快利佳錠劑
KALETRA (lopinavir/ritonavir) tablets

衛署藥輸字第 024560 號

快利佳膜衣錠 100 毫克 / 25 毫克
KALETRA (lopinavir/ritonavir) Film-Coated tablets 100 mg / 25 mg

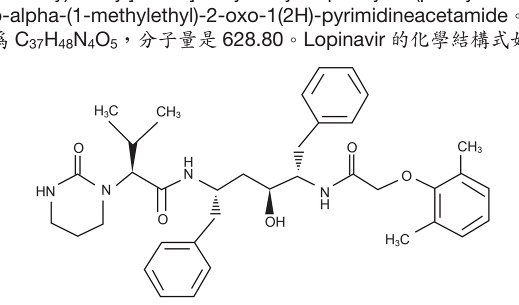
衛署藥輸字第 025067 號

本藥須由醫師處方使用

簡介

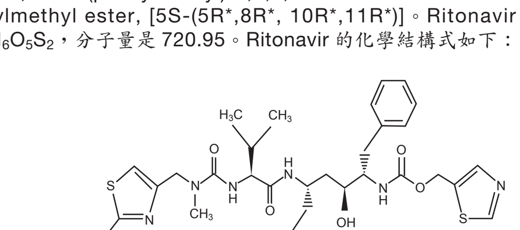
Kaletra (lopinavir/ritonavir) 是 lopinavir 和 ritonavir 的複方製劑。Lopinavir 是一種人類免疫不全病毒 HIV-1 及 HIV-2 蛋白酶 (protease) 的抑制劑。Kaletra 複方製劑中所含的 ritonavir 可以抑制 lopinavir 被 CYP3A (細胞色素 P450 3A) 代謝，所以可以增加 lopinavir 的血漿濃度。

Lopinavir 是白色至淡褐色的粉末。Lopinavir 易溶於甲醇和乙醇，可溶於異丙醇，但不溶於水。Lopinavir 的化學式爲 [1S-[1R*,(R*), 3R*, 4R*]]-N-[4-[[(2,6-dimethylphenoxy) acetyl]amino]-3-hydroxy-5- phenyl-1-(phenylmethyl) pentyl] tetrahydro-alpha-(1-methylethyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacetamide。Lopinavir 的分子式爲 $C_{37}H_{48}N_4O_5$，分子量是 628.80。Lopinavir 的化學結構式如下：



Ritonavir 的化學式爲

10-Hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1-methylethyl)-4-thiazolyl]-3, 6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5S-(5R*,8R*, 10R*,11R*)]。Ritonavir 的分子式爲 $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$，分子量是 720.95。Ritonavir 的化學結構式如下：



衛署藥輸字第 024560 號「快利佳錠劑」供口服投與使用，所含之主成分劑量爲 lopinavir 200 毫克和 ritonavir 50 毫克；另含下列非活性成分：copovidone、sorbitan laurate、膠狀二氧化矽和丁烯二酸硬脂酸鈉，膜衣層成分：hypromellose、二氧化鈦、polyethylene glycol 400、hydroxypropyl cellulose、滑石、膠狀二氧化矽、polyethylene glycol 3350、黃色氧化鐵 E172 和 polysorbate 80。

衛署藥輸字第 025067 號「快利佳膜衣錠 100 毫克 /25 毫克」供口服投與使用，所含之主成分劑量爲 lopinavir 100 毫克和 ritonavir 25 毫克；另含下列非活性成分：copovidone、sorbitan laurate、colloidal anhydrous silica (膠狀二氧化矽) 和 sodium stearyl fumarate (丁烯二酸硬脂酸鈉)，膜衣層 (Opadry II yellow 85F32450) 成分：Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Talc, Macrogols type 3350 (Polyethylene glycol 3350), Yellow ferric oxide E172。

適應症

治療人類免疫缺乏病毒 (HIV) 的感染。

說明：

Kaletra 可以併用其他抗反轉錄病毒藥物，用於治療 HIV 感染。本適應症是根據一爲期 48 週的 Kaletra 對照試驗及一些爲期 144-360 週的較小型、無對照組的 Kaletra 劑量範圍試驗之受試者的血漿 HIV RNA 濃度及 CD_4 細胞數目所作的分析。

Kaletra 每天一次之用法不建議使用在任何小兒科病人身上。

當未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人使用 Kaletra 作初始治療時 (試驗 418)，應注意使用 Kaletra 膠囊每天一次組比使用 Kaletra 膠囊每天二次組的腹瀉發生率高 (57% vs. 35% - 所有等級、可能或很可能與藥品有關之事件；16% vs. 5% - 至少爲中度嚴重度和可能或很可能與藥品有關之事件)(請見 " 臨床藥理學 "、" 不良反應 " 及 " 用法用量 " 章節說明)。

用法及用量

Kaletra 錠劑可與食物併服或單獨使用。

Kaletra 錠劑應整顆吞服，不可咀嚼、折斷或壓碎。

Kaletra 的口服建議劑量如下：

成人：

Kaletra 錠劑 400/100 毫克 (二顆 200/50 mg 錠劑) 每天二次與食物併服或單獨使用。

Kaletra 800/200 毫克 (四顆 200/50 mg 錠劑) 每天一次與食物併服或單獨使用的用法，可使用在有少於三個與 lopinavir 相關之抗藥性突變數目的病患。Kaletra 每天投與一次的用法，尚未有足夠的數據被證實可使用在有三個或超過三個與 lopinavir 相關之抗藥性突變數目的成人病人 (見臨床試驗)。

因此 Kaletra 每天投與一次的用法，不建議使用在下列與 lopinavir 相關之抗藥性突變數目三個以上的成人病患：L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T 以及 I84V。

Kaletra 每天一次的用法，不應與 carbamazepine、phenobarbital 或 phenytoin 併用 (見藥品交互作用)。

對於有治療經驗之病人，本藥品之錠劑比軟膠囊之生體可用率高，相同劑量時，錠劑的血中濃度 (C_{max}) 可能比膠囊劑型高於 30~70%，請小心使用。

合併治療

Omeprazole 和 Ranitidine

Kaletra 錠劑不需調整劑量即可與制酸劑 (omeprazole 和 ranitidine) 併用 (請參閱臨床藥理學・表九)。

Efavirenz、Nevirapine、Amprenavir 或 Nelfinavir

當與 efavirenz、nevirapine、amprenavir 或 nelfinavir 合併使用在有治療經驗的病患時，當在臨床上 (藉由治療史或實驗室證據) 懷疑其對 lopinavir 的感受性會降低時，可考慮增加 lopinavir/ritonavir 劑量至 500/125 毫克每天二次 (例如，兩顆 200/50 毫克錠劑和一顆 100/25 毫克錠劑) (請參閱藥品交互作用)。

Kaletra 每天一次的用法不應與 efavirenz, nevirapine, nelfinavir 或 amprenavir 併服。

懷孕及產後期間的建議劑量

懷孕及產後期間不需調整 lopinavir/ritonavir 劑量。

Lopinavir/ritonavir 每天投與一次的用法不建議使用在懷孕女性身上，因尚未有藥物動力學和臨床資料支持。

小兒科病人

Lopinavir/ritonavir 不應該以每天一次的使用方式投與小兒科病人。醫護人員應特別小心精確計算 Kaletra 的劑量，指導使用劑量，以避免用藥疏失。

在體重 35 kg 或以上或體表面積 * 大於等於 1.4 m^2 的兒童當未與 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 併服時，可使用 Kaletra 錠劑成人劑量 (400/100 mg 每天二次)。兒童體重小於 35 kg 或體表面積介於 0.6-1.4 m^2 且能吞服錠劑時，請參考以下錠劑劑量表。

醫師應針對每位兒童，以體重或體表面積爲基準計算 Kaletra 的適當劑量且不可超過成人劑量。

另有 Kaletra 內服液劑可供兒童體表面積小於 0.6 m^2 或無法確實地吞服錠劑時使用。

* 體表面積 (m^2)= $\sqrt{身高 (cm) \times 體重 (kg) / 3600}$

下表爲以體表面積爲基準之 Kaletra 100/25 mg 錠劑給藥準則。

當未與 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 併服時，小兒劑量指導準則	
體表面積 (m^2)	建議 100/25 mg 錠劑顆粒數，每天二次
≥0.6 to <0.9	2 顆錠劑 (200/50 mg)
≥0.9 to <1.4	3 顆錠劑 (300/75 mg)
≥1.4	4 顆錠劑 (400/100 mg)

合併治療

Efavirenz、Nevirapine、Nelfinavir 或 Amprenavir

下表爲當與 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 併服時，以體表面積爲基準之 Kaletra 100/25 mg 錠劑小兒給藥準則：

當與 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 併服時，以體表面積爲基準之小兒給藥準則	
體表面積 (m^2)	建議 100/25 mg 錠劑顆粒數，每天二次
≥0.6 to <0.8	2 顆錠劑 (200/50 mg)
≥0.8 to <1.2	3 顆錠劑 (300/75 mg)
≥1.2 to <1.7	4 顆錠劑 (400/100 mg)
≥1.7	5 顆錠劑 (500/125 mg)

下表爲以體重爲基準之 Kaletra 100/25 mg 錠劑小兒給藥準則。

當未與 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 併服時，以體重爲基準之小兒給藥準則	
體重 (kg)	100/25 mg 錠劑顆粒數，每天二次
7 to < 15 kg	不建議使用錠劑，請使用內服液劑
15 to 25 kg	2
> 25 to 35 kg	3
> 35 kg	4# (或 2 顆 200/50 mg 錠劑)

\# 對於那些可吞服較大顆錠劑的病患亦可選擇服用二顆 200/50mg 錠劑達到此劑量。

合併使用 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir

下表爲當兒童合併使用 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 時，以體重爲基準之 Kaletra100/25 mg 錠劑給藥準則。

當合併使用 efavirenz、nevirapine、nelfinavir 或 amprenavir 時，以體重為基準之小兒給藥準則	
體重 (kg)	100/25 mg 錠劑顆粒數，每天二次
7 to < 15 kg	不建議使用錠劑，請使用內服液劑
15 to 20 kg	2
> 20 to 30 kg	3
> 30 to 45 kg	4#
> 45 kg	5

\# 對於那些可吞服較大顆錠劑的病患亦可選擇服用二顆 200/50mg 錠劑達到此劑量。

另有 Kaletra 內服液劑可供無法服用 Kaletra 錠劑之兒童使用。詳見 Kaletra 內服液劑仿單之用法用量說明。

禁忌

已知對 lopinavir、ritonavir 或其任何成分過敏的病人禁用 Kaletra。

Kaletra 不可以和高度依賴 CYP3A 代謝的藥物及血漿濃度升高將引起嚴重和 / 或威脅生命反應的藥物併用。這些藥物列於表一。

表一、禁止與 Kaletra 併用的藥品

藥品分類	該類中，禁止與 Kaletra 併用的藥品
Alpha 1 腎上腺受器拮抗劑	alfuzosin HCl
抗心律不整藥物	dronedarone
抗生素	fusidic acid
抗痛風藥物	腎和 / 或肝功能不全之患者禁止併用 colchicine
抗組織胺藥物	Astemizole、Terfenadine
抗精神病藥物	Blonanserin
Benzodiazepines	Midazolam、Triazolam
Ergot (麥角) 衍生物	Ergotamine、Dihydroergotamine、Egonovine、Methylergonovine
促進腸胃蠕動藥物	Cisapride
生藥製劑	St. John's Wort (*Hypericum perforatum* 金絲桃)
HMG-CoA 還原酶抑制劑	Lovastatin、Simvastatin
長效 beta 腎上腺受器促進劑	Salmeterol
抗精神病藥物	Pimozide
PDE5 抑制劑	Sildenafil*(Revatio®)，僅指於當使用在治療肺動脈高血壓 (PAH)

* 請見警語及注意事項和藥品交互作用之併用 sildenafil 治療勃起功能障礙

警語及注意事項

藥品交互作用

Kaletra 是 P450 isoform CYP3A 的抑制劑。Kaletra 與主要經由 CYP3A 代謝的藥品一起併用時，可能會增加這些藥品的血漿濃度，而增加或延長這些藥品的療效和不良反應 (見禁忌 - 表一、藥品交互作用及藥物動力學：藥品交互作用)。

抗痛風藥物

有報告指出，病患服用 colchicine 和強效 CYP3A 抑制劑，如 ritonavir，曾發生威脅生命及致命的藥物交互作用反應 (詳見禁忌症和藥品交互作用)。

抗分枝桿菌藥物

標準劑量 Kaletra 不可與 rifampin 併用，因為會大幅降低 lopinavir 的濃度，而可能明顯降低治療效果 (請見藥品交互作用)。

Bedaquiline 合併使用強力 CYP3A4 抑制劑會增加 bedaquiline 全身性的曝露量，並可能會同時增加 bedaquiline 相關的副作用風險 (詳見藥物交互作用)。Bedaquiline 合併使用 lopinavir/ritonavir 必須非常小心，僅有在臨床效益大於風險時才建議併用。

Delamanid 合併使用強力 CYP3A (lopinavir/ritonavir) 抑制劑會些微增加 delamanid 代謝物的曝露量，而此代謝物和 QTc 延長有關。因此，如果 delamanid 和 lopinavir/ritonavir 的合併使用被認為是必要時，建議整個 delamanid 的治療過程進行頻繁的 ECG 偵測。(詳見藥物交互作用)

皮質類固醇

當 Kaletra (lopinavir/ritonavir) 與 fluticasone 或其他皮質類固醇併用時，由於 fluticasone 與其他皮質類固醇會經由 CYP3A4 代謝 (如 Budesonide)，除非整體利益大過風險 (包含庫欣氏症或腎上腺皮質抑制)，否則不建議使用。當 Kaletra (lopinavir/ritonavir) 與 fluticasone propionate 併用，會明顯增加 fluticasone propionate 的血漿濃度及降低 cortisol 的血清濃度。曾有報導指出當 lopinavir/ritonavir 與以吸入或鼻內投與之 fluticasone propionate 或 budesonide 併用時，會產生全身性的皮質類固醇作用，包括庫辛氏症及腎上腺抑制。(見藥品交互作用)。

PDE5 抑制劑

Kaletra 並不建議與 avanafil 併用。接受 Kaletra 治療的病人併用 sildenafil、tadalafil 或 vardenafil 治療勃起功能障礙時，必須特別小心。Kaletra 併用這些藥物時，預期會明顯的增加它們的濃度，進而增加相關的不良反應發生，包括低血壓和延長勃起時間。禁止在肺動脈高血壓 (PAH) 的病人併用 Kaletra 及 sildenafil (見禁忌及藥品交互作用)。

生藥製劑

接受 Kaletra 治療的病人不可以服用含 St. John's Wort (*Hypericum perforatum* 金絲桃) 的產品，因為此蛋白酶抑制劑合併療法，可能會降低血清中蛋白酶抑制劑的濃度。且這可能會導致療效喪失並且發展出對於 lopinavir 或蛋白酶抑制劑藥物產生抗藥性 (見禁忌及藥品交互作用)。

HMG-CoA 還原酶抑制劑

Kaletra 禁止與 lovastatin 或 simvastatin 併用 (見禁忌)。HIV 蛋白酶抑制劑 (包括 Kaletra) 與其他同樣經由 CYP3A4 代謝的 rosuvastatin 或其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (例如：atorvastatin) 併用時須小心，因為會增加嚴重不良反應的發生率，如肌肉疾病，包括橫紋肌溶解 (見藥品交互作用)。

Tipranavir

在一個針對曾接受多種治療法的 HIV 陽性成年病患，進行雙重提高 (dual-boosted) 蛋白酶抑制劑的併用治療臨床試驗中，以 tipranavir (500 mg 每天兩次) 和 ritonavir (200 mg 每天兩次) 併用 Kaletra (400/100 mg 每天兩次)，結果 lopinavir 的 AUC 及 C_{min} 分別下降 55% 及 70%。因此不建議 Kaletra 與 tipranavir 和低劑量的 ritonavir 併用。

糖尿病 / 高血糖症

上市後的使用經驗中，HIV 感染的病人在接受蛋白酶抑制劑後，曾出現新發作的糖尿病、原有的糖尿病惡化和高血糖症。有些病患因此需要開始或提高胰島素或口服降血糖藥的劑量，以便控制這些狀況。一些病人會發生糖尿病酮酸中毒。在那些停止蛋白酶抑制劑治療的病人中，有些病人的高血糖症會持續存在。因為這些病例是自願通報的，因此無法估計發生率，此外，蛋白酶抑制劑與這些病症的關聯性也尚未確立。應考量監測血中葡萄糖數值。

胰臟炎

接受 Kaletra 治療的病人曾發生胰臟炎的病例，包括那些產生明顯三酸甘油酯升高的病患。有一些病例，有致死發生。雖然 Kaletra 與這病症的關聯性尚未確立，明顯的三酸甘油酯升高是一種發展為胰臟炎的危險因子 (請見警語及注意事項－血脂升高)。在嚴重 HIV 疾病的病人會增加三酸甘油酯升高和胰臟炎的危險，且病人若有胰臟炎病史在 Kaletra 治療期間會增加復發的危險性。

當病人有臨床症狀 (噁心、嘔吐、腹痛) 或不正常實驗室數據 (如，血清脂肪酶或澱粉酶增加) 時，可能是發生胰臟炎。病人出現這些徵兆或症狀時應給予臨床上適當的評估，且視臨床狀況暫停處方 Kaletra 和 / 或其他蛋白酶抑制劑治療。

肝功能受損

Kaletra 主要是由肝臟代謝；因此，肝功能受損的病人接受本藥治療時須小心。目前尚無針對嚴重肝功能受損的病人使用 Kaletra 的研究。在 HIV 合併 HCV 感染且患有輕至中度肝功能受損病人的藥物動力學數據顯示，lopinavir 血漿濃度增加 30%，而且血漿蛋白結合會降低 (請見臨床藥理學：藥物動力學)。病人若有潛在的 B 型或 C 型肝炎或在治療前 transaminases 有明顯升高，開始治療後可能會產生 transaminases 進一步增加的危險。在上市後有發生肝功能不良包括一些死亡的報告。這些報告一般發生在有潛在慢性肝炎或肝硬化且併用多種藥物之嚴重 HIV 病患身上。以 Kaletra 治療之因果關係尚未被確立。曾有 HIV-1 單一感染或未感染的病患在開始以 Kaletra 併用其他抗反轉錄病毒藥物治療 7 天後，有產生 transaminases 升高伴有 / 或無膽紅素濃度升高的報告。在一些案例中，有發生嚴重的肝功能不良；然而，與 Kaletra 治療之因果關係尚未被確立。應考慮對這些病人增加監測 AST/ALT，特別是在以 Kaletra 治療的前幾個月內。

抗藥性 / 交互抗藥性

在蛋白酶抑制劑之間，曾觀察到不同程度的交互抗藥性。關於 Kaletra 對後續投與的蛋白酶抑制劑之療效的影響，正在研究中 (請見臨床藥理學：微生物學說明)。

血友病

A 型和 B 型血友病病人在接受蛋白酶抑制劑治療後，曾有出血增加的情況 (包括自發性的皮膚血腫和關節血腫) 的案例報告。在某些病人有給與額外劑量的第八凝血因子。這些被報告的病例中，有一半以上的病例仍繼續或再使用蛋白酶抑制劑治療。蛋白酶抑制劑與這些病症的關聯性或作用機轉尚未確立。

PR 間隔延長

Kaletra 已顯示會造成一些病人 PR 間隔延長。曾有發生第二級或第三級房室傳導阻斷的報導。因此 Kaletra 應小心使用在患有結構性心臟疾病、已存在有傳導系統異常、缺血性心臟疾病或心肌症的病人，因為這類病人可能會有增加心臟傳導異常的風險。

併用 Kaletra 及其他會延長 PR 間隔的藥物 (包括鈣離子阻斷劑、乙型腎上腺素阻斷劑、digoxin 及 atazanavir) 對 PR 間隔的影響尚未被確立。因此，Kaletra 併用這些藥物時應小心，特別是那些經由 CYP3A 代謝的藥物，建議進行臨床監測 (請見臨床藥理學)。

QT 間隔延長

已有上市後發生 QT 間隔延長及尖端扭轉性心室性心律不整 (torsade de pointes) 的案例報告，儘管與 Kaletra 治療之因果關係尚未被確立。避免使用在患有先天性 QT 間距延長症候群、低血鉀症的病患及併用其他會引起 QT 間隔延長的藥物 (請見臨床藥理學)。

血脂升高

Kaletra 會增加血中總膽固醇和三酸甘油酯的濃度 (請見不良反應 - 表二～四)。開始 Kaletra 治療前及治療期間，應該定期檢測膽固醇和三酸甘油酯的濃度。必須採取臨床上適當的方法處理血脂異常現象。請見警語及注意事項：有關 Kaletra 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑間之潛在藥品交互作用之附加資訊。

Immune Reconstitution Syndrome (免疫重組症候群)

曾有病患併用抗反轉錄病毒藥物治療，包括 Kaletra，產生免疫重組症候群的報導。在併用抗反轉錄病毒藥物治療期間的初期，對於免疫系統會有反應的病患可能會產生發炎反應至無症狀或殘存的伺機感染 (如禽結核分枝桿菌感染、巨細胞病毒、Pneumocystis jiroveci 肺炎，或肺結核)，可能需要進一步的評估及治療。

自體免疫異常如 Graves' disease, ploymyositis, Guillain-Barre' 症候群已被報告與發生免疫重組症候群有關，但發生時間變異相當大，有些情況在開始治療後數月才發生。

老年人使用

Kaletra 的臨床試驗中，年齡在 65 歲和 65 歲以上的受試者數目尚不足夠，以致無法決定老年人與年輕人之間的反應是否有所不同。一般而言，由於老年人肝臟、腎臟或心臟功能降低的機率和同時患有其他疾病或併用其他藥物的機率比年輕人高，因此老年人使用 Kaletra 時，必須小心並監測。

小兒科使用

6 個月以下的小兒科病人使用 Kaletra 的安全性和藥物動力學特性尚未確立。小兒科病人若使用 lopinavir/ritonavir 內服液劑時，請另參閱 lopinavir/ritonavir 內服液劑之用法用量、警告及注意事項、和過量之說明。在臨床試驗中，在 6 個月至 18 歲受 HIV 感染的病人中所觀察到的不良反應與在成年病人中所觀察到的不良反應相似。Lopinavir/ritonavir 不應該以每天一次的使用方式投與小兒科病人。

病患須知

應告知病人 HIV RNA 濃度持續的降低與減少 AIDS 惡化及死亡的危險有關。病人應在醫師的照護下使用 Kaletra。病人應被告知需依處方每日服用 Kaletra 及其他併用的抗反轉錄病毒藥物治療。

必須一直使用 Kaletra 並併用其他抗反轉錄病毒藥物。在沒有諮詢他們的醫師時，病人不應改變劑量或停止治療。如果錯過 Kaletra 一次劑量，病人應盡快投與此劑量且回歸到正常的服藥時間表。然而，如果跳過一次劑量，病人不應在下一次服藥時投與雙倍劑量。

應告知病人 Kaletra 不能治癒 HIV 的感染，且他們可能會持續發展伺機性感染和其他與 HIV 疾病相關之併發症。Kaletra 的長期療效目前尚未知。應告知病人目前無數據顯示，以 Kaletra 治療可降低經由性接觸傳染他人 HIV 的危險。

Kaletra 會與一些藥物產生交互作用；因此，應教導病人要告知他們的醫師有關任何他們使用的處方藥品、非處方藥品或中草藥，特別是使用含 St. John's Wort 之製劑。

Kaletra 錠劑能於空腹時與 didanosine 併服。

當病人併用 sildenafil、tadalafil 或 vardenafil 時，應被告知相關不良反應的風險會增加，包括低血壓、視力改變和持續勃起，且應立即向他們的醫師報告任何症狀。

當病人於 Kaletra 治療期間併服含雌激素之口服避孕藥或避孕貼片時，應指示其改用或加上其他避孕方法。

Kaletra 錠劑可空腹投與或與食物併服。

藥品交互作用

在體外及體內試驗中，Kaletra 是一種 CYP3A 的抑制劑。Kaletra 併用主要經由 CYP3A 代謝的藥品 (例如：dihydropyridine 類之鈣離子管道阻斷劑、HMG-CoA 還原酶抑制劑、免疫抑制劑和 PDE5 抑制劑) 時，可能會增加這些藥品的血中濃度，而增加或延長藥品的療效或不良反應 (請見警語及注意事項和藥品交互作用)。對於廣泛由 CYP3A 代謝和具有高度首渡 (first pass) 代謝藥品，與 Kaletra 併用時，似乎最容易增加 AUC (超過三倍)。禁忌章節內的表一列出禁止併用的藥品，因為這些藥品預期會產生重大的交互作用和可能會發生嚴重的不良反應。

Kaletra 由 CYP3A 代謝。Kaletra 併用會誘導 CYP3A 的藥品時，可能會降低 lopinavir 的血漿濃度和降低療效 (請見警語及注意事項和藥品交互作用)。雖然未在併用 ketoconazole 時觀察到，但 Kaletra 併用其他會抑制 CYP3A 的藥品時，可能會增加 lopinavir 的血漿濃度。

抗 HIV 製劑

核苷酸類反轉錄酶抑制劑 (NRTIs)

Stavudine 和 Lamivudine

當單獨使用 Kaletra 或 Kaletra 併用 stavudine 和 lamivudine 時，lopinavir 的藥物動力學並無改變。

Didanosine

建議空腹時服用 didanosine；因此，didanosine 可在空腹時與 Kaletra 併服。

Zidovudine 和 Abacavir

Kaletra 會誘導尿甘酸化 (glucuronidation)，因此 Kaletra 可能會降低 zidovudine 和 abacavir 的血漿濃度。尚不清楚這可能的交互作用所代表的臨床意義。

Tenofovir

有一試驗顯示，與 Kaletra 併用會增加 tenofovir 的濃度。此交互作用之作用機轉未知。當病患同時接受 Kaletra 與 tenofovir 的治療，應監測 tenofovir 相關的副作用。

全部

服用蛋白酶抑制劑，尤其是併用 NRTIs 時，曾發生肌酸激酶 (CPK) 升高、肌痛、肌炎、和罕見的橫紋肌溶解。

非核苷酸類反轉錄酶抑制劑 (NNRTIs)

Nevirapine

健康成人受試者併用 nevirapine 和 Kaletra 時，lopinavir 的藥物動力學並無改變。從受 HIV 感染之兒童所得到的試驗結果顯示，併用 nevirapine 和 Kaletra 時，會降低 lopinavir 的濃度。預期受 HIV 感染之成年人，併用 nevirapine 和 Kaletra 時，lopinavir 的濃度可能會降低 (請參閱臨床藥理學表九及表十)。尚不清楚此藥物動力學交互作用所代表的臨床重要性。當併用 nevirapine 時，Kaletra 的用法不應為每天一次。

Efavirenz

與單獨服用 Kaletra 400/100 mg 每天二次比較，當併用 efavirenz 時，將 Kaletra 劑量增加為 500/125 mg 每天二次，結果 lopinavir 血漿濃度相同 (見用法用量和表十)。

與未併用 efavirenz 而服用 Kaletra 400/100 mg 每天二次比較，當併用 efavirenz 時，將 Kaletra 劑量增加為 600/150 mg (三顆錠劑) 每天二次，會明顯增加 lopinavir 血漿濃度約 36% 及 ritonavir 濃度約 56%-92% (請參閱臨床藥理學表九及表十)。

注意：Efavirenz 和 nevirapine 會誘導 CYP3A 的活性，當與 Kaletra 併用時，可能會降低其他蛋白酶抑制劑的血漿濃度。當併用 efavirenz 時，Kaletra 的用法不應為每天一次。

Delavirdine

Delavirdine 可能會增加 lopinavir 的血漿濃度。

Rilpivirine

併用 lopinavir/ritonavir 與 rilpivirine 會導致 rilpivirine 血中濃度升高，但不需調整劑量。詳細資訊請參照 rilpivirine 仿單。

Etravirine

併用 lopinavir/ritonavir 與 etravirine 會導致 etravirine 血中濃度降低，但不需調整劑量。詳細資訊請參照 etravirine 仿單。

蛋白酶抑制劑 (PIs)

Amprenavir

Kaletra 預期會增加 amprenavir 的濃度 (相對於 amprenavir 1200 毫克每天二次，amprenavir 750 毫克每天二次 + Kaletra 會產生較高的 AUC、相似的 C_{max}、較高的 C_{min})。合併使用 Kaletra 與 amprenavir 結果會降低 lopinavir 的濃度 (請見用法及用量及藥理特性表九及表十)。當併用 amprenavir 時，Kaletra 的用法不應為每天一次。

Fosamprenavir

有一試驗顯示，fosamprenavir 與 Kaletra 併用會降低 amprenavir 及 lopinavir 的濃度。Fosamprenavir 與 Kaletra 併服之安全且有效的適當劑量尚未被確立。

Indinavir

Kaletra 預期會增加 indinavir 的濃度 (相對於 indinavir 800 毫克每天三次，indinavir 600 毫克每天二次 + Kaletra 會產生相似的 AUC、降低的 C_{max}、較高的 C_{min})。當併用 Kaletra 400/100mg 每天二次時，應降低 indinavir 的劑量 (請見臨床藥理學：表十)。當併用 indinavir 時，Kaletra 的用法不應為每天一次。

Nelfinavir

Kaletra 預期會增加 nelfinavir 的濃度及增加 nelfinavir 的 M8 代謝產物 (相對於 nelfinavir 1250 毫克每天二次，nelfinavir 1000 毫克每天二次 + Kaletra 會產生相似的 AUC、相似的 C_{max}、較高的 C_{min})。合併使用 Kaletra 與 nelfinavir 結果會降低 lopinavir 的濃度 (請見用法及用量及臨床藥理學表九及表十)。當併用 nelfinavir 時，Kaletra 的用法不應為每天一次。

Ritonavir

當 Kaletra 同時併用額外的 ritonavir 100 毫克每天二次劑量時，與 Kaletra 400/100 毫克每天二次 (三顆軟膠囊) 相比，lopinavir 的 AUC 會增加 33% 和 C_{min} 會增加 64% (請見用法及用量及臨床藥理學表九及表十)。

Saquinavir

Kaletra 預期會增加 saquinavir 的濃度 (相對於 saquinavir 1200 毫克每天三次，saquinavir 800 毫克每天二次 + Kaletra 會產生增加的 AUC、增加的 C_{max}、增加的 C_{min})。當併用 Kaletra 400/100mg 每天二次時，應降低 saquinavir 的劑量 (請見臨床藥理學：表十)。Kaletra 一天一次併用 saquinavir 尚未被研究。

HCV - 蛋白酶抑制劑

Telaprevir

併用 telaprevir 與 lopinavir/ritonavir 會降低 telaprevir steady-state 的暴露量，但不會影響 lopinavir (請參閱藥理學特性表十)。

Boceprevir

併用 boceprevir 與 lopinavir/ritonavir 會降低 boceprevir 及 lopinavir steady-state 的暴露量，因此不建議同時併用 boceprevir 與 lopinavir/ritonavir (請參閱藥理學特性表九及表十)。

Simeprevir

併用 lopinavir/ritonavir 與 simeprevir 會導致 simeprevir 血中濃度升高。不建議同時併用 lopinavir/ritonavir 與 simeprevir。

HIV CCR5 - 拮抗劑

Maraviroc

併用 maraviroc 與 lopinavir/ritonavir 會增加 maraviroc 血中濃度 (請參閱藥理學特性表十)，與 lopinavir/ritonavir 400/100 mg 每日兩次併用時應降低 maraviroc 劑量，詳細資訊請參照 maraviroc 仿單。

其他藥品

止痛劑

Fentanyl : Kaletra 會抑制 CYP3A4，預期會導致 fentanyl 血漿濃度增加。當使用 fentanyl 併用 Kaletra 時，建議要小心監測治療及副作用 (包括呼吸抑制)。

抗心律不整藥物 (amiodarone, bepridil, dronedarone (詳見禁忌症), 全身性 lidocaine 和 quinidine)：與 Kaletra 併用時，血中濃度可能會升高。應小心；在許可的情形下，建議要監測治療濃度。

Digoxin：一文獻報導顯示，與 ritonavir (300 毫克，每 12 小時一次) 併用時，digoxin 的濃度會明顯增加。當併用 Kaletra 及 digoxin 時應小心注意，並且適當地監測 digoxin 的血清濃度。

抗癌症藥物 (如，dasatinib、nilotinib、vincristine、vinblastine)：與 Kaletra 併用時，可能會提高這類藥物的血清中濃度而導致與這類抗癌藥物相關的不良反應可能增加。使用 nilotinib 和 dasatinib 請參見該產品之處方 / 劑量使用說明。

抗凝血藥物：與 Kaletra 併用時，warfarin 血中濃度可能會被影響。建議監測 INR (international normalized ratio)。

Rivaroxaban：rivaroxaban 與 lopinavir/ritonavir 併用可能會增加 rivaroxaban 曝露量，這可能會增加出血的風險。

抗憂鬱藥物

Bupropion：Bupropion 與 Kaletra 併用時，會同時降低 bupropion 和它的活性代謝物 (hydroxybupropion) 的血漿濃度。

Trazodone：Trazodone 與 ritonavir 併用時，可能會增加 trazodone 的濃度。曾被觀察有噁心、暈眩、低血壓及暈厥等副作用。如果 trazodone 要與 CYP3A4 抑制劑 (如 Kaletra) 一起使用，應小心使用且考慮使用較低劑量的 trazodone。

抗癲癇藥物

(Phenobarbital, phenytoin, carbamazepine)：這些藥物已知會誘導 CYP3A4 及可能降低 lopinavir 的濃度。當併用 phenobarbital, phenytoin 或 carbamazepine 時，Kaletra 的用法不應為每天一次。

此外，phenytoin 與 Kaletra 併用，會導致穩定狀態的 phenytoin 濃度中等程度的降低。當與 Kaletra 併用時，應監控 phenytoin 的濃度。

Lamotrigine 及 valproate：與 lopinavir/ritonavir 併用，均會減低抗痙攣藥物之暴露量。曾有報告顯示 lamotrigine 暴露量可減少 50%，須謹慎使用。

合併使用時，可能需要增加抗痙攣藥物劑量，並監測抗痙攣藥物濃度，特別是在調整劑量時 (見臨床藥理學：表十)。

抗黴菌劑

Kaletra 會增加 ketoconazole 和 itraconazole 血清的濃度 (見臨床藥理學：表九及表十)。故不建議使用高劑量的 ketoconazole 和 itraconazole (高於每天 200 毫克)。

Voriconazole：有一試驗顯示，與 ritonavir 100 毫克 (每 12 小時一次) 併用時，會平均降低 39% 的 voriconazole 穩定狀態 AUC；因此，除了評估病患的利益與風險後仍認為要使用 voriconazole 外，應避免 Kaletra 與 voriconazole 併用。

抗痛風藥物

與 lopinavir/ritonavir 一起使用時，colchicine 的濃度會增加。有報告指出，病患服用 colchicine 和 ritonavir，曾發生威脅生命及致命的藥物交互作用 (詳見禁忌症和警告及注意事項)。請參考 colchicine 處方資訊。

抗感染藥物

當併用 Kaletra 時，clarithromycin 的 AUC 預期會中度增加。腎臟或肝臟功能受損的病人，應考慮降低 clarithromycin 的劑量。

抗分枝桿菌藥物

Rifabutin：當 rifabutin 與 Kaletra 併用 10 天時，rifabutin (原形藥物與 25-O-desacetyl 活性代謝物) C_{max} 和 AUC 分別增加 3.5 和 5.7 倍 (見臨床藥理學：表九及表十)。根據這些數據顯示，當與 Kaletra 併用時，建議應降低 75% rifabutin 的劑量 (如，150 毫克每二天一次或每週三次)。進一步的降低 ritabutin 的劑量可能是必須的。

Rifampin：由於會大量降低 lopinavir 的濃度，rifampin 不應與標準劑量的 Kaletra 併用 (詳見警語及注意事項：藥品交互作用)。當 rifampin 與標準劑量的 Kaletra 併用時，可能會導致病毒的反應喪失以及出現對 Kaletra、其他蛋白酶抑制劑、或其他併用之抗病毒藥物之抗藥性。與使用 Kaletra 400/100 mg 每天兩次但不併用 rifampicin 相比，rifampicin 併用 lopinavir/ritonavir 800/200 mg 每天兩次，結果降低 lopinavir 達 57%，而併用 lopinavir/ritonavir 400/400 mg 每天兩次，結果降低 7% (見臨床藥理學：表九及表十)。在一些合併使用較高劑量的 lopinavir/ritonavir 與 rifampicin 試驗中，已發現到 ALT 及 AST 會升高，且可能與給藥的順序有關。如果考慮要併用此藥物，應先給予標準劑量 Kaletra 約 10 天後，再併用 rifampicin。接著再向上調整 Kaletra 的劑量。應密切監測肝功能

Bedaquiline：在健康受試者藥物交互作用的研究中，單次投與 400 mg 的 bedaquiline 和一天投與兩次的 lopinavir/ritonavir 400/100 mg 共服用 24 天，bedaquiline 的全身性曝露量 (AUC) 增加 22%。Bedaquiline 合併使用 lopinavir/ritonavir 必須非常小心，僅有在臨床效益大於風險時才建議併用。(請詳見警告及注意事項：藥物交互作用)

Delamanid：在健康受試者的藥物交互作用研究中，以 delamanid 100 mg 一天兩次以及 lopinavir/ritonavir 400/100mg 一天兩次併服共 14 天，delamanid 及 delamanid 的代謝物，DM-6705 的曝露量都有輕微的升高。由於會有和 DM-6705 有關的 QTc 延長的風險，如果 delamanid 和 lopinavir/ritonavir 的合併使用被認為是必要時，建議整個 delamanid 的治療過程進行頻繁的 ECG 偵測。(請詳見警告及注意事項：藥物交互作用)

抗寄生蟲藥物

當與 Kaletra 併用時，可能會降低 atovaquone 的治療濃度。所以可能需要增加 atovaquone 的劑量。

皮質類固醇

Dexamethasone 可能誘導 CYP3A4 及可能降低 lopinavir 的濃度。

Fluticasone propionate

同時使用 lopinavir/ritonavir 及 fluticasone 或其他醣皮質激素由 CYP3A4 酵素代謝者，如 budesonide，除非治療的潛在益處大於醣皮質激素系統性作用之風險，包括庫辛氏綜合症候群和腎上腺抑制，否則不建議使用。

應考慮使用 fluticasone propionate 的替代藥物，特別是對於長期使用者 (詳見警語及注意事項：藥品交互作用)。

Dihydropyridine 類鈣離子管道阻斷劑

例如 felodipine, nifedipine, nicardipine：Kaletra 可能會增加這些藥品的血清濃度。

PDE5 抑制劑

Avanafil：Kaletra 併用 avanafil 時，預期會導致 avanafil 暴露量的增加，因此並不建議併用。

Sildenafil：小心使用 sildenafil 治療勃起功能障礙時，劑量降低至每 48 小時 25 毫克，且加強監測不良反應 (詳見警語及注意事項：藥品交互作用)。

Kaletra 併用 sildenafil 時，禁止使用在肺動脈高血壓 (PAH) 的病人 (見禁忌)。

Tadalafil：以每 72 小時小心使用 tadalafil 不超過 10 毫克之較低劑量，且加強監測不良反應 (詳見警語及注意事項：藥品交互作用)。

Vardenafil：以每 72 小時不超過 2.5 毫克之較低劑量小心使用 vardenafil，且加強監測不良反應 (詳見警語及注意事項：藥品交互作用)。

生藥製劑

使用 Kaletra 的病患不應使用含 St John's Wort 之製劑，因為此合併使用預期會降低 Kaletra 的血漿濃度。此作用可能肇因於誘導 CYP3A4，並造成失去治療效果和產生抗藥性 (詳見禁忌和警語及注意事項：藥品交互作用)。

HMG-CoA Reductase 抑制劑

高度依賴 CYP3A4 來代謝的 HMG-CoA reductase 抑制劑，諸如 lovastatin 和 simvastain，若與 Kaletra 併用時，將預期導致血漿濃度的明顯升高。因增加 HMG-CoA reductase 抑制劑的濃度時，會造成肌肉病變，包括橫紋肌溶解，這些藥物禁止與 Kaletra 併用 (見禁忌)。

Atorvastatin 較不依賴 CYP3A 來代謝。當 atorvastatin 與 Kaletra 併用，平均 C_{max} 會增加 4.7 倍，AUC 增加 5.9 倍。故當與 Kaletra 併用時，應投與最低劑量的 atorvastatin。Kaletra 與 pravastatin 之交互作用研究結果顯示無臨床上明顯的交互作用 (見臨床藥理學：表九及表十)。Pravastatin 與 fluvastatin 的代謝非依賴 CYP3A4，故不預期與 Kaletra 會有交互作用產生。如果需使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑治療，建議使用 pravastatin 或 fluvastatin (詳見警語及注意事項：藥品交互作用)。

免疫抑制劑

當與 Kaletra 併用時，這些藥物 (如 cyclosporin, tacrolimus 和 sirolimus (rapamycin)) 的濃度可能會增加。建議增加治療濃度監測的次數，直到這些藥物的血中濃度穩定為止。

Methadone

Kaletra 顯示會降低 methadone 的血漿濃度。建議要監測 methadone 的血漿濃度 (見臨床藥理學：表十)。

口服避孕藥或避孕貼片

因使用 Kaletra 可能會降低 ethinyl estradiol 的血中濃度，當併服含雌激素之口服避孕藥或避孕貼片時，應改用或加上其他避孕方法 (見臨床藥理學：表十)。

血管舒張劑：

當併用 bosentan 與 lopinavir/ritonavir 時，會使 bosentan 的穩定狀態最大濃度 (C_{max}) 和曲線下面積 (AUC) 分別增加 6 倍及 5 倍。相關處方資訊請參閱 bosentan 的產品仿單。

預期不會發生臨床上明顯的藥物交互作用

藥品交互作用研究顯示，desipramine (CYP2D6 probe)、omeprazole 或 ranitidine 之間並不會發生臨床上明顯的藥物交互作用 (見臨床藥理學：表九及表十)。

臨床試驗顯示對於 lopinavir/ ritonavir 與 raltegravir 併用無明顯的臨床交互作用產生。

基於已知的代謝變化，腎臟及肝臟功能正常的病患使用 Kaletra 與 fluvastatin、dapsone、trimethoprim/sulfamethoxazole、azithromycin 或 fluconazole，預期不會發生臨床上明顯的藥物交互作用。

懷孕及授乳婦

懷孕、生育力及生殖能力

人類數據

孕婦使用抗反轉錄病毒藥物登記計畫 (Antiretroviral Pregnancy Registry；APR)

藉由 1989 年 1 月建立的孕婦使用抗反轉錄病毒藥物登記計畫進行上市後監視。Lopinavir/ ritonavir 已於超過 3000 位懷孕女性中評估，於超過 1000 位曾在第一孕期暴露於 lopinavir/ritonavir 的婦女中，並未發現增加出生缺陷的風險。於任一孕期暴露於 lopinavir 的婦女中，出生缺陷的盛行率和於一般族群所觀察到的盛行率相當。未觀察到出生缺陷指向一般常見病因的模式。如果臨床上有需要，lopinavir/ ritonavir (Kaletra) 可於懷孕期間使用。

動物數據

Lopinavir 與 ritonavir 以 2：1 的比例併用時，在大鼠最大可測試劑量下產生的藥物暴露量，相似或微低於使用建議治療劑量 10/5，30/15 或 100/50 mg/kg/day 時所產生的藥物暴露量，對雌性和雄性大鼠的生殖能力並無影響。根據 AUC 的測量，大鼠在此高劑量的暴露量約為人類在建議治療劑量 (400/100 毫克，每天二次) 下暴露在人體之 lopinavir 的 0.7 倍和 ritonavir 的 1.8 倍。

對懷孕的大鼠或兔子投與 lopinavir/ritonavir 時，並未觀察到與治療相關的畸形。曾觀察到大鼠在對母體有毒之劑量下 (100/50 mg/kg/day)，發生胚胎的與胎兒的發育毒性 (早期的吸收、降低胎兒的生存力、降低胎兒的體重、增加骨骼變異機率及延遲骨骼成骨作用)。根據 AUC 的測量，雄性及雌性大鼠暴露在劑量 100/50 mg/kg/day，約為在人類建議治療劑量 (400/100 毫克每天二次) 下，暴露在人體之 lopinavir 暴露量的 0.7 倍和 ritonavir 的 1.8 倍。在一個大鼠周產期和分娩後之研究中，在 40/20 mg/kg/day 或較高劑量下出現發育毒性 (雛鼠出生至分娩後 21 天之存活率降低)。

當投與兔子對母體產生毒性的劑量 (80/40 mg/kg/day) 時，並未觀察到胚胎的與胎兒的發育毒性。根據 AUC 的測量，兔子在 80/40 mg/kg/day 劑量下藥品暴露量約為人類在建議治療劑量 (400/100 mg 每天二次) lopinavir 的 0.6 倍和 ritonavir 的 1 倍。

授乳婦女

因為可能會傳染 HIV 及可能對哺乳的嬰兒產生嚴重的不良反應，對於接受 Kaletra 治療的母親，應該告知不得授乳。在大鼠所進行的試驗顯示，lopinavir 會分泌至乳汁中。尚不清楚 lopinavir 是否會分泌至人體的乳汁中。

不良反應

成人

治療引起的不良反應

在第二期至第四期臨床試驗中，lopinavir/ritonavir 的安全性研究已在超過 2,600 名病患進行，其中有超過 700 人服用每日一次的 800/200 毫克劑量 (6 顆膠囊或 4 顆錠劑)。在一些與核苷類逆轉錄酶抑制劑 (NRTI) 併用的研究中，lopinavir/ritonavir 與 efavirenz 或 nevirapine 合併使用。

在臨床試驗中常見的 lopinavir/ritonavir 的不良反應，包括、噁心、嘔吐、高三酸甘油酯和高膽固醇血症。治療初期可能出現腹瀉，噁心和嘔吐，高三酸甘油酯血症及高膽固醇血症可能會較晚出現。

以下是被發現的中度或嚴重的不良反應 (表二)：

表二治療出現中度或重度不良反應，曾發生在至少 0.1% 的成年患者於二期 / 四期研究中接受 lopinavir / ritonavir 者 (n = 2,612)		
系統器官分類 (SOC) 及不良反應	n	%
血液和淋巴系統疾病		
貧血*	54	2.067
白血球及中性球減少*	44	1.685
淋巴結病變*	35	1.340
心臟疾病		
粥狀動脈硬化，例如心肌梗塞*	10	0.383
房室傳導阻滯*	3	0.115
三尖瓣不全*	3	0.115
耳朵和內耳疾病		
眩暈*	7	0.268
耳鳴	6	0.230
內分泌疾病		
性腺功能低下症*	16	0.785[1]
眼部疾病		
視覺障礙*	8	0.306
胃腸疾病		
腹瀉*	510	19.525
噁心	269	10.299
嘔吐*	177	6.776
腹痛 (上腹及下腹)*	160	6.126
胃腸炎和結腸炎*	66	2.527
消化不良	53	2.029
胰臟炎*	45	1.723
胃食道逆流 (GERD)*	40	1.531
痔瘡	39	1.493
脹氣	36	1.378
腹脹	34	1.302
便秘*	26	0.995
口腔炎和口腔潰瘍*	24	0.919
十二指腸炎和胃炎*	20	0.766
消化道出血，包括直腸出血*	13	0.498
口乾	9	0.345
消化道潰瘍*	6	0.230
大便失禁	5	0.191
一般疾病和投與部位反應		
疲勞，包括乏力*	198	7.580
肝膽疾病		
肝炎，包括ALT，AST，GGT的上升*	91	3.484
肝腫大	5	0.191
膽管炎	3	0.115
脂肪肝	3	0.115
免疫系統疾病		
過敏反應，包括蕁麻疹和血管性水腫*	70	2.680
免疫重建症候群	3	0.115
感染和寄生蟲		
上呼吸道感染*	363	13.897
下呼吸道感染*	202	7.734
皮膚感染，包括蜂窩織炎，毛囊炎，癤*	86	3.292
代謝與營養疾病		
高膽固醇血症*	192	7.351
高三酸甘油酯*	161	6.164
體重減輕*	61	2.335
食慾下降	52	1.991
血糖紊亂，包括糖尿病*	30	1.149
體重增加*	20	0.766
乳酸性酸中毒*	11	0.421
食慾增加	5	0.191
肌骨骼和結締組織疾病		
肌肉骨骼疼痛，包括關節痛和背部疼痛*	166	6.355
肌肉痛*	46	1.761
肌肉無力和痙攣*	34	1.302
橫紋肌溶解症*	18	0.689
骨頭壞死	3	0.115
神經系統疾病		
頭痛，包括偏頭痛*	165	6.317
失眠*	99	3.790
神經病變，包括周圍神經病變*	51	1.953
頭暈*	45	1.723
味覺喪失 (ageusia) *	19	0.727
痙攣*	9	0.345
震顫*	9	0.345
腦中風*	6	0.230
精神疾病		
焦慮*	101	3.867
異常的夢*	19	0.727
性慾下降	19	0.727
腎臟和泌尿系統疾病		
腎功能衰竭*	31	1.187
血尿*	20	0.766
腎炎*	3	0.115
生殖系統和乳腺疾病		
勃起功能障礙*	34	1.668[1]
月經失調 - 閉經，月經過多*	10	1.742[2]
皮膚和皮下組織疾病		
皮疹包括斑丘疹*	99	3.790
皮膚炎/皮疹，包括濕疹和脂漏性皮炎*	50	1.914
夜間盜汗*	42	1.608
瘙癢*	29	1.110
脫髮	10	0.383
微血管炎和血管炎*	3	0.115
血管疾病		
高血壓*	47	1.799
深層靜脈血栓*	17	0.651

*代表醫療的概念，包括幾個類似MedDRA PTs

1. 男性人口的百分比 (n = 2,038)

2. 女性人口的百分比 (n = 574)

檢驗值異常：

表三、四所列為 Kaletra 合併療法中，發生第三至第四級檢驗值異常的成年病患百分比。

表三：未曾使用抗反轉錄病毒治療的成年病人發生率 ≥2% 之第三至第四級檢驗值異常項目								
		試驗 863 (48 週)		試驗 418 (48 週)		試驗 720 (360 週)	試驗 730 (48 週)	
項 目	限度 [1]	LPV/r 400/100 mg 每天二次 +d4T +3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg 每天三次 +d4T +3TC (N=327)	LPV/r 800/200 mg 每天一次 +TDF +FTC (N=115)	LPV/r 400/100 mg 每天二次 +TDF +FTC (N=75)	LPV/r 每天二次 +d4T +3TC (N=100)	LPV/r 每天一次 +TDF +FTC (N=333)	LPV/r 每天二次 +TDF +FTC (N=331)
化學	高							
葡萄糖	>250 mg/dL	2%	2%	3%	1%	4%	0%	1%
尿酸	>12 mg/dL	2%	2%	0%	3%	5%	<1%	1%
SGOT/AST[2]	>180 U/L	2%	4%	5%	3%	10%	1%	2%
SGPT/ALT[2]	>215 U/L	4%	4%	4%	3%	11%	1%	1%
GGT	>300 U/L	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
總膽固醇	>300 mg/dL	9%	5%	3%	3%	27%	4%	3%
三酸甘油脂	>750 mg/dL	9%	1%	5%	4%	29%	3%	6%
澱粉酶	>2 x ULN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A	N/A
脂肪分解酶	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
化學	低							
計算而得的肌酸酐清除率	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%	2%
血液學	低							
嗜中性白血球	0.75x 10^9/L	1%	3%	5%	1%	5%	2%	1%

[1] ULN= 正常範圍的上限；N/A= 不適用。

[2] 試驗730標準為>5x ULN.(AST/ALT)。

表四：曾接受抗反轉錄病毒抑制劑治療的成年病人發生率 ≥2% 之第三至第四級檢驗值異常項目						
		試驗 888 (48週)		試驗957[2] 及765[3] (88-144週)	試驗 802 (48週)	
項 目	限 度[1]	Kaletra 400/100 mg 每天二次 +NVP +NRTIs (N=148)	Investigator-selected protease inhibitor(s) +NVP +NRTIs (N =140)	Kaletra 每天二次 + NNRTI + NRTIs (N=127)	LPV/r 800/200 mg 每天一次 +NRTIs (N=300)	LPV/r 400/100 mg 每天二次 +NRTIs (N=299)
化學	高					
葡萄糖	>250 mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
總膽紅素	>3.48 mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
SGOT/AST[4]	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
SGPT/ALT[4]	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
總膽固醇	>300 mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
三酸甘油脂	>750 mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
澱粉酶	>2 x ULN	4%	8%	8%	4%	4%
脂肪分解酶	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
肌酸酐磷酸激酶	>4 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
化學	低					
計算而得的肌酸酐清除率	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
無機磷	<1.5 mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
血液學	低					
嗜中性白血球	0.75x10^9/L	1%	2%	4%	3%	4%
血紅素	<80 g/L	1%	1%	1%	1%	2%

[1] ULN=正常範圍的上限；N/A=不適用。

[2] 包括來自 400/100 毫克每天二次 (N=29) 和 533/133 毫克每天二次 (N=28) 治療 84週的檢驗數據。病患接受 Kaletra 合併 NRTIs 和 efavirenz 治療。

[3] 包括來自 400/100 毫克每天二次 (N=36) 和 400/200 毫克每天二次 (N=34) 治療 144週的檢驗數據。病患接受 Kaletra 合併 NRTIs 和 nevirapine 治療。

[4] 試驗 802 標準為 >5x ULN (AST/ALT)。

小兒科

治療出現的不良事件

Kaletra 已被研究在 100 位 6 個月至 12 歲的兒童病患。臨床試驗的不良事件與成人病患相似。

在試驗 940 使用含 Kaletra 之合併治療達 48 週之兒童病患，味覺異常、嘔吐和腹瀉為最常被通報與藥物相關之各種嚴重度不良事件。總共有 8 位兒童病患曾發生中度或重度與 Kaletra 相關之不良事件。紅疹 (報導有 3%) 是唯一在大於或等於 2% 受試兒童中被觀察到與藥物相關之臨床中度或重度不良事件。

檢驗值異常

表五所列為 Kaletra 合併療法中，發生第三至第四級檢驗值異常的小兒科病患百分比。

表五：小兒科病人發生率 ≥ 2% 之第三至第四級檢驗值異常項目		
項 目	限 度+	Kaletra 每天二次 + RTIs (N=100)
化學	高	
鈉離子	>149 mEq/L	3.0%
總膽紅素	≥2.9xULN	3.0%
SGOP/AST	>180 U/L	8.0%
SGPT/ALT	>215 U/L	7.0%
總膽固醇	>300 mg/dL 或 >7.77 mmol/L	3.0%
澱粉酶	>2.5xULN	7.0%++
化學	低	
鈉離子	<130 mEq/L	3.0%
血液學	低	
血小板數目	<50X10^9/L	4.0%
嗜中性白血球	<0.40X10^9/L	2.0%

\+ ULN = 正常值的上限

++ 第三至第四級澱粉酶異常的受試者是以胰臟澱粉酶的升高來確認。

上市後經驗

使用 Kaletra 治療的病患曾有肝炎案例通報。

曾有毒性表皮壞死溶解、Stevens Johnson Syndrome 及多形紅斑案例通報。

曾有心律遲緩案例通報。

過量

有關人類 Kaletra 急性過量的資料有限。治療 Kaletra 過量時，必須採取一般性的支持療法，包括監測生命跡象和觀察病人的臨床表徵。並無 Kaletra 的特別解毒劑。如果需要，可使用催吐或洗胃的方式將未吸收的藥品排出體外。亦可使用活性碳將未吸收的藥品排出體外。因為 Kaletra 是高蛋白結合的藥品，因此透析法可能無法有效地將藥品排出體外。

藥理特性

微生物學

作用機轉

Lopinavir 是 HIV-1 和 HIV-2 蛋白酶的抑制劑，可阻止 Gag-Pol 多蛋白的斷裂，導致產生未成熟、不具感染性的病毒微粒。

抗病毒活性的體外試驗

Lopinavir 對實驗室 HIV 病毒株和臨床上分離所得之 HIV 病毒株的體外抗病毒活性，已分別在急性感染的淋巴母細胞和周邊血液淋巴球上進行評估。在沒有人體血漿存在的情況下，lopinavir 對五種不同的 HIV-1 實驗室病毒株的平均 EC_{50} (能抑制 50% 病毒活性時之藥品濃度) 爲 10~27 nM (0.006~0.017 mcg/mL, 1 mcg/mL 等於 1.6 microM)，對抗數個 HIV-1 臨床分離株 (n=6) 爲 4~11 nM (0.003~0.007 mcg/mL)。在有 50% 人體血漿存在的情況下，對五種不同的實驗室 HIV 病毒株的平均 EC_{50} 爲 65~289 nM (0.04~0.18 mcg/mL)，表現出 7~11 倍的減弱。Lopinavir 併用其他蛋白酶抑制劑或反轉錄酶抑制劑的藥物活性之研究尚未完全。

抗藥性

對 lopinavir 感受性降低的 HIV-1 分離株已從體外試驗中被挑選出來。在體外試驗中，ritonavir 的存在並不會影響具 lopinavir 抗藥性之病毒的挑選。

尚未在不曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的病患身上找到對 Kaletra 的抗藥性。在一個第三階段臨床試驗 (Study 863)，包括 653 位未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的受試者，分別於第 24、32、40 及 / 或 48 週分析每位接受治療且血漿 HIV 大於 400 copies/mL 的病人的血漿病毒分離株。在 37 位可評估的 Kaletra 治療之病患身上並沒有觀察到 Kaletra 基因型或表現型抗藥性的證據 (0%)。76 位以 nelfinavir 治療的可評估病患中，有 25 位顯示出對 nelfinavir 的基因型抗藥性 (33%) (定義爲 D30N 和 / 或 L90M 在 HIV 蛋白酶出現突變)。對未曾以抗反轉錄病毒藥物治療之兒童病患 (study 940) 的 Kaletra 抗藥選擇性，發現與成人病患一致 (study 863)。

在 Kaletra 治療前曾使用其他蛋白酶抑制劑者，已注意到有 Kaletra 抗藥性的出現。在第二階段臨床試驗中，包含 227 位先前未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療和曾接受蛋白酶抑制劑治療的病人，其中 23 位 HIV RNA 濃度大於 400 copies/mL 之病人在以 Kaletra 治療 12 至 100 週後，從身上得到的病毒分離株與其治療前分離株比較時，有 4 位之病毒分離株顯示出其對 lopinavir 的感受性明顯降低。這些病人當中有 3 位病患先前有使用單一種蛋白酶抑制劑 (nelfinavir, indinavir 或 saquinavir) 及一位病患接受多種蛋白酶抑制劑的治療 (indinavir, saquinavir 和 ritonavir)。這 4 位病患皆在以 Kaletra 治療前至少有 4 個突變與使用蛋白酶抑制劑產生的抗藥性有關。隨著病毒復現 (virus rebound)，自病人身上得到的分離株都含有額外的突變，其中有一些已被識別出與蛋白酶抑制劑抗藥性有關。然而，此時未有足夠的數據自 Kaletra 治療的病人之分離株去確認 lopinavir 相關之突變模式。對於這些突變模式的評估正在進行中。

交互抗藥性

臨床前研究

各種 HIV 蛋白酶抑制劑之間不同程度的交互抗藥性已被發現。Lopinavir 對抗先前以單一蛋白酶抑制劑治療病人之臨床分離株之體外活性已被確立。對 nelfinavir (n=13) 和 saquinavir (n=4) 的感受性降低大於 4 倍之分離株，對 lopinavir 的感受性降低小於 4 倍。對 indinavir (n=16) 和 ritonavir (n=3) 的感受性降低大於 4 倍之分離株，對 lopinavir 的感受性的降低平均分別爲 5.7 和 8.3 倍。來自先前以二或多種蛋白酶抑制劑治療的病患之分離株，顯示對 lopinavir 的感受性有較大的降低，請參閱以下的臨床試驗：先前已接受蛋白酶抑制劑治療之病人的 Kaletra 抗病毒活性的說明。

Kaletra 治療期間之交互抗藥性

在以 Kaletra 治療期間，有關病毒的交互抗藥性資料很少。從 4 位先前接受一種或多種蛋白酶抑制劑的治療，而在 Kaletra 治療期間，對 lopinavir 的表現型抗藥性會增加之病人身上分離得到的分離株，對 ritonavir、indinavir 和 nelfinavir 則仍保有抗藥性或發展出抗藥性。所有復現的 (rebound) 病毒，對 amprenavir 仍保有完全的敏感性或展現中度降低對 amprenavir 的感受性 (最高達 8.5 倍，同時對 lopinavir 的抗藥性達 99 倍)。從 2 位先前未接受 saquinavir 治療之病人所得到的復現病毒分離株，對 saquinavir 仍保有完全的敏感性。

曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病患開始使用以 Kaletra 為基礎的合併療法對對病毒反應降低的基因型關聯性

對 Kaletra 的病毒反應已顯示會因治療前 (baseline) 蛋白酶是否有下列三種或以上胺基酸置換而受到影響：L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T 及 I84V。表六爲試驗 888 及 765 與試驗 957 中，依據治療前上述蛋白酶抑制劑抗藥性相關受置換突變的數目所表現的 48 週病毒反應 (HIV RNA <400 copies/mL)。

表六 48 週病毒反應 (HIV RNA <400 copies/mL)，依據治療前 Kaletra 感受性及蛋白酶受置換數目與 Kaletra 降低反應的關聯性 [1]			
治療前蛋白酶抑制抗藥性相關受置換 (突變數目 [1])	試驗 888 (曾接受一種蛋白酶抑制劑治療 [2]，NNRTI-naïve) n=130	試驗 765 (曾接受一種蛋白酶抑制劑治療 [3]，NNRTI-naïve) n=56	試驗 957 (曾接受多種蛋白酶抑制劑治療 [4]，NNRTI-naïve) n=50
0-2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)

3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 或以上	0/1 (0%)	n/a	1/4 (25%)

[1] 此分析考慮的置換包括有 L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T 及 I84V。
[2] 43% indinavir, 42% nelfinavir, 10% ritonavir, 15% saquinavir。
[3] 41% indinavir, 38% nelfinavir, 4% ritonavir, 16% saquinavir。
[4] 86% indinavir, 54% nelfinavir, 80% ritonavir, 70% saquinavir。

表七爲試驗 802，依據表七中所列在治療前 lopinavir 相關的抗藥性突變的數目所表現的 48 週病毒反應 (HIV-1 RNA <50 copies/mL)。Kaletra 每天投與一次的用法，尚未有足夠的數據被證實可使用在有三個或超過三個與 lopinavir 相關之抗藥性突變數目的成人病患。

表七、48 週病毒反應 (HIV-1 RNA <50 copies/mL)，依據治療前 Kaletra 感受性及蛋白酶受置換數目與 Kaletra 降低反應的關聯性

治療前蛋白酶抑制劑突變數目[1]	試驗 802 (有治療經驗[2]) Kaletra 每天一次 + NRTIs n=268	試驗 802 (有治療經驗[3]) Kaletra 每天二次 + NRTIs n=264
0-2	167/255 (65%)	154/250 (62%)
3-5	4/13 (31%)	8/14 (57%)
6 或更多	N/A	N/A

[1] 此分析考慮的置換包括有 L10F/I/R/V、K20M/N/R、L24I、L33F、M36I、I47V、G48V、I54L/T/V、V82A/C/F/S/T 及 I84V。
[2] 88% 有 NNRTI- 治療經驗、47% 有 PI- 治療經驗 (24% nelfinavir, 19% indinavir, 13% atazanavir)。
[3] 81% 有 NNRTI- 治療經驗、45% 有 PI- 治療經驗 (20% nelfinavir, 17% indinavir, 13% atazanavir)。

臨床試驗

先前已接受蛋白酶抑制劑治療之病人的 Kaletra 抗病毒活性

Lopinavir 體外 (*in vitro*) 感受性降低的臨床關聯性，已藉由比較 56 位未曾使用 NNRTI 且血中 HIV RNA 濃度大於 1000 copies/mL 之病人 (雖然先前曾使用 nelfinavir、indinavir、saquinavir 和 ritonavir 中的至少兩種蛋白酶抑制劑治療)，在 Kaletra 治療後與治療前 (baseline) 之病毒基因型和表現型的病毒反應來評估 (試驗 M98-957)。在這個研究中，病人一開始是被隨機分配使用兩種 Kaletra 劑量中的一種再併用 efavirenz 及核苷酸反轉錄酶抑制劑。56 個治療前病毒分離株的 lopinavir EC_{50} 是野生型 HIV 的 0.5 倍至 96 倍。這些治療前的分離株有 55% (31/56) 顯示對 lopinavir 的感受性降低 4 倍以上。這 31 個分離株對 lopinavir 的感受性平均降低 27.9 倍。經過 Kaletra、efavirenz 和核苷酸反轉錄酶抑制劑治療 48 週後，在對 lopinavir 的感受性與治療前比較時，分別小於或等於 10 倍、11-39 倍、及 40 或 40 倍以上的患者身上，觀察到其血漿 HIV RNA 濃度小於或等於 400 copies/mL 的情形分別爲 93% (25/27)、73% (11/15) 和 25% (2/8)。Lopinavir 的感受性是由 Virologic 公司以基因重組表現型技術分析；基因型也是由 Virologic 公司分析。血漿 HIV RNA 濃度小於或等於 50 copies/mL 可分別在 81% (22/27)、60% (9/15)、和 25% (2/8) 的病人身上觀察到。

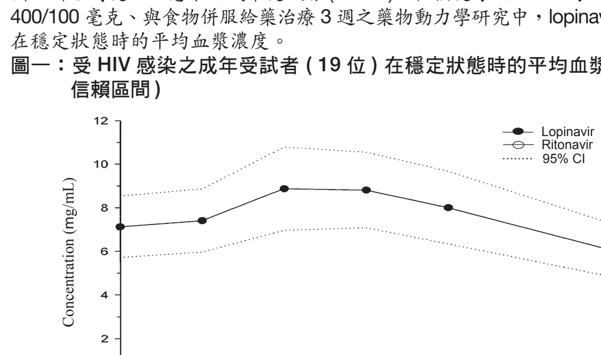
目前未有足夠的數據自 Kaletra 治療的病人之分離株去確認 lopinavir 相關之突變樣式。需要進一步的試驗去評估特定突變樣式與病毒反應率之相關性。

藥物動力學

已在健康成人受試者和受 HIV 感染的病人身上評估 lopinavir 併用 ritonavir 時的藥物動力學特性；這二組之間並沒有顯著的差異。Lopinavir 基本上完全由 CYP3A 代謝。Ritonavir 會抑制 lopinavir 的代謝，因此會增加 lopinavir 的血漿濃度。在整個試驗中，受 HIV 感染之病人每天二次、每次投與 Kaletra 400/100 毫克時，在穩定狀態時，lopinavir 的平均血漿濃度比 ritonavir 的平均血漿濃度高出 15-20 倍。此 ritonavir 血漿濃度比每天二次、每次投與 ritonavir 600 毫克時所得之血漿濃度的 7% 還小。Lopinavir 體外抗病毒的 EC_{50} 大約比 ritonavir 少 10 倍。因此，Kaletra 的抗病毒活性主要是來自於 lopinavir。

圖一所示爲受 HIV 感染之成年受試者 (19 位)，在接受每天二次、每次投與 Kaletra 400/100 毫克、與食物併服給藥治療 3 週之藥物動力學研究中，lopinavir 和 ritonavir 在穩定狀態時的平均血漿濃度。

圖一：受 HIV 感染之成年受試者 (19 位) 在穩定狀態時的平均血漿濃度 (95% 信賴區間)



與食物併服且藥物動力學變化性低時，服用 2 顆 Kaletra 200/50 毫克錠劑組與服用 3 顆 Kaletra 軟膠囊 133.3/33.3 毫克組，其血漿中 lopinavir 和 ritonavir 的濃度相似。

吸收

在 HIV 呈陽性反應之受試者 (18 位) 身上所進行的藥物動力學試驗中，在每天二次、每次投與 Kaletra 400/100 毫克、與食物併服給藥治療 3 週後，lopinavir 的平均最高血漿濃度 (C_{max}) 是 12.3±5.4 mcg/mL，大約是在投藥後四小時出現。在早晨服藥之前，穩定狀態的平均低谷 (trough) 濃度是 8.1±5.7 mcg/mL，給藥區間內最小濃度是 5.6±4.5 mcg/mL。在 12 小時的給藥區間內，lopinavir 的平均血中濃度對時間之曲線下的面積 (AUC) 是 113.2±60.5 mcg·h/mL。有關 lopinavir 和 ritonavir 複方於人體之絕對生體可用率尚未確立。

食物對口服吸收的影響

與空腹投與比較，單一劑量的 Kaletra 錠劑在與食物 (高脂肪量 872 大卡，其中 56% 的熱量是來自脂肪) 一起併用時，所得到的 AUC 和 C_{max} 無明顯改變。因此，Kaletra 錠劑可與食物一起服用或空腹投與。而且，與 Kaletra 膠囊比較，顯示 Kaletra 錠劑與食物併服時藥物動力學變化性較低。

分佈

在穩定狀態時，大約有 98-99% 的 lopinavir 會與血漿中蛋白結合。Lopinavir 會與 alpha-1-acid glycoprotein (AAG) 及白蛋白結合，然而對 AAG 的親和力較高。達穩定狀態時，在每天二次、每次投與 Kaletra 400/100 毫克後所能觀察到的濃度範圍內，lopinavir 與蛋白結合的情形維持恆定，而且健康受試者和 HIV 呈陽性反應病人之間的蛋白結合情形亦相似。

代謝

利用人體肝臟微粒體所進行的體外試驗顯示，lopinavir 主要是經由氧化代謝。Lopinavir 廣泛地被肝臟的 cytochrome P450 系統代謝，而且幾乎完全是被 CYP3A 同功酶代謝。Ritonavir 是一個強 CYP3A 抑制劑，能抑制 lopinavir 的代謝，因而增加 lopinavir 的血漿濃度。在人體內，以同位素 ^{14}C 標定的 lopinavir 試驗顯示，在投與單一 Kaletra 400/100 毫克劑量後，89% 的血漿放射性活性是來自原形藥物。在人體內，至少有 13 個 lopinavir 的氧化代謝物已被確認。Ritonavir 顯示會誘導代謝酶，造成誘導其自行代謝。在多次給藥期間，給藥前的 lopinavir 濃度會隨時間下降，大約在 10 至 16 天後才會穩定。

排除

在服用單一以 ^{14}C 標定之 lopinavir/ritonavir 400/100 毫克的劑量後，在 8 天後，可以分別在尿液和糞便中發現大約有 10.4 ± 2.3% 和 82.6±2.5% 的 ^{14}C-lopinavir 投與劑量。尿液和糞便中所發現的原形 lopinavir，分別約占 ^{14}C-lopinavir 投與劑量的 2.2% 和 19.8%。多次給藥後，少於 3% 的 lopinavir 劑量以原形藥物由尿液排出的 lopinavir 的口服廓清率 (CL/F) 是 5.98 ± 5.75 L/hr (mean ± SD, N=19)。

每天服藥一次

已在未曾使用抗反轉錄病毒藥物治療的受 HIV 感染的受試者身上評估每天服用一次 Kaletra 之藥物動力學。Kaletra 800/200 毫克合併使用 emtricitabine 200 毫克及 tenofovir DF 300 毫克做爲每天一次的治療法。多次投與 Kaletra 800/200 毫克每天一次未限制食物 2 週 (n=16)，在投藥後約 6 小時產生之 lopinavir 最高血漿中濃度 (C_{max}) 爲 14.8 ± 3.5 µg/mL。在服用早晨劑量前，lopinavir 穩定狀態的平均低谷濃度爲 5.5 ± 5.4 µg/mL，而在服藥間隔之最低血漿中濃度爲 3.2 ± 3.4 µg/mL。24 小時之服藥間隔的 lopinavir AUC 平均爲 206.5 ± 89.7 µg・h/mL。

對心電圖的影響

已在一個以 39 位健康成年人爲對象之隨機、安慰劑和活性藥品 (moxifloxacin 400 mg 每天一次) 之交叉對照試驗中，在 Day 3 在 12 小時期間進行 10 個測量來評估 QTcF 間隔。與安慰劑組比，lopinavir/ritonavir 400/100 mg 每天二次和高治療劑量 800/200 mg 每天二次之 QTcF 平均最大的差異 (95% 信賴界限上限 upper confidence bound) 分別爲 3.6 (6.3) 毫秒至 13.1 (15.8) 毫秒。此兩種治療在 Day 3 得到的暴露量比那些使用 lopinavir/ritonavir 建議劑量每天一次或每天二次在穩定狀態時觀察到的暴露量約分別高出 1.5 和 3 倍。自治療開始起，尚無受試者之 QTcF 有增加至≥60 毫秒或 QTcF 間隔超過可能的臨床相關閾值 500 毫秒之經驗。

在 Day 3 同一天接受 Kaletra 治療的受試者，亦被注意到中等程度的 PR 間隔延長。最大的 PR 間隔爲 286 毫秒，且無觀察到第二級或第三級房室傳導阻斷發生 (見**警語及注意事項**)。

特殊族群

懷孕

在一開放標籤的藥物動力學試驗中，12 位妊娠週數小於 20 週且接受抗反轉錄病毒藥物合併治療的 HIV 感染孕婦，一開始接受 lopinavir/ritonavir 400 毫克 /100 毫克 (兩顆 200/50 毫克錠劑) 每天二次直到妊娠第 30 週。在妊娠第 30 週時增加劑量到 500/125 毫克 (兩顆 200/50 毫克錠劑和一顆 100/25 毫克錠劑) 每天二次直到病患產後兩週。Lopinavir 於 12 小時期間的血中濃度分別於第二孕期 (妊娠第 20-24 週)、劑量增加前的第三孕期 (妊娠第 30 週)、劑量增加後的第三孕期 (妊娠第 32 週) 以及產後第 8 週等四個時間點測量。劑量增加未造成 lopinavir 血中濃度的明顯增加。(見**懷孕及授乳婦**)

在另一個開放標籤的藥物動力學試驗中，19 位 HIV 感染孕婦於受孕前到懷孕期間接受 lopinavir/ritonavir 400/100 毫克每天二次爲其抗反轉錄病毒藥物合併治療的一部分。

一系列的血液樣品在第二孕期、第三孕期、生產以及產後 4-6 週 (產後持續接受治療的病患) 給藥前和 12 小時期間內被收集，以進行藥物動力學分析 lopinavir 的總血中濃度及未結合態的血中濃度。(見**懷孕及授乳婦**)

HIV-1 感染孕婦接受 lopinavir/ritonavir 400/100 毫克錠劑每天二次的藥物動力學數據呈現於表八。(見**用法及用量**和**懷孕及授乳婦**)

表八、HIV 感染孕婦的 lopinavir 穩定狀態藥物動力學參數；以平均值 (% 變異係數) 表示

藥物動力學參數	第二孕期 n=17*	第三孕期 n=23	產後 n=17**
AUC_{0-12} µg·hr/mL	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.3)
C_{max}	7.9 (21.1)	7.5 (18.7)	9.8 (24.3)
$C_{predose}$ µg/mL	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)

* n = 18 for C_{max}
** n = 16 for $C_{predose}$

性別、種族和年齡

尚未研究年老病患的 lopinavir 藥物動力學。在成人病患身上，並未觀察到與性別有關的藥物動力學差異。尚無由種族造成的臨床上重要的藥物動力學差異被確認。

小兒科病人

曾在年齡介於 6 個月至 12 歲的 53 位小兒科病人身上，研究接受每天二次、每次投與 Kaletra 內服液劑 300/75 mg/m^2 劑量與 230/57.5 mg/m^2 治療時的藥物動力學。每天二次每次 230/57.5 mg/m^2 劑量沒有併用 nevirapine 及以每天二次每次 300/75 mg/m^2 劑量併用 nevirapine，lopinavir 的血漿濃度與在成人病患以每天二次每次 400/100 毫克的治療方式所得的結果相似 (未投與 nevirapine)。單獨使用 Kaletra 內服液劑每天二次每次 230/57.5 mg/m^2 不併用 nevirapine (12 位病人) 達穩定狀態時，lopinavir 的平均 AUC、C_{max} 和 C_{min} 分別爲 72.6±31.1 mcg·h/mL、8.2±2.9 和 3.4±2.1 mcg/mL；而使用 Kaletra 內服液劑每天二次每次 300/75 mg/m^2 劑量併用 nevirapine 治療 (12 位病人) 達穩定狀態時，則分別爲 85.8±36.9 mcg·h/mL、10.0±3.3 和 3.6±3.5 mcg/mL。Nevirapine 的治療法是每天二次每次 7 毫克 / 公斤 (6 個月至 8 歲) 或 4 毫克 / 公斤 (8 歲以上)。

腎功能不全

Lopinavir 之藥物動力學尚未在腎功能不全的病人上被研究；然而，由於 lopinavir 的腎臟廓清率幾乎可以被忽略，因此腎功能不全病人的全身廓清率預期不會降低。

肝功能受損

Lopinavir 主要是由肝臟代謝和排除。多次投與 lopinavir/ritonavir 400/100 毫克每天二次於患有輕度至中度肝功能不全併有 HIV 及 HCV 感染的病人與肝功能正常之 HIV 感染病人相比，lopinavir 之 AUC 增加 30%，C_{max} 增加 20%。此外，與對照組相比，lopinavir 的血漿蛋白結合率在輕度至中度肝功能受損時皆較低 (分別爲 99.09 對 99.31%)。當 Kaletra 使用在肝功能不全之病人時，應小心謹慎。Kaletra 尚未在嚴重肝功能不全之患者進行研究 (見**警語及注意事項**)。

藥品交互作用

(亦見：**禁忌、警語及注意事項：藥品交互作用**)

在體外試驗中，Kaletra 是 P450 isoform CYP3A 的抑制劑。Kaletra 與主要經由 CYP3A 代謝的藥品一起併用時，可能會導致這些藥品的血漿中濃度增加而或延長藥品的療效及不良反應 (見**禁忌**)。

在臨床治療濃度時，Kaletra 不會抑制 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2B6 或 CYP1A2。

Kaletra 已顯示在體內會誘導自行代謝與增加某些由 cytochrome P450 酵代謝與尿苷酸化 (glucuronidation) 的藥物生物轉化 (biotransformation)。

Kaletra 經由 CYP3A 代謝。能誘導 CYP3A 活性的藥物預期會增加 lopinavir 的廓清率，造成 lopinavir 的血漿濃度降低。雖然未在併用 ketoconazole 時觀察到，Kaletra 和其他抑制 CYP3A 的藥物併服可能會增加 lopinavir 血漿濃度。

Kaletra 與其他可能合併使用的藥品，以及與常作爲藥品交互作用檢定的藥品之間的藥品交互作用試驗已執行。與 Kaletra 併用對 AUC、C_{max} 和 C_{min} 的影響如表九 (其他藥品對 lopinavir 的影響) 和表十 (Kaletra 對其他藥品的影響) 所列。其他藥品對 ritonavir 的影響，一般與在 lopinavir 所觀察到的有關聯性 (如果 lopinavir 的濃度降低，則 ritonavir 的濃度亦降低)，所以沒有特別分開列表，除非在下表中的附註中有特別標示。關於臨床上建議的資料，請見**藥品交互作用**。

表九：藥品交互作用
併用其他藥品時，Lopinavir 的藥物動力學參數
(見建議調整劑量及療法之藥品交互作用)

併用之藥品	併用藥品的劑量(mg)	Kaletra 的劑量 (mg)	受試者數目	Lopinavir 藥物動力學參數的比值 (併用其他藥劑/單獨使用Kaletra) (90%信賴區間)；無影響=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Amprenavir	750 每天二次, 10天	400/100 膠囊 每天二次 21天	12	0.72 (0.65, 0.79)	0.62 (0.56, 0.70)	0.43 (0.34, 0.56)
Atorvastatin	20 每天一次, 14 天	400/100 膠囊 每天二次 14 天	12	0.90 (0.78, 1.06)	0.90 (0.79, 1.02)	0.92 (0.78, 1.10)
Boceprevir	800 每天三次, 6天	400/100 錠劑 每天二次 22天	39	0.70 (0.65, 0.77)	0.66 (0.60, 0.72)	0.57 (0.49,0.65)
Efavirenz[1]	600 QHS, 9 天	400/100 膠囊 每天二次 9 天	11, 7*	0.97 (0.78, 1.22)	0.81 (0.64, 1.03)	0.61 (0.38, 0.97)
	600 QHS, 9 天	500/125 錠劑 每天二次,10 天	19	1.12 (1.02,1.23)	1.06 (0.96,1.17)	0.90 (0.78,1.04)
	600 QHS, 9 天	600/125 錠劑 每天二次,10 天	23	1.36 (1.28, 1.44)	1.36 (1.28, 1.44)	1.32 (1.21, 1.44)
Ketoconazole	200 單一劑量	400/100 膠囊 每天二次 16 天	12	0.89 (0.80, 0.99)	0.87 (0.75, 1.00)	0.75 (0.55, 1.00)
Nelfinavir	1000 每天二次, 10 天	400/100 膠囊 每天二次, 21 天	13	0.79 (0.70, 0.89)	0.73 (0.63, 0.85)	0.62 (0.49, 0.78)
Nevirapine	200 每天二次, 穩定狀態 (>1年)[2]	400/100 膠囊 每天二次, 穩定狀態 (>1年)	22, 19*	0.81 (0.62, 1.05)	0.73 (0.53, 0.98)	0.49 (0.28, 0.74)
	7 mg/kg 或 4 mg/kg 每天一次, 二週；每天二次, 一週[3]	300/75 mg/m^2 內服液劑 每天二次 三週	12, 15*	0.86 (0.64, 1.16)	0.78 (0.56, 1.09)	0.45 (0.25, 0.81)
Omeprazole	40 每天一次, 5 天	400/100 錠劑 每天二次 10 天	12	1.08 (0.99,1.17)	1.07 (0.99,1.15)	1.03 (0.90,1.18)
		800/200 錠劑 每天一次 10 天	12	0.94 (0.88-1.00)	0.92 (0.86-0.99)	0.71 (0.57-0.89)
Pravastatin	20 每天一次, 4 天	400/100 膠囊 每天二次 14 天	12	0.98 (0.89, 1.08)	0.95 (0.85, 1.05)	0.88 (0.77, 1.02)
Ranitidine	150 單一劑量	400/100 錠劑 每天二次 10 天	12	0.98 (0.95-1.02)	0.98 (0.94-1.01)	0.93 (0.89-0.98)
		800/200 錠劑 每天一次 10 天	11	0.98 (0.95-1.01)	0.96 (0.90-1.02)	0.85 (0.67-1.08)
Rifabutin	150 每天一次, 10 天	400/100 膠囊 每天二次 20 天	14	1.08 (0.97, 1.19)	1.17 (1.04, 1.31)	1.20 (0.96, 1.65)
Rifampin	600 每天一次, 10 天	400/100 膠囊 每天二次 20 天	22	0.45 (0.40, 0.51)	0.25 (0.21, 0.29)	0.01 (0.01, 0.02)
	600 每天一次, 14 天	800/200 膠囊 每天二次 9 天[5]	10	1.02 (0.85, 1.23)	0.84 (0.64, 1.10)	0.43 (0.19, 0.96)
	600 每天一次, 14 天	400/400 膠囊 每天二次 9 天[6]	9	0.93 (0.81, 1.07)	0.98 (0.81, 1.17)	1.03 (0.68, 1.56)
				不建議標準劑量 Kaletra 與 rifampin 合併使用 (見**藥品交互作用**說明)		
Ritonavir[2]	100 每天二次；3-4 週	400/100 膠囊 每天二次 3-4 週	8, 21*	1.28 (0.94, 1.76)	1.46 (1.04, 2.06)	2.16 (1.29, 3.62)
Telaprevir	750 每8小時 10 天	400/100 每天二次 20天	12	0.96 (0.87, 1.05)	1.06 (0.96, 1.17)	1.14 (0.96,1.36)

所有的交互作用試驗是在健康、HIV 呈陰性反應的受試者進行，除非有特別註明。
1. Ritonavir 的藥物動力學不受併用 efavirenz 的影響。
2. 本試驗是在 HIV 呈陽性反應的成人受試者進行。
3. 本試驗是在年齡 6 個月至 12 歲、HIV 呈陽性反應的兒童受試者進行。
4. 以 533/133 每天二次 1 天，677/167 每天二次 1 天，再調整成劑量 800/200 每天二次 7 天後，與單獨投與 400/100 每天二次 10 天比較。
5. 以 400/200 每天二次 1 天，400/300 每天二次 1 天，再調整成劑量 400/400 每天二次 7 天後，與單獨投與 400/100 每天二次 10 天比較。
* 平行試驗設計；受試者數目一爲使用 Kaletra 與併用的藥物，一爲單獨使用 Kaletra。

表十：藥品交互作用
Kaletra 存在時，併用之藥品的藥物動力學參數
(見建議調整劑量及療法之藥品交互作用)

併用之藥品	併用藥品的劑量 (mg)	Kaletra 的劑量 (mg)	受試者數目	併用之藥品的藥物動力學參數的比值 (併用Kaletra /無併用Kaletra) (90%信賴區間)；無影響=1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Amprenavir[1]	750 每天二次,10 天合併使用v.s. 1200 每天二次, 14 天；單獨使用	400/100 膠囊 每天二次 21天	11	1.12 (0.91, 1.39)	1.72 (1.41, 2.09)	4.57 (3.51, 5.95)
Atorvastatin	20 每天一次, 4 天	400/100 膠囊 每天二次 14 天	12	4.67 (3.35, 6.51)	5.88 (4.69, 7.37)	2.28 (1.91, 2.71)
Boceprevir	800 每天三次, 6 天	400/100 錠劑 每天二次 22天	39	0.50 (0.45, 0.55)	0.55 (0.49, 0.61)	0.43 (0.36,0.53)
Desipramine[2]	100 單一劑量	400/100 膠囊 每天二次 10 天	15	0.91 (0.84, 0.97)	1.05 (0.96, 1.16)	NA
Efavirenz	600 每晚一次, 9 天	400/100 膠囊 每天二次 9 天	11, 12*	0.91 (0.72, 1.15)	0.84 (0.62, 1.15)	0.84 (0.58, 1.20)
Ethinyl Estradiol	35 mcg 每天一次, 21 天 (Ortho Novum ®)	400/100 膠囊 每天二次 14 天	12	0.59 (0.52, 0.66)	0.58 (0.54, 0.62)	0.42 (0.36, 0.49)
Indinavir[1]	600 每天二次, 10 天, 非空腹合併使用 v.s. 800 每天三次, 5 天，空腹單獨使用	400/100 膠囊 每天二次 15 天	13	0.71 (0.63, 0.81)	0.91 (0.75, 1.10)	3.47 (2.60, 4.64)
Ketoconazole	200 單一劑量	400/100 膠囊 每天二次 16 天	12	1.13 (0.91, 1.40)	3.04 (2.44, 3.79)	NA
Lamotrigine	100每天二次, 12 天vs. 100 每天二次, 8 天單獨使用	400/100 膠囊 每天二次 12 天	18	0.54 (0.49, 0.58)	0.5 (0.47, 0.54)	0.44 (0.40, 0.47)
	200每天二次, 9 天vs. 100 每天二次, 8 天單獨使用	400/100 膠囊 每天二次 9 天	15	1.03 (0.90, 1.17)	0.91 (0.82, 1.02)	0.79 (0.69, 0.90)
Maraviroc	300 mg 每天二次, 7天	400/100 膠囊 每天二次	11	1.97 (1.66, 2.34)	3.95 (3.43, 4.56)	9.24 (7.98, 10.7)
Methadone	5 單一劑量	400/100 膠囊 每天二次 10 天	11	0.55 (0.48, 0.64)	0.47 (0.42, 0.53)	NA
Nelfinavir[1]	1000 每天二次, 10 天,合併使用 v.s. 1250 每天二次, 14 天, 單獨使用	400/100 膠囊 每天二次 21 天	13	0.93 (0.82, 2.38)	1.07 (0.95, 1.19)	1.86 (1.57, 2.22)
M8 metabolite				2.36 (1.91, 2.91)	3.46 (2.78, 4.31)	7.49 (5.85, 9.58)
Nevirapine	200 每天一次, 14 天 每天二次, 6 天	400/100 膠囊 每天二次 20 天	5, 6*	1.05 (0.72, 1.52)	1.08 (0.72, 1.64)	1.15 (0.71, 1.86)
Norethindrone	1 每天一次, 21 天 (Ortho Novum ®)	400/100 膠囊 每天二次 14 天	12	0.84 (0.75, 0.94)	0.83 (0.73, 0.94)	0.68 (0.54, 0.85)
Pravastatin	20 每天一次, 4 天	400/100 膠囊 每天二次 14 天	12	1.26 (0.87, 1.83)	1.33 (0.91, 1.94)	NA
Rifabutin	150 每天一次, 10 天, 合併使用 v.s. 300 每天一次, 10 天, 單獨使用	400/100 膠囊 每天二次 10 天	12	2.12 (1.89, 2.38)	3.03 (2.79, 3.30)	4.90 (3.18, 5.76)
25-*O*-desacetyl rifabutin				23.6 (13.7, 25.3)	47.5 (29.3, 51.8)	94.9 (74.0, 122)
Rifabutin+ 25-*O*-desacetyl rifabutin[3]				3.46 (3.07, 3.91)	5.73 (5.08, 6.46)	9.53 (7.56, 12.01)
Telaprevir	750 每8小時, 10 天	400/100 每天二次 20天	12	0.47 (0.41, 0.52)	0.46 (0.41, 0.52)	0.48 (0.40, 0.56)
Saquinavir[1]	800 每天二次, 10 天, 合併使用 v.s. 1200 每天三次 5 天, 單獨使用	400/100 每天二次 15 天	14	6.34 (5.32, 7.55)	9.62 (8.05, 11.49)	16.74 (13.73, 20.42)
	1200 每天二次 5 天,合併使用 v.s.1200 每天三次 5 天, 單獨使用	400/100 每天二次 20 天	10	6.44 (5.59, 7.41)	9.91 (8.28, 11.86)	16.54 (10.91, 25.08)

所有的交互作用試驗是在健康、HIV 呈陰性反應的受試者進行，除非有特別註明。
1. Amprenavir, indinavir 和 nelfinavir 的參數比率並未對劑量進行標準化處理。
2. Desipramine 爲一種評估對以 CYP2D6 爲媒介之代謝作用的探測物 (probe substrate)。
3. 對 rifabutin 原型和活性代謝物 25-O-desacetyl rifabutin 的劑量標準化的總和 (dose-normalized sum) 的作用。
* 平行試驗設計；受試者數目一爲使用 Kaletra 與併用藥物，一爲單獨使用併用的藥物。
NA = 尚無資料

臨床前安全性資料

急性、亞急性和慢性毒性

在齧齒動物和狗所進行的重複劑量毒性試驗中，已確定受影響的器官主要是：肝臟、腎臟、甲狀腺、脾臟和循環系統中的紅血球。肝臟的改變表現出伴隨局部變性的細胞腫脹。與人類臨床用量比較，引發這些改變的動物劑量為建議臨床劑量的 6 倍以上。

以人類建議劑量的至少 2 倍投與，僅在小白鼠 (mice) 上發現輕微的腎小管變性發生；大鼠 (rat) 和狗的腎臟則不受影響。血清中甲狀腺素降低導致促甲狀腺激素 (TSH) 分泌增加，最後造成大鼠甲狀腺內的濾泡細胞肥大。這些改變是可逆的，停藥後可恢復，而且在小白鼠和狗的身上並未觀察到此現象。曾在大鼠上觀察到 Coombs- 陰性的紅血球大小不等和異形紅血球症，但在小白鼠和狗的身上並未觀察到此現象。曾在大鼠上觀察到伴隨組織細胞增生的脾臟增大，但在其他動物並無此現象。在齧齒動物，血清膽固醇的濃度會升高，在狗則不會；而且僅有在小白鼠，三酸甘油酯才會升高。

致癌性和突變性

在小鼠所進行的 lopinavir/ritonavir 長期致癌性試驗顯示出一非基因毒性，絲狀分裂期中所誘發的肝腫瘤，一般認為與人類的風險幾乎沒有關聯。在大鼠的致癌性試驗顯示出無腫瘤發生。在一系列的體外試驗包括 Ames 細菌逆突變試驗、小白鼠的淋巴瘤試驗和人類淋巴球染色體異常分析法顯示，lopinavir 不具基因突變性或染色體斷裂性 (clastogenic)。lopinavir/ritonavir 在小白鼠的微核測試法之體內試驗未發現有基因突變性或染色體斷裂性 (clastogenic)。

臨床試驗簡介

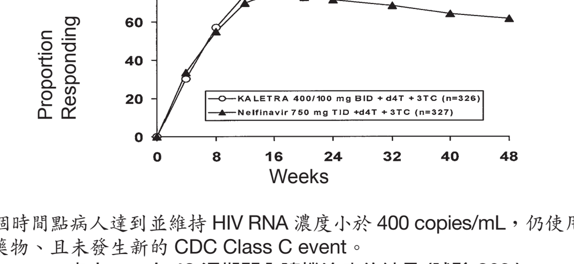
先前未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人

試驗 M98-863：Kaletra 膠囊每天二次 + stavudine + lamivudine 與 nelfinavir 每天三次 + stavudine + lamivudine 的比較

試驗 M98-863 是一個隨機、雙盲、多中心的臨床試驗，受試者爲 653 位先前未曾接受任何抗反轉錄病毒藥物治療的病人，比較 Kaletra 膠囊 (400/100 毫克每天二次) + stavudine + lamivudine 合併療法與 nelfinavir (750 毫克每天三次) + stavudine + lamivudine 合併療法的療效。病人的平均年齡是 38 歲 (範圍：19 至 84)，57% 是白人，80% 是男性。在開始治療前，平均 CD_4 細胞數目是 259 個細胞 /mm^3 (範圍：2 至 949 個細胞 /mm^3)，而平均血漿 HIV-1 RNA 濃度是 4.9 log_{10} copies/mL (範圍：2.6 至 6.8 log_{10} copies/mL)。

隨機治療的反應和治療的結果分別如圖二和表十一所示。

圖二：在四十八週期間內治療的反應 * (試驗 863)



* 在每個時間點病人達到並維持 HIV RNA 濃度小於 400 copies/mL，仍使用原來的試驗藥物、且未發生新的 CDC Class C event。

表十一：在 48 週期間內隨機治療的結果 (試驗 863)

結 果	Kaletra+d4T+3TC (N=326)	Nelfinavir+d4T+3TC (N=327)
有療效反應者*[1]	75%	62%
病毒性喪失反應[2]	9%	25%
復現	7%	15%
48 週之內未曾被抑制	2%	9%
死亡	2%	1%
因產生與試驗藥物相關之不良事件而停藥	4%	4%
因其他原因停藥[3]	10%	8%

* 相當於在圖二所示之第 48 週反應比例。
1. 經過 48 週病患達到及維持 HIV RNA <400 copies/mL 。
2. 包括經過 48 週經確認的病毒性復現或確認無法達到 HIV RNA 濃度少於 400 copies/mL。
3. 包括追蹤失敗、病人退出、順服性差、違反試驗計劃或其他原因。在 48 週期間之整體停藥率，包括因病毒性復現而隨後停藥的病人，Kaletra 組約 17%，nelfinavir 組約 24%。

經過 48 週的治療後，Kaletra 治療組的病人在 HIV RNA 濃度小於 400 copies/mL 的比例 (分別爲 75%, 62%)，及 HIV RNA 濃度小於 50 copies/mL 的比例 (分別爲 67%, 52%)，明顯地比 nelfinavir 治療組高，且具有統計意義。HIV RNA 治療前濃度 subgroups 之治療反應如表十二所示。

表十二、Baseline Viral Load 經過 48 週的反應比例 (試驗 863)

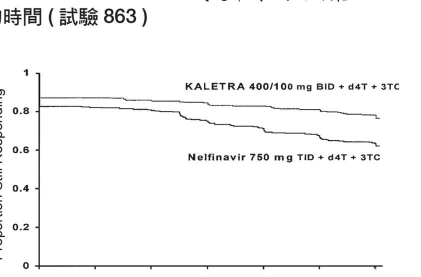
Baseline Viral Load (HIV-1 RNA copies/mL)	Kaletra+d4T+3TC <400 copies/mL[1]	Kaletra+d4T+3TC <50 copies/mL[2]	Kaletra+d4T+3TC 受試者數目	Nelfinavir+d4T+3TC <400 copies/mL[1]	Nelfinavir+d4T+3TC <50 copies/mL[2]	Nelfinavir+d4T+3TC 受試者數目
<30,000	74%	71%	82	79%	72%	87
=30,000 to <100,00	81%	73%	79	67%	54%	79
=100,000 to < 250,000	75%	64%	83	60%	47%	72
=250,000	72%	60%	82	44%	33%	89

1. 經過 48 週後病人達到和確認維持 HIV RNA 濃度 <400 copies/mL。
2. 病人在第 48 週達到 HIV RNA 濃度 <50 copies/mL。

經過 48 週的治療後，病人平均增加的 CD_4 細胞數目在 Kaletra 治療組是 207 個細胞 /mm^3，而 nelfinavir 治療組是 195 個細胞 /mm^3。

圖三顯示 Kaplan-Meier 估計在 study 863 治療失敗的時間。治療失敗的時間定義爲病人最早發生病毒性喪失反應的時間 (有兩個連續 HIV RNA 值出現在 400 copies/mL 以上之復現)、新 CDC Class C event、或過早停試驗用藥。

圖三：治療失敗的時間 (試驗 863)



其他試驗：

試驗 M97-720：Kaletra 膠囊每天二次 + stavudine + lamivudine

試驗 M97-720 是隨機、雙盲、多中心的臨床試驗，評估 100 位病人在接受三種不同劑量的 Kaletra 膠囊 (第一組：200/100 毫克每天二次和 400/100 毫克每天二次；第二組：400/100 毫克每天二次和 400/200 毫克每天二次)，併用 lamivudine (150 毫克每天二次) 和 stavudine (40 毫克每天二次) 時的療效。在第 48 至 72 週試驗期間，所有的病人都改爲開放式 400/100 毫克每天二次 Kaletra 治療。病人的平均年齡是 35 歲 (範圍：21 至 59 歲)，70% 是白種人，96% 是男性。開始治療前，平均 CD_4 細胞數目分別爲 338 個細胞 /mm^3 (範圍：3-918 個細胞 /mm^3)，而平均血漿 HIV-1 RNA 值分別是 4.9 log_{10} copies/mL (範圍：3.3 至 6.3 log_{10} copies/mL)。

在試驗 720 中經過 360 週的治療後，HIV RNA 濃度小於 400 (小於 50) copies/mL 的病人比例爲 61% (59%) [n=100]，CD_4 細胞數目平均增加 501 個細胞 /mm^3。有 39 位 (39%) 病人停止試驗，包括 15 位 (15%) 因爲不良事件而停止和 1 位 (1%) 死亡。有 18 位病人顯示病毒性反應喪失 (連續 2 次復現 HIV-1 RNA 值大於 400 copies/mL，1 次復現 HIV RNA 濃度因而停止試驗，或因無法達到 HIV RNA 值小於 400 copies/mL 而治療失敗)。針對這些病人及另外 10 位在治療 24 週後分離的 HIV-1 RNA 值大於 400 copies/mL 的病人進行病毒分離株之基因型分析，從 19 位可得知結果的病人身上可確認蛋白酶之主要或活性部位沒有突變 (在位置 8, 30, 32, 36, 47, 48, 50, 82, 84 和 90 之氨基酸) 或蛋白酶抑制劑表現型抗性。

試驗 M02-418：Kaltera 膠囊每天一次 + tenofovir DF + emtricitabine 與 Kaltera 每天二次 + tenofovir DF + emtricitabine 比較

試驗 418 是一個隨機、開放式、多中心試驗，在 190 位未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人比較使用 Kaletra 膠囊 800/200 毫克每天一次併服 tenofovir DF 及 emtricitabine 與 Kaletra 膠囊 400/100 毫克每天二次併服 tenofovir DF 及 emtricitabine。病人平均年齡爲 39 歲 (範圍：19 至 75 歲)，54% 爲白種人且 78% 爲男性。平均基準點 CD_4 細胞數目爲 260 個細胞 /mm^3 (範圍：3 - 1006 個細胞 /mm^3) 及治療前平均血漿 HIV-1 RNA 濃度爲 4.8 log_{10} copies/mL (範圍：2.6-6.4 log_{10} copies/mL)。

隨機治療後之反應與結果如表十三所示。

表十三：隨機治療 48 週後之結果 (試驗 418)

結果	Kaletra 每天一次 + TDF + FTC (n=115)	Kaletra 每天二次 + TDF + FTC (n=75)
有反應者[1]	71%	65%
病毒性喪失反應[2]	10%	9%
復現	6%	5%
48 週之內未曾被抑制	3%	4%
死亡	0%	1%
因產生不良事件而停藥	12%	7%
因其他原因停藥[3]	7%	17%

1. 經過48週病患達到及確認維持HIV RNA濃度 <50 copies/mL。
2. 經過 48 週包括確認病毒性復現或確認無法達到少於 50 copies/mL。
3. 包括追蹤失敗、病患退出、順服性差、試驗計劃之違背和其他原因。

經過 48 週的治療，71% 使用 Kaletra 每天一次組的病患及 65% 使用 Kaletra 每天二次組的病患達到及維持 HIV RNA 濃度 <50 copies/mL (95% 信賴區間之差異，-7.6% 至 19.5%)。在 48 週時 Kaletra 每天一次組之平均 CD_4 細胞增加的數目爲 185 個細胞 /mm^3，而 Kaletra 每天二次組之平均 CD_4 細胞增加的數目爲 196 個細胞 /mm^3。

試驗 730：比較使用 Kaletra 錠劑每天一次 + tenofovir DF+ emtricitabine 與 Kaletra 錠劑每天二次 + tenofovir DF + emtricitabine

試驗 730 是一隨機、開放式、多中心試驗，在 664 位未曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人比較使用 Kaletra 800/200 毫克每天一次併服 tenofovir DF 及 emtricitabine 與 Kaletra 400/100 毫克每天二次併服 tenofovir DF 及 emtricitabine。病患以 1:1 比例被隨機分配至使用 Kaletra 800/200 毫克每天一次 (n = 333) 或 Kaletra 400/100 毫克每天二次 (n =331)。每一組病患再以 1:1 比例分別使用錠劑或膠囊。使用膠囊的病患在第 8 週換成使用錠劑，且繼續他們的隨機療程。病患投與 emtricitabine 200 毫克每天一次及 tenofovir DF 300 毫克每天一次。病患平均年齡爲 39 歲 (範圍：19 至 71)；75% 是白種人及 78% 是男性。治療前平均 CD_4 細胞的數目爲 216 個細胞 /mm^3 (範圍：20 至 775 個細胞 /mm^3) 及治療前平均血漿 HIV-1 RNA 濃度爲 5.0 log_{10} copies/mL (範圍：1.7 至 7.0 log_{10} copies/mL)。隨機治療 48 週後之反應與結果如表十四所示。

表十四、隨機治療 48 週之後結果 (試驗 730)

結果	Kaletra 每天一次 + TDF + FTC (n=333)	Kaletra 每天二次 + TDF + FTC (n=331)
有反應者[1]	78%	77%
治療失敗 (病毒性失敗)[2]	10%	8%
復現	5%	5%
48 週之內未曾被抑制	5%	3%
死亡	1%	<1%
因產生不良事件而停藥	4%	3%
因其他原因停藥[3]	8%	11%

1. 經過 48 週，病患達到及確認維持 HIV RNA 濃度 <50 copies/mL。
2. 經過 48 週，確認病毒復現或確認無法達到少於 50 copies/mL。
3. 包括追蹤失敗、病患退出、順服性差、違背試驗計劃和其他原因。

經過 48 週的治療，78% 使用 Kaletra 每天一次組的病患及 77% 使用 Kaletra 每天二次組的病患到達及維持 HIV RNA 濃度 < 50 copies/mL (95% 信賴區間之差異，-5.9% 至 6.8%)。在 48 週時 Kaletra 每天一次組之平均 CD_4 細胞增加的數目爲 186 個細胞 /mm^3，而 Kaletra 每天二次組之平均 CD_4 細胞增加的數目爲 198 個細胞 /mm^3。

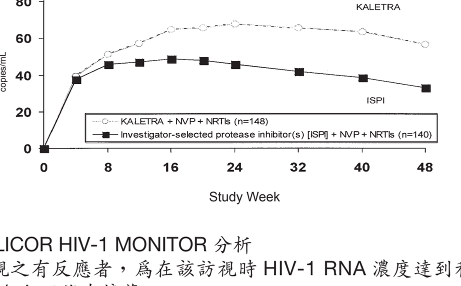
先前曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人

試驗 M98-888：Kaletra 膠囊每天二次 + nevirapine + NRTIs 與研究計劃主持人選用之蛋白酶抑制劑 + nevirapine + NRTIs 比較

試驗 888 是一隨機、開放式、多中心試驗，比較對 288 位曾接受過一種抗蛋白酶抑制劑但未曾接受過非核苷酸類反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) 的病患使用 Kaletra 膠囊 (400/100 毫克每天二次) 併用 nevirapine 和核苷酸類反轉錄酶抑制劑與研究計劃主持人選用之蛋白酶抑制劑併用 nevirapine 和核苷酸類反轉錄酶抑制劑之治療。病患平均年齡爲 40 歲 (範圍：18 至 74 歲)，68% 爲白種人，86% 爲男性。平均治療前之 CD_4 細胞數爲 322 個細胞 /mm^3 (範圍：10 至 1059 個細胞 /mm^3) 且血漿 HIV-1 RNA 濃度爲 4.1 log_{10} copies/mL (2.6 至 6.0 log_{10} copies/mL)。

隨機 48 週之治療反應與結果分別如圖四和表十五所示。

圖 4：治療 48 週之病毒性反應 (試驗 888*†)



* Roche AMPLICOR HIV-1 MONITOR 分析
† 在每一次訪視之有反應者，爲在該訪視時 HIV-1 RNA 濃度達到和確認維持在 <400 copies/mL 而沒有停藥。

表十五：隨機治療 48 週之結果 (試驗 888)

結果	KALETRA+ nevirapine + NRTIs (n=148)	研究計劃主持人選用之蛋白酶抑制劑 + nevirapine + NRTIs (n=140)
有反應者*[1]	57%	33%
病毒性喪失反應[2]	24%	41%
復現	11%	19%
48 週之內未曾被抑制	13%	23%
死亡	1%	2%
因產生不良事件而停藥	5%	11%
因其他原因停藥[3]	14%	13%

* 相當於在圖五所示之第 48 週反應比例
1. 經過 48 週病患達到及確認維持 HIV RNA 濃度 <400 copies/mL 。
2. 包括經過 48 週經確認的病毒性復現或確認無法達到 HIV RNA 少於 400 copies/mL。
3. 包括追蹤失敗、病患退出、順服性差、試驗計劃之違背和其他原因。

試驗 M97-765：Kaletra 膠囊每天二次 + nevirapine + NRTIs

試驗 M97-765 是一隨機、雙盲、多中心的臨床試驗，評估 70 位先前曾接受一種蛋白酶抑制劑，但未曾接受非核苷酸類反轉錄酶抑制劑 (NNRTI) 治療的病人，在接受二種不同劑量的 Kaletra 膠囊 (400/100 毫克每天二次和 400/200 毫克每天二次)，併用 nevirapine (200 毫克每天二次) 和二種 NRTIs 時的療效。病人的平均年齡是 40 歲 (範圍：22 至 66 歲)，73% 是白種人，90% 爲男性。開始治療前，平均 CD_4 細胞數目爲 372 (範圍：72-807) 個細胞 /mm^3，而平均血漿 HIV-1 RNA 濃度是 4.0 (範圍：2.9-5.8) log_{10} copies/mL。

在試驗 765 中經過 144 週的治療後，HIV RNA 濃度小於 400 (小於 50) copies/mL 的病人比例爲 54% (50%) [n=70]，CD_4 細胞數目平均增加 212 個細胞 /mm^3。有 27 位 (39%) 病人停止試驗，包括 9 位 (13%) 因繼發性不良事件而停藥和 2 位 (3%) 死亡。

試驗 802：比較使用 Kaletra 錠劑 800/200 毫克每天一次，與 400/100 毫克每天二次在有抗反轉錄酶治療經驗之 HIV-1 感染受試者併服核苷酸類反轉錄酶抑制劑時之效果

試驗 M06-802 是一個隨機、開放式臨床試驗，比較 599 位目前已接受抗病毒治療但仍可測出病毒量之受試者，使用 Kaletra 錠劑每天一次及每天二次劑量之安全性、耐受性及抗病毒活性。病患以 1:1 比例被隨機分配至使用 Kaletra 800/200 毫克每天一次 (n = 300) 或 Kaletra 400/100 毫克每天二次 (n =299)。病患依試驗主持人選擇投與至少兩種核苷酸類反轉錄酶抑制劑。病患平均年齡爲 41 歲 (範圍：21 至 73)；51% 是白種人及 66% 是男性。治療前平均 CD_4 細胞的數目爲 254 個細胞 /mm^3 (範圍：4 至 952 個細胞 /mm^3) 及治療前平均血漿 HIV-1 RNA 濃度爲 4.3 log_{10} copies/mL (範圍：1.7 至 6.6 log_{10} copies/mL)。表十六所示爲隨機治療 48 週之反應及結果。

表十六、隨機治療 48 週之結果 (試驗 802)

結果	Kaletra 每天一次 + NRTIs (n=300)	Kaletra 每天二次 + NRTIs (n=299)
有反應者[1]	55%	52%
治療失敗 (病毒性失敗)[2]	25%	28%
復現	12%	14%
48 週之內未曾被抑制	13%	14%
死亡	1%	1%
因產生不良事件而停藥	4%	6%
因其他原因停藥[3]	15%	14%

1. 經過 48 週病患到達及確認維持 HIV RNA 濃度 <400 copies/mL
2. 包括經過 48 週經確認的病毒性復現或確認無法達到 HIV RNA 少於 400 copies/mL
3. 包括追蹤失敗、病患退出、順服性差、試驗計劃之違背和其他原因。

小兒科使用

試驗 M98-940：開放性第 I/II 期，ABT-378/Ritonavir 合併反轉錄酶抑制劑用於 HIV 感染的小兒臨床試驗

試驗 M98-940 是開放標籤、多中心的臨床試驗，評估一百位小兒科病人對 Kaletra 內服液劑 (每公撮含 lopinavir 80 mg 和 ritonavir 20 mg) 的藥物動力學特性、耐受性、安全性和療效。這一百位小兒科病人中，44% 先前未曾接受任何抗反轉錄病毒藥物的治療，56% 曾接受抗反轉錄病毒藥物的治療。所有的病人均不曾服用非核苷酸類反轉錄酶抑制劑。病人被隨機分配至 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir/m^2 治療組或 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir/m^2 治療組。未曾接受任何抗反轉錄病毒藥物治療的病人同時服用 lamivudine 和 stavudine。曾接受任何抗反轉錄病毒藥物治療的病人則同時服用 nevirapine 及最多兩種的核苷酸類反轉錄酶抑制劑。

在治療 3 週後，評估每一位病人，對二種 Kaletra 劑量治療的安全性、療效和藥物動力學特性。分析這些數據後，所有的病人都繼續以 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir/m^2 之劑量治療。病人平均年齡是 5 歲 (範圍：6 個月至 12 歲)，其中 14% 小於 2 歲。在開始治療前，平均 CD_4 細胞數目是 838 個細胞 /mm^3，而平均血漿 HIV-1 RNA 值是 4.7 log_{10} copies/mL。

經過 48 週的治療後，80% 未曾接受任何抗反轉錄病毒藥物治療的病人及 71% 曾接受抗反轉錄病毒藥物治療的病人的 HIV-RNA 數值小於 400 copies/mL。與開始治療前比較時，未曾接受及曾接受抗反轉錄病毒藥物治療之病人的 CD_4 細胞數目分別平均增加 404 個細胞 /mm^3 及 284 個細胞 /mm^3。在 48 週的治療期間，有 2 位 (2%) 病人停止試驗。其中一位停止試驗病人研究計劃主持人認爲與試驗藥物無關，另一位病人則可能與藥物有關。

對 6 個月至 12 歲病人劑量的選擇是根據以下的結果。以 230/57.5 mg/m^2 口服液劑治療每天二次而未併用 nevirapine 及 300/75 mg/m^2 口服液劑每天二次併用 nevirapine，結果 lopinavir 血清濃度與接受 400/100 mg 每天二次治療之成人病患相似 (未併用 nevirapine)。

KONCERT/PENTA 18：Kaletra 每天一次的隨機分派臨床試驗之一天兩次相對於一天一次 Lopinavir/Ritonavir 錠劑的藥物動力學，安全性和有效性，並以體重爲給藥單位；屬於用於 HIV-1 感染小兒的合併抗反轉錄酶療程 / 治療 AIDS 的歐盟小兒網絡

KONCERT/PENTA 18 是一前瞻性、多中心、隨機分派、開放性臨床試驗，並以體重爲單位，用來評估投與一天兩次相對於一天一次的 lopinavir/ritonavir 100/25 mg 錠劑的藥物動力學資料、有效性以及安全性；是屬於用於病毒性抑制之 HIV-1 感染小兒 (n=173) 的合併抗反轉錄酶療程 (cART)。符合年齡 <18 歲、體重 ≥15 公斤、至少過去 24 週 HIV-1 反轉錄酶(RNA) <50 copies/mL 且能吞服錠劑的小兒病人接受含有 lopinavir/ritonavir 的 cART。在第 24 週投與一天兩次 lopinavir/ritonavir 100/25 mg 錠劑的小兒病人 (n=87) 其有效性及安全性和之前投與一天兩次 lopinavir/ritonavir 的成人及小兒病人的臨床試驗有一致性。

儲存

本品應儲存於 30°C 以下。不建議將本品自原包裝取出置於高溼度的環境下超過兩星期。

包裝

Kaletra (lopinavir/ritonavir) 200/50 mg 錠劑是黃色的膜衣錠，有 和 KA 的圖案。
Kaletra 錠劑每顆含 lopinavir 200 毫克及 ritonavir 50 毫克。
Kaletra (lopinavir/ritonavir) 100/25 mg 膜衣錠是淡黃色的膜衣錠，有 和 KC 的圖案。
Kaletra 膜衣錠每顆含 lopinavir 100 毫克及 ritonavir 25 毫克。

製造廠 : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
廠 址 : Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany
藥 商 : 瑞士商艾伯維藥品有限公司台灣分公司
地 址 : 台北市民生東路三段 49、51 號 15 樓
電 話 : (02) 25039818

譯自英文仿單 CCDS03080216 Feb 2016