı ajanlar	Ranitidin (150 mg QD)	Ranitidin: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
Alfa-1 adrenoreseptör antagonistleri	Alfuzosin	Alfuzosin: Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle alfuzosin konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Alfuzosin ile ilişkili hipotansiyon dahil toksisite aratabileceği için KALETRA ve alfuzosinin birlikte kullanılması kontrendikedir.
Analjezikler	Fentanil	Fentanil: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeniyle yüksek plazma konsantrasyonları sebebiyle yan etkilerin artma riski (solunum depresyonu, sedasyon)	Fentanilin KALETRA ile birlikte kullanılması durumunda yan etkilerin (özellikle solunum depresyonu ve ayrıca sedasyon) dikkatli izlenmesi tavsiye edilir.
Antianjinal	Ranolazin	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeniyle ranolazinin konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	KALETRA ve ranolazinin birlikte kullanılması kontrendikedir.



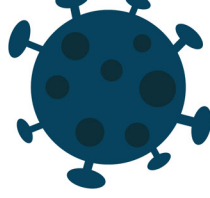
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antiarritmikler	Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak plazma konsantrasyonları artırılabilir.	Aritmi riskini ya da diğer advers reaksiyonları artırabileceği için KALETRA'nın amiodaron ya da dronedaron ile birlikte kullanılması kontrendikedir
Antiarritmikler	Digoksin	Digoksin: Lopinavir/ritonavir tarafından P-glikoprotein (P-gp) inhibisyonuna bağlı olarak plazma konsantrasyonları artırılabilir. P-gp indüksiyonu geliştiği için artmış digoksin düzeyi zamanla azalabilir.	KALETRA ve digoksinin birlikte uygulanması dikkatli olunması, eğer mümkünse digoksin konsantrasyonlarının terapötik olarak takibi önerilir. Ritonavirinin P-gp üzerinde akut inhibitör etkisinin digoksin düzeylerini önemli ölçüde artırması beklendiğinden, digoksin kullanan hastalarda KALETRA'nın reçete edilmesinde özel dikkat edilmelidir . Halihazırda KALETRA alan hastalarda digoksin uygulamasına başlanmanın beklenenden daha düşük digoksin konsantrasyonu artışları ile sonuçlanması mümkündür.
Antiarritmikler	Bepridil, Sistemik Lidokain, Kinidin	Bepridil, Sistemik Lidokain, Kinidin: Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında konsantrasyonlar artabilir.	Dikkat edilmesi ve mümkünse terapötik ilaç konsantrasyonu izlemesi tavsiye edilir



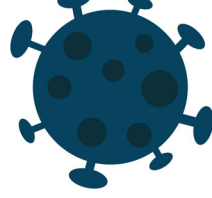
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antibiyotikler	Klaritromisin	Klaritromisin: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak klaritromisin EAA değerinde orta derecede artışlar beklenmektedir.	Renal yetmezliği olan hastalar için (CrCL <30 mL/dak) klaritromisinin doz azaltımı düşünülmelidir. Hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klaritromisinin KALETRA ile birlikte kullanımında dikkat edilmelidir.
Antikoagülanlar	Varfarin	Varfarin: Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında CYP2C9 indüksiyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar etkilenebilir.	INR'nin (uluslararası normalize oran) izlenmesi tavsiye edilir.
Antikoagülanlar	Rivaroksaban	Rivaroksaban EAA: ↑ %153 Cmin: ↑ %55 Lopinavir/ritonavir'in CYP3A ve P-gp inhibisyonu nedeni ile.	Rivaroksaban ile KALETRA'nın birlikte kullanılması, kanama riski artışına neden olabilen rivaroksaban maruziyetini artırabilir. KALETRA ile tedavi edilen hastalarda rivaroksaban kullanımı önerilmemektedir.
Antikoagülanlar	Vorapaksar	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeni ile serum konsantrasyonları artabilir.	Vorapaksar'ın KALETRA ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.
Antikonvülsanlar	Fenitoin	Fenitoin: CYP2C9 ve CYP2C19'un Lopinavir/ritonavir tarafından indüklenmesine bağlı olarak, kararlı durum konsantrasyonları orta derecede azalmıştır. Lopinavir: Fenitoin tarafından CYP3A indüksiyonuna bağlı olarak, konsantrasyonlar azalır.	Fenitoinin KALETRA ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanıldığında fenitoin düzeyleri izlenmelidir. Fenitoin ile birlikte alındığında, KALETRA dozunda bir artış öngörülebilir. Klinik uygulamada doz ayarlaması değerlendirilmemiştir. Fenitoin ile kombinasyon durumunda KALETRA günde bir kez uygulanmamalıdır.



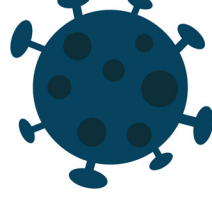
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antikonvülsanlar	Karbamazepin ve Fenobarbital	Karbamazepin: CYP3A'nın Lopinavir/ritonavir tarafından inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir. Lopinavir: CYP3A'nın karbamazepin ve fenobarbital tarafından indüklenmesine bağlı olarak konsantrasyonlar azalabilir.	Karbamazepin ya da fenobarbitalin KALETRA ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir. Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri izlenmelidir. Karbamazepin ya da fenobarbital ile birlikte alındığında, KALETRA dozunda bir artış öngörülebilir. Klinik uygulamada doz ayarlaması değerlendirilmemiştir. Karbamazepin ve fenobarbital ile kombinasyon durumunda KALETRA günde bir kez uygulanmamalıdır.
Antikonvülsanlar	Lamotrijin ve Valproat	Lamotrijin: EAA: ↓ %50 Cmin: ↓ %46 Cmaks: ↓ %56 Lamotrijin glukuronidasyonuun indüklenmesi sebebiyle; Valproat: ↓	KALETRA ve valproik asitin birlikte kullanılması durumunda hastalar azalan VPA etkisi için yakından izlenmelidir. Lamotrijinin idame dozunu alan hastalarda KALETRA'ya başlanması veya bırakılması: Lamotrijin dozunun KALETRA'ya başlandığında arttırılması, veya KALETRA bırakıldığında azaltılması gerekebilir; bu nedenle lamotrijin doz ayarlamasının gerekli olup olmadığını görmek için özellikle KALETRA'ya başlamadan önce, başladıktan veya bıraktıktan sonra 2 hafta boyunca plazma lamotrijin izlemesi yürütülmelidir. Halihazırda KALETRA alan ve lamotrijine başlayan hastalarda: Lamotrijinin önerilen doz artışı için doz ayarlaması gerekmemektedir.



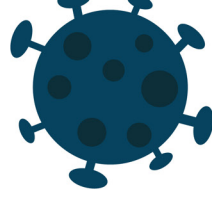
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antidepresanlar ve Anksiyolitikler	Trazodon tek doz (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: EAA ↑ 2,4-kat Trazodon ve ritonavirin birlikte kullanılmasını takiben mide bulantısı, baş dönmesi, hipotansiyon ve senkop gibi advers olaylar gözlenmiştir	Lopinavir/ritonavir kombinasyonunun trazodon maruziyetinde benzer bir artışa neden olup olmadığı bilinmemektedir. Kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır ve trazodonun daha düşük bir dozu düşünülmelidir.
Antifungaller	Ketokonazol ve İtrakonazol	Ketokonazol, İtrakonazol: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.	Ketokonazol ve itrakonazolün yüksek dozları (> 200 mg/gün) tavsiye edilmez.
Antifungaller	Vorikonazol	Vorikonazol: Konsantrasyonlar azalabilir.	Hastanın fayda/risk değerlendirilmesinin vorikonazol kullanım gerekçesini haklı göstermediği sürece vorikonazol ve KALETRA'nın içeriğinde olduğu gibi düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
Anti-Gut Ajanları	Kolşisin tek doz (Ritonavir 200 mg BID)	Kolşisin: EAA: ↑ 3-kat Cmaks: ↑ 1,8-kat Ritonavir'in CYP3A4 ve Pgp'yi inhibisyonu nedeni ile.	Özellikle böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda, kolşisin ilişkili nöromusküler toksisite (rabdomiyaliz dahil) potansiyel artışı nedeni ile KALETRA'nın kolşisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir. KALETRA ile tedavinin gerekli olduğu normal böbrek veya karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda kolşisin dozunun azaltılması yada kolşisin tedavisinde bir kesinti önerilir.
Antihistaminler	Astemizol, Terfenadin	Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir	Bu ajanların ciddi aritmi riskini artırabilmesi nedeniyle KALETRA ve astemizol ve terfenadinin birlikte kullanılması kontrendikedir.



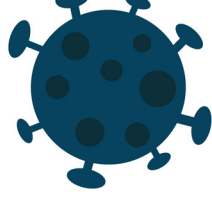
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Anti-infektifler	Fusidik Asit	Fusidik asit: Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle konsantrasyonları artabilir.	Dermatolojik endikasyonlarda, özellikle rabdomiyaliz gibi fusidik asit ile ilişkili advers olayların artma riski nedeni ile, KALETRA'nın fusidik asit ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Birlikte kullanımdan kaçınılamadığı, osteo-artiküler enfeksiyonlar için kullanıldığında, kaslar ile ilgili advers olaylar için yakın klinik gözlem fazlasıyla önerilmektedir.
Antimikobakteriyel	Bedakulin (tek doz) / Lopinavir / ritonavir 400/100 mg, (BID, çoklu doz)	Bedakulin: EAA: ↑ %22 Cmaks: ↔ Bedakulinin lopinavir/ritonavir ile uzun süreli kullanımında bedakulin plazma maruziyetleri üzerine ifade edilenden daha fazla etki gözlemlenebilir. Lopinavir/ritonavir yüzünden CYP3A4 inhibisyonu olasıdır.	Bedakulin ile ilişkili advers reaksiyonların görülme riski sebebiyle, lopinavir/ritonavir ile birlikte bedakulin kullanımından kaçınılmalıdır. Sağlanacak faydanın risklerin üzerinde olması durumunda, lopinavir/ritonavir ile birlikte bedakulin dikkatli kullanılmalıdır. Daha sık elektrokardiyogram ile izlem ve transaminaz izlem tavsiye edilmektedir.
Antimikobakteriyel	Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: EAA: ↑22% DM-6705 (aktif delamanid metaboliti): EAA: ↑30% Delamanidin lopinavir/ritonavir ile uzun süreli kullanımında, DM6705 maruziyetine ifade edilenden daha fazla etki gözlemlenebilir.	DM-6705 ile bağlantılı QTc uzaması riskinden dolayı, delamanid ve lopinavir/ritonavirin birlikte kullanılması gerektiğinde tüm delamanid tedavisi süresince çok sık EKG izlemi tavsiye edilmektedir



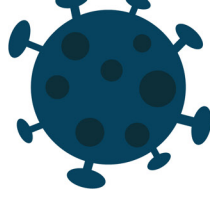
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antimikobakteriyel	Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (ana ilaç ve aktif 25-O-desasetil metaboliti) EAA:↑5,7 – kat Cmaks: :↑3,5 – kat	Rifabutin KALETRA ile birlikte verildiğinde önerilen dozu belirlenen günlerde haftada 3 kez (örn., Pazartesi-Çarşamba-Cuma) 150 mg'dır. Rifabutin maruziyetindeki beklenen artıştan dolayı rifabutin ile ilişkili nötropeni ve uveit dahil advers reaksiyonlar için ilave gözlem garanti edilmelidir. Haftada 3 kez 150 mg dozu tolere edemeyen hastalar için rifabutin dozunun, haftanın belirlenen günlerinde 2 kez 150 mg'a düşürülmesi önerilmektedir. Dozun haftada iki kez 150 mg'a düşürülmesi sonucu optimal rifabutin maruziyeti sağlanamayabilir bu nedenle rifamisin direnç riski oluşabilir ve tedavide başarısızlık olabilir. KALETRA için doz ayarlaması gerekli değildir.



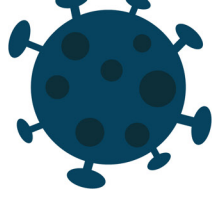
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antimikobakteriyel	Rifampisin	Lopinavir: Rifampisinin CYP3A'yı indüklemesine bağlı olarak lopinavir konsantrasyonlarında büyük düşüşler gözlemlenebilir.	KALETRA ve rifampisinin beraber verilmesi lopinavir konsantrasyonunu düşüreceği ve tedavi edici etkisini bariz azaltabileceği için önerilmez. KALETRA'nın günde iki kez 400 mg/400 mg'lık bir doz ayarlaması (örn., KALETRA 400/100 mg + ritonavir 300 mg), rifampisinin CYP3A4 indükleyici etkisini kompanse edebilmiştir. Bununla birlikte, böyle bir doz ayarlaması ALT/AST yükselişleri ve gastrointestinal bozukluklardaki artışla ilişkili olabilir. Bu nedenle, kesinlikle gerekli olduğuna karar verilmedikçe birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanım kaçınılmaz ise, KALETRA'nın günde iki kez 400 mg/400 mg'lık artmış dozu, güvenlik ve ilaç düzeyleri açısından yakından takip edilmek kaydıyla rifampisin ile kullanılabilir. KALETRA dozu sadece rifampisin başladıktan sonra yukarı yönde titre edilmelidir.
Antipsikotikler	Lurasidon	Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle lurasidonun konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Lurasidon ile birlikte kullanım kontrendikedir.
Antipsikotikler	Pimozid	Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle pimozid konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Ciddi hematolojik anormalliklerin riskini yada bu ajandan kaynaklı diğer ciddi advers etkileri artırabileceğinden pimozid ile KALETRA'nın birlikte kullanımı kontrendikedir.



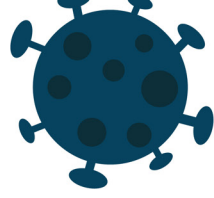
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antipsikotikler	Ketiapin	Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle ketiapin konsantrasyonları artabilir.	KALETRA'nın ketiapin ile birlikte kullanımı, ketiapine bağlı toksisiteyi artırabileceğinden kontrendikedir.
Benzodiazepinler	Midazolam	Oral Midazolam: EAA: ↑ 13-kat Parenteral Midazolam: EAA: ↑ 4-kat KALETRA tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle	KALETRA oral midazolam ile birlikte uygulanmamalıdır. KALETRA ve parenteral midazolamın birlikte uygulanmasında tedbirli olunmalıdır. Eğer KALETRA parenteral midazolam ile birlikte kullanılıyorsa, bu, solunum depresyonu ve/veya uzatmış sedasyon durumunda bir yoğun bakım ünitesinde ya da yakın klinik izlemenin yapılabileceği ve uygun tıbbi yönetim sağlanabilecek benzer bir ortamda yapılmalıdır. Özellikle midazolamın bir tek dozundan daha fazlası uygulanırsa midazolam için doz ayarlaması göz önünde tutulmalıdır.
Beta2 adrenoseptör agonistleri (uzun etkili)	Salmeterol	Salmeterol: Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir..	Bu kombinasyon, QT uzaması, çarpıntı ve sinüs taşikardiyi içeren kardiyovasküler advers etki riskinde artışa sebep olabilir. Bu nedenle KALETRA'nın salmeterol ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez.
Kalsiyum Kanal Blokörleri	Felodipin, nifedipin, ve nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	KALETRA ile birlikte kullanıldığında terapötik ve advers olayların klinik olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir.
Kortikosteroidler	Deksametazon	Lopinavir: Deksametazonun CYP3A'yı indüksiyonuna bağlı olarak lopinavir konsantrasyonları azalabilir.	KALETRA ile birlikte kullanıldığında antiviral etkililiğin klinik izlenmesi tavsiye edilmektedir.



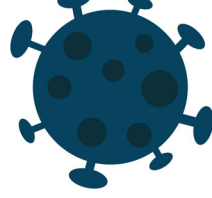
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Kortikosteroidler	İnhale, enjektabl veya intranazal flutikazon propiyonat, budesonid, triamsinolon	Flutikazon propiyonat: 50 mikrogram intranazal günde 4 kez Plazma konsantrasyonları ↑ Kortisol düzeyleri ↓ %86	Flutikazon propiyonat solunduğunda daha büyük etkiler beklenebilir. Ritonavir ve inhale ya da intranazal olarak uygulanan flutikazon propiyonat alan hastalarda Cushing sendromu dahil olacak şekilde sistemik kortikosteroid etkileri ve adrenal supresyon bildirilmiştir. Bu durum, aynı zamanda P450 3A yoluyla metabolize olan diğer kortikosteroidlerle de meydana gelebilir (örn., budesonid ve triamsinolon). Sonuç olarak, tedavinin potansiyel faydası sistemik kortikosteroidin etkilerinin riskini karşılamadıkça KALETRA'nın ve bu glukokortikoidlerin eşlik eden uygulaması tavsiye edilmemektedir. Lokal ve sistemik etkilerin yakından izlenmesiyle glukokortikoidin dozunun azaltılması ya da CYP3A4 için bir substrat olmayan (örn., beklometazon) bir glukokortikoide geçilmesi düşünülmelidir. Dahası, glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda progresif doz azaltımının daha uzun bir dönemde uygulanması gerekebilir.
Fosfodiesteraz (PDE5) İnhibitörleri	Avanafil (ritonavir 600 mg (BID))	Avanafil: EAA: ↑ 13-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesine bağlı olarak	KALETRA'nın avanafil ile birlikte kullanımı kontrendikedir



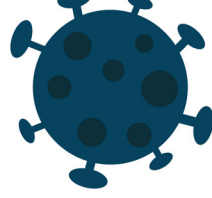
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Fosfodiesteraz (PDE5) İnhibitörleri	Tadalafil	Tadalafil: EAA: ↑ 2-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesine bağlı olarak.	Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için: KALETRA'nın sildenafil ile birlikte kullanımı kontrendikedir. KALETRA'nın tadalafil ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Fosfodiesteraz (PDE5) İnhibitörleri	Sildenafil	Sildenafil: EAA: ↑ 11-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile.	Erektile disfonksiyon için: KALETRA alan hastalara sildenafil ya da tadalafil verildiğinde; hipotansiyon, senkop, görsel değişiklikler ve uzamış ereksiyon gibi advers olaylar için özellikle dikkat edilmelidir. KALETRA ile birlikte alındığında, sildenafil dozları 48 saat içinde 25 mg'ı ve tadalafil dozları her 72 saatte bir 10 mg'ı geçmemelidir.
Fosfodiesteraz (PDE5) İnhibitörleri	Vardenafil	Vardenafil: EAA: ↑ 49-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile.	Vardenafilin KALETRA ile birlikte kullanımı kontrendikedir
Ergot alkaloidleri	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile serum konsantrasyonları artabilir	Vazospazm ve iskemi içeren akut ergot toksisitesine neden olabileceğinden ergot alkaloidlerinin KALETRA ile birlikte kullanımı kontrendikedir
GI motilite ajanı	Sisaprid	Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile serum konsantrasyonları artabilir	Bu ajan kaynaklı ciddi aritmi riskini artırabileceğinden sisapridin KALETRA ile birlikte kullanımı kontrendikedir



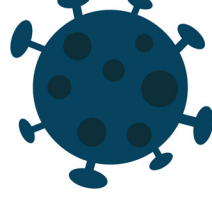
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
HCV doğrudan etkili antiviraller	Elbasvir/ grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: EAA: ↑ 2,71-kat Cmaks: ↑1,87-kat C24: ↑3,58-kat Grazoprevir: EAA: ↑ 11,86-kat Cmaks: ↑ 6,31-kat C24: ↑ 20,70-kat (CYP3A inhibisyonu içeren kombinasyon mekanizması) Lopinavir: ↔	Elbasvir/grazoprevirin KALETRA ile birlikte kullanımı kontrendikedir.
HCV doğrudan etkili antiviraller	Glekaprevir/ pibrentasvir	Lopinavir/ritonavir tarafından P-glikoprotein, BCRP ve OATP1B'nin inhibe edilmesi nedeniyle serum konsantrasyonlarında artış görülebilir.	Glekaprevir maruziyetinin artması ile ilişkili olarak ALT yükselmelerine ilişkin riskin artması nedeniyle glekaprevir/pibrentasvir ile KALETRA'nın eş zamanlı olarak kullanılması önerilmemektedir.
HCV doğrudan etkili antiviraller	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir 25/150/100 mg QD (+ 400mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: EAA: ↑ 2,17-kat Cmaks: ↑2,04-kat Çukur: ↑2,36-kat (CYP3A/efluks taşıyıcılarının inhibisyonu) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Birlikte kullanımı kontrendikedir. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, lopinavir/ritonavir 800/200mg QD ile birlikte uygulanmıştır. Doğrudan etkili antiviraller ve lopinavir üzerine etki, lopinavir/ritonavir 400/100mg BID uygulandığında gözlemlenen ile benzerdir



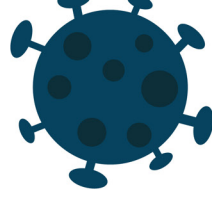
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
HCV doğrudan etkili antiviraller	Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir (25/150/100mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: ↔ EAA: ↑ 6,10-kat Cmaks: ↑4,76-kat Çukur: ↑12,33-kat (CYP3A/efluks taşıyıcılarının inhibisyonu) Lopinavir: ↔	
HCV doğrudan etkili antiviraller	Sofosbuvir/ velpatasvir/ voksilaprevir	Lopinavir/ritonavir tarafından P-glikoprotein, BCRP ve OATP1B1/3'ün inhibe edilmesi nedeniyle sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin serum konsantrasyonlarında artış görülebilir. Bununla birlikte, yalnızca voksilaprevir maruziyetinde görülen artış klinik olarak önemli olduğu yönünde değerlendirilmektedir.	Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir kombinasyonunun KALETRA ile eş zamanlı uygulanması önerilmemektedir.
HCV proteaz inhibitörleri	Simeprevir günde 200 mg (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: EAA: ↑ 7,2-kat Cmaks: ↑ 4,7-kat Cmin: ↑ 14,4-kat	Simeprevirin KALETRA ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.



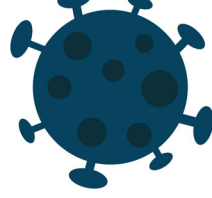
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Bitkisel Ürünler	St John's wort (Hypericum perforatum, sarı kantaron otu)	Lopinavir: Sarı kantaron otu bitkisel preparatının CYP3A'yı indüklemesine bağlı olarak konsantrasyonlar azalabilir.	Sarı kantaron otu içeren bitkisel preparatlar lopinavir ve ritonavir ile kombine edilmemelidir. Eğer bir hasta halihazırda sarı kantaron otu alıyorsa, sarı kantaron otunu kesiniz ve eğer mümkünse viral düzeyleri kontrol ediniz. Sarı kantaron otunun kesilmesi üzerine lopinavir ve ritonavir düzeyleri arttırabilir. KALETRA dozunun ayarlanması gerekebilir. İndüklemeye etkisi, sarı kantaron otu ile tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 hafta süreyle kalıcı olabilir. Bu nedenle, KALETRA sarı kantaron otunun kesilmesinden 2 hafta sonra güvenli bir şekilde başlatılabilir
İmmünosupresanlar	Siklosporin, Sirolimus (rapamisin) ve Takrolimus	Siklosporin, sirolimus (rapamisin), takrolimus: CYP3A'nın lopinavir/ritonavir tarafından inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	Bu ürünlerin plazma düzeyleri stabilize olana kadar daha sık terapötik konsantrasyon izlemesi tavsiye edilmektedir.
Lipid modifiye edici ajanlar	Lomitapid	CYP3A4 inhibitörleri lomitapid maruziyetini arttırır, güçlü inhibitörler maruziyeti yaklaşık olarak 27 kat arttırır. Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle, lomitapid konsantrasyonlarında artış beklenmektedir	KALETRA'nın lomitapid ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir.



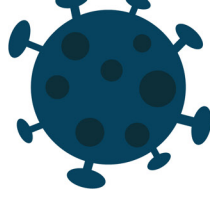
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Lipid modifiye edici ajanlar	Atorvastatin	Atorvastatin: EAA: ↑ 5,9-kat Cmaks: ↑ 4,7-kat KALETRA'nın CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	KALETRA'nın atorvastatin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Eğer atorvastatin kullanımının kesinlikle gerekli olduğu düşünülüyorsa, atorvastatinin olası en düşük dozu dikkatli güvenlik izlemesi ile birlikte uygulanmalıdır
Lipid modifiye edici ajanlar	Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: EAA: ↑ 2-kat Cmaks: ↑ 5-kat Rosuvastatin CYP3A4 tarafından zayıf bir şekilde metabolize edilirken, plazma konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiştir. Bu etkileşimin mekanizması, taşıyıcı proteinlerin inhibisyonundan kaynaklanabilir.	KALETRA rosuvastatin ile birlikte alındığında özellikle dikkat edilmelidir ve doz azaltımı düşünülmelidir.
Lipid modifiye edici ajanlar	Fluvastatin ya da Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Klinik açıdan ilişkili bir etkileşim beklenmemektedir. Pravastatin, CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilmez. Fluvastatin CYP2C9 tarafından kısmen metabolize edilir.	Eğer bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile tedavi endike ise, fluvastatin ya da pravastatin tavsiye edilmektedir.
Opioidler	Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Opioidler	Metadon	Metadon: ↓	Metadonun plazma konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.



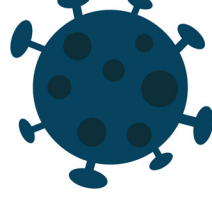
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Oral kontraseptifler	Etinil estradiol	Etinil estradiol: ↓	KALETRA 'nın etinil estradiol içeren kontraseptiflerle birlikte uygulanması durumunda (kontraseptif formülasyonuna bağlı olmaksızın örn., oral ya da yama), ilave kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.
Tiroid hormonu replasman tedavisi	Levotiroksin	Ritonavir içeren ürünler ve levotiroksin arasındaki potansiyel etkileşimi gösteren pazarlama sonrası vakaları rapor edilmiştir.	Lopinavir / ritonavir tedavisine başlandıktan ve / veya sona ermesinden en az bir ay sonra levotiroksin ile tedavi edilen hastalarda Tiroid uyarıcı hormon (TSH) izlenmelidir
Damar genişletici ajanlar	Bosentan	Lopinavir-ritonavir: Bosentanın CYP3A4'ü induksiyonu nedeni ile lopinavir/ritonavir plazma konsantrasyonları azalabilir. Bosentan: EAA: ↑ 5-kat Cmaks: ↑ 6-kat İlk olarak, bosentan Cmin artışı yaklaşık 48 kattır. Lopinavir/ritonavirin CYP3A4'ü inhibe etmesi nedeniyle.	KALETRA'nın bosentan ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir . KALETRA bosentan ile birlikte kullanıldığında, HIV tedavisinin etkililiği gözlemlenmelidir ve bosentan toksisitesi için özellikle birlikte kullanımın başladığı ilk hafta hastalar yakından takip edilmelidir.
Damar genişletici ajanlar	Riosiguat	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A ve P-gp inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.	KALETRA'nın riosiguat ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: Lopinavir/ritonavir'in glukuronidasyonu arttırmasına bağlı olarak konsantrasyonlar azaltılabilir.	Azalmış abakavir ve zidovudin konsantrasyonlarının klinik önemi bilinmemektedir .



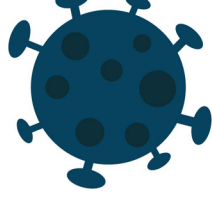
İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
Antiretroviral ajanlar Ters non-nükleozid transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)	Tenofovir disoprosil fumarat (DF), 300 mg QD (245 mg tenofovir disoprosile eşdeğer)	Tenofovir: EAA: ↑ %32 Cmaks : ↔ Cmin : ↑ %51 Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları renal bozukluklar da dahil olacak şekilde tenofovir ile ilişkili advers olayları güçlendirebilir.
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: EAA: ↓ %20 Cmaks : ↓ %13 Cmin : ↓ %42	Efavirenz ile birlikte alındığında KALETRA'nın dozu günde iki kez 500/125 mg'a arttırılmalıdır. KALETRA, efavirenz ile kombine olarak kullanıldığında günde bir kez uygulanmamalıdır.
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (tek başına alınan 400/100 mg BID'ye göre)	Efavirenz ile birlikte alındığında KALETRA'nın dozu günde iki kez 500/125 mg'a arttırılmalıdır. KALETRA, efavirenz ile kombine olarak kullanıldığında günde bir kez uygulanmamalıdır.
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: EAA: ↓ %27 Cmaks : ↓ %19 Cmin : ↓ %51	Nevirapin ile birlikte alındığında KALETRA'nın dozu günde iki kez 500/125 mg'a arttırılmalıdır. KALETRA, nevirapin ile kombine olarak kullanıldığında günde bir kez uygulanmamalıdır



İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirin: EAA: ↓ %35 Cmin: ↓ %45 Cmaks: ↓ %30 Lopinavir : EAA: ↔ Cmin: ↓ %20 Cmaks: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
Antiretroviral ajanlar (Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI))	Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsül 400/100 mg BID)	Rilpivirin: EAA: ↑ %52 Cmin: ↑ %74 Cmaks: ↑ %29 Lopinavir: EAA: ↔ Cmin: ↓ %11	KALETRA'nın rilpivirin ile birlikte kullanılması, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir; fakat doz ayarlaması gerekli değildir.
Antiretroviral ajanlar (Integraz İnhibitörü)	Maravirok	Maravirok: EAA: ↑ %295 Cmaks: ↑ %97 Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	Günde iki kez 400 mg/100mg KALETRA ile birlikte kullanımda maravirok dozu günde iki kez 150 mg'a düşürülmelidir
Antiretroviral ajanlar (HIV CCR5-antagonist)	Raltegravir	Raltegravir EAA: ↔ Cmaks : ↔ C12: ↓ %30 Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI)			Mevcut tedavi yönergelerine göre, proteaz inhibitörleri ile ikili tedavi genellikle tavsiye edilmemektedir



İlaç Sınıfı	Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, Cmaks, Cmin'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	KALETRA ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI)	Fosamprenavir / ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) ya da Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir konsantrasyonları önemli ölçüde azaltılmaktadır	Daha önce proteaz inhibitörü kullanan hastalarda, fosamprenavirin artmış dozlarının (1400 mg BID) lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) ile birlikte kullanılması, fosamprenavir/ritonavirin standart dozları ile karşılaştırıldığında virolojik etkililikte artış olmadan kombinasyon rejimleri ile gastrointestinal advers olayların ve trigliserid düzeylerindeki yükselmelerin insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Bu ilaçların birlikte uygulanmaları tavsiye edilmemektedir. Amprenavir ile kombinasyon durumunda KALETRA günde bir kez uygulanmamalıdır.
Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI)	İndinavir, 600 mg BID	İndinavir: EAA: ↔ Cmin: ↑ 3,5-kat Cmaks: ↓ (tek başına 800 mg TID'ye indinavire göre) Lopinavir: ↔ (geçmiş karşılaştırmaya göre)	Bu kombinasyon için uygun dozlar, etkililik ve güvenliliğe göre, ortaya konulmamıştır.
Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI)	Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI)	Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: EAA: ↓ %55 Cmin: ↓ %70 Cmaks: ↓ %47	Bu ilaçların birlikte kullanımı tavsiye edilmez.

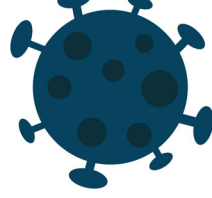


**COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) TEDAVİSİNDE
KULLANILACAK İLAÇLARA İLİŞKİN BİLGİLENDİRME
LOPINAVİR 200 MG/RİTONAVİR 50 MG FİLM TABLET**



Bilinen metabolik profillere dayanarak, Lopinavir/ritonavir ve dapson, trimetoprim/ sulfametoksazol, azitromisin ya da flukonazol arasında klinik olarak önemli etkileşimler beklenmemektedir. Detaylı bilgi için müstahzarın kısa ürün bilgisine erişim sağlanmalıdır.

Hazırlama ve uygulama sonrasında kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.



3. KAYNAKÇA:

1. T.C. S.B. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV2 Enfeksiyonu) Rehberi
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, COVID-19 Çocuk Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi
4. T.C. S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu KÜB/KT Listesi, Kaletra 200MG/50MG Film Kaplı Tablet Kısa Ürün Bilgisi, 18.03.2020
5. Italian Society of Hospital Pharmacy, Operating instruction for the preparation of master preparations based on antiretrovirals to be administered to patients who are unable to swallow solid whole forms, 09.03.2020 (https://www.eahp.eu/sites/default/files/istruzione_operativa_antiretroviralisifo_sifap_rev00_9_marzo_2020_def.pdf, 18.03.2020)
6. Türk Farmakopesi 2017; TC Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1098, 1. Baskı: Ankara, 2018.
7. Best BM, Capparelli EV, Diep H, Rossi SS, Farrell MJ, Williams E, Lee G, van den Anker JN, Rakhmanina N. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011 Dec 1;58(4):385-91.
8. Liverpool Drug Interactions Group, Experimental COVID-19 Therapies Administration in cases of swallowing difficulties, 13.03.2020. (https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid__Swallowing_2020_Mar13.pdf, 13.03.2020)
9. Brown K., Thomas D., McKenney K., Reeder M., Simonson R.B., Bicer C., Nettles R.E., Crauwels H. Impact of Splitting or Crushing on the Relative Bioavailability of the Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Single-Tablet Regimen, Clin Pharmacol Drug Dev. 2019 May;8(4):541-548.
10. Specific Antiviral Therapy in the Clinical Management of Acute Respiratory Infection with SARS-CoV-2 (COVID-19). Approved by: Dr Vida Hamilton, HSE National Clinical Advisor and Group Lead, Acute Hospitals.
11. Kaletra (lopinavir and ritonavir) tablet for oral use, Kaletra (lopinavir and ritonavir) oral solution, Highlights Of Prescribing Information, Initial U.S. Approval: 2000

