

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Sandoz 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja in 50 mg ritonavirja.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz so rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete (19,00 mm x 10,20 mm), z oznako "H" na eni strani ter oznako "L3", na drugi strani.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz je v kombinaciji z drugimi antiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od 2 let, okuženih z virusom (HIV-1), ki povzroča imunsko pomanjkljivost.

Izbor zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz filmsko obložene tablete za zdravljenje z virusom HIV-1 okuženih in z zaviralci proteaz že zdravljenih bolnikov mora temeljiti na individualnem preizkusu odpornosti virusa in anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV. Filmsko obložene tablete zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz je treba pogoltniti cele in se jih ne sme žvečiti, lomiti ali zdrobiti.

#### Odmerjanje

*Uporaba pri odraslih in mladostnikih:*

Standardni priporočeni odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz je 400 mg/100 mg (dve 200 mg/50 mg filmsko obloženi tableti) uporabljeno dvakrat na dan, s hrano ali brez nje. Pri odraslih bolnikih se lahko v primerih, ko je potrebno odmerjanje enkrat na dan, zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz uporabi v odmerku 800 mg/200 mg (štiri 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete) enkrat na dan s hrano ali brez nje. Odmerjanje enkrat na dan se sme uporabiti samo pri tistih odraslih bolnikih, ki imajo zelo malo mutacij, povezanih z zaviralci proteaz (PI – *protease inhibitor*) (t.j. manj kot 3 PI mutacije glede na izkušnje kliničnih preskušanj, glejte poglavje 5.1 za celoten opis populacije) pri tem pa je treba upoštevati tveganje manjše trajnosti virusne supresije (glejte poglavje 5.1) in večje tveganje za pojav driske (glejte poglavje 4.8) v primerjavi s priporočenim standardom odmerjanja dvakrat na dan. Bolnikom, ki imajo težave s požiranjem,

je na voljo peroralna raztopina. Peroralna raztopina kombinacije lopinavirja in ritonavirja je lahko na voljo za bolnike, ki ne morejo jemati filmsko obloženih tablet.

*Pediatrična populacija (starih 2 leti in več):*

Pri otrocih s telesno maso 40 kg ali več ali s telesno površino\* več kot 1,4 m<sup>2</sup> se lahko uporabi odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz filmsko obloženih tablet za odrasle (400 mg/100 mg dvakrat na dan). Pri otrocih s telesno maso manj kot 40 kg ali s telesno površino od 0,5 do 1,4 m<sup>2</sup>, ki zmorejo zaužiti filmsko obložene tablete, upoštevajte smernice v spodnji preglednici. Otrokom, ki ne zmorejo pogoltniti filmsko obloženih tablet, so na voljo druge farmacevtske oblike. Odmerjanja zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih niso ovrednotili.

\* Telesno površino lahko izračunamo po naslednji enačbi:

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{telesna višina (cm)} \times \text{telesna masa (kg)}) / 3600}$$

*Otroci, mlajši od 2 let:*

Varnost in učinkovitost zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz pri otrocih, mlajših od 2 let, še ni bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

*Sočasno zdravljenje: efavirenz ali nevirapin*

Naslednja preglednica vsebuje smernice za odmerjanje tablet, ki vsebujejo kombinacijo lopinavirja in ritonavirja, na osnovi telesne površine, kadar se kombinacija uporablja sočasno z efavirenzom ali nevirapinom pri otrocih, ki lahko zaužijejo cele filmsko obložene tablete. Nekaterih odmerkov se z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz ne da doseči.

<b>Smernice za odmerjanje pri pediatrični skupini, pri sočasni uporabi efavirenza ali nevirapina</b>	
Telesna površina (m <sup>2</sup> )	Priporočeni odmerek kombinacije lopinavirja in ritonavirja (mg) dvakrat na dan*
> 0,5 do < 0,8	200 mg/50 mg
>0,8 do < 1,2	300 mg/75 mg
>1,2 do < 1,4	400 mg/100 mg
>1,4	500 mg/125 mg <sup>†</sup>

\*Filmsko obloženih tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

†Filmsko obloženih tablet se ne sme lomiti, zato se tega odmerka s tem zdravilom ne da zagotoviti.

*Okvara jeter:*

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so opazili za približno 30 % večjo izpostavljenost lopinavirju, vendar ni pričakovati, da bi to bilo klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). Na voljo ni podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Ti bolniki ne smejo prejeti zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz (glejte poglavje 4.3).

*Okvara ledvic:*

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati povečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, je malo verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

### *Nosečnost in poporodno obdobje*

- Med nosečnostjo in po porodu prilagajanje odmerka kombinacije lopinavirja in ritonavirja ni potrebno.
- Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih in kliničnih podatkov odmerjanje lopinavirja in ritonavirja enkrat na dan ni priporočeno za nosečnice.

### Način uporabe

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz filmsko obložene tablete se jemlje peroralno. Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele, ne sme se jih žvečiti, lomiti ali drobiti. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz filmsko obložene tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda insuficienca jeter.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki. Med takšna zdravila spadajo:

<b>Skupina zdravil</b>	<b>Zdravilo znotraj skupine</b>	<b>Razlog</b>
<b>Povečanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil</b>		
Antagonist adrenergičnih receptorjev alfa1	alfuzosin	Povečana koncentracija alfuzosina v plazmi, ki lahko povzroči hudo hipotenzijo. Sočasna uporaba z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Antiarritmiki	amjodaron dronedaron	Povečana koncentracija amjodarona in dronedarona v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje za motnje srčnega ritma ali druge resne neželene učinke.
Antibiotiki	fusidna kislina	Povečana koncentracija fusidne kisline v plazmi. Sočasna uporaba fusidne kisline je kontraindicirana pri dermatoloških okužbah (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za zdravljenje protina	kolhicin	Povečane plazemske koncentracije kolhicina. Možnost za resne in/ali življenje ogrožujoče reakcije pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavje 4.4 in 4.5).
Antihistaminiki	astemizol, terfenadin	Povečana koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tema zdraviloma.

Antipsihotiki/ nevroleptiki	pimozid	Povečana koncentracija pimozida v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje za resne hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke tega zdravila.
	kvetiapin	Povečana plazemska koncentracija kvetiapina, ki lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Alkaloidi ergot	dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povečana koncentracija derivatov ergot, ki povzroči akutno toksičnost zaradi derivatov ergotaminov, vključno z vazospazmom in ishemijo.
Propulzivi	cisaprid	Povečana koncentracija cisaprida v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tem zdravilom.
Zaviralci reduktaze HMG CoA	lovastatin, simvastatin	Povečana koncentracija lovastatina in simvastatina v plazmi; zaradi tega obstaja večje tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5 - phosphodiesterase type 5 inhibitor)	avanafil	Povečane plazemske koncentracije avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
	sildenafil	Kontraindiciran je samo v primeru uporabe za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Povečana koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega obstaja večja možnost neželenih učinkov, povezanih s sildenafilom (med takšnimi sta hipotenzija in sinkopa). Glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5 za sočasno uporabo sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo.
	vardenafil	Povečana koncentracija vardenafila v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Sedativi/hipnotiki	midazolam (peroralna uporaba), triazolam	Povečana koncentracija midazolama po peroralni uporabi in triazolama v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje skrajne sedacije in depresije dihanja zaradi teh zdravil.
		Za previdnostne ukrepe pri uporabi

midazolama parenteralno glejte  
poglavje 4.5.

---

### Zmanjšanje koncentracije zdravila s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja

---

Izdelki rastlinskega izvora	šentjanževka	Izdelki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko ( <i>Hypericum perforatum</i> ) zaradi tveganja za zmanjšanje plazemske koncentracije in zmanjšanje kliničnih učinkov lopinavirja in ritonavirja (glejte poglavje 4.5).
-----------------------------	--------------	--

---

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Bolniki s spremljajočimi boleznimi

###### *Okvara jeter:*

Varnost in učinkovitost kombinacije lopinavirja in ritonavirja nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Bolnike s kroničnim hepatitisom B ali C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetra. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo motnjo delovanja jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri takšnih bolnikih obstajajo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Poročali so o povečanih koncentracijah transaminaz z ali brez povečanja koncentracije bilirubina v plazmi pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, in pri posameznikih, zdravljenih po izpostavljenosti okužbi kot preventiva, že 7 dni po začetku zdravljenja s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. V nekaterih primerih je prišlo do resne motnje delovanja jeter.

Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja je potrebno ustrezno laboratorijsko testiranje, med zdravljenjem pa natančno spremljanje.

###### *Okvara ledvic:*

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati povečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, je malo verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

###### *Hemofilija:*

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o povečanju krvavitev, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dobili dodaten faktor VIII. V več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali znova uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Pokazalo se je vzročno razmerje, a mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

### Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so dobivali kombinacijo lopinavirja in ritonavirja (vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija), so bili opisani primeri pankreatitisa. Večinoma so imeli ti bolniki anamnezo pankreatitisa in/ali sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s pankreatitisom. Izrazito zvišanje trigliceridov je dejavnik tveganja za pankreatitis. Bolnike z napredujajočo boleznijo, ki jo povzroča virus HIV utegneta ogrožati zvišanje trigliceridov in pankreatitis.

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje vrednosti serumske lipaze ali amilaze), ki nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati. Če se diagnoza pankreatitisa potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz prekiniti (glejte poglavje 4.8).

### Vnetni sindrom imunske rekonstitucije

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Povezani primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in z bakterijo *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske rekonstitucije so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot je Gravesova bolezen). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja.

### Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredujajočo boleznijo, ki jo povzroča virus HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – *combination antiretroviral therapy*) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

### Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da kombinacija lopinavirja in ritonavirja nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno organsko bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval PR (npr. verapamil ali atazanavir). Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz morate pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi to povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati kot je klinično ustrezno.

### Medsebojno delovanje z zdravili

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Kombinacija lopinavirja in ritonavirja pogosto zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se v prvi vrsti presnavljajo z encimom CYP3A. Zvečana koncentracija sočasno uporabljenih zdravil v plazmi lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Močni zaviralci CYP3A4 kot so zaviralci proteaz lahko povečajo izpostavljenost bedakilinu, kar bi potencialno lahko povečalo tveganje za neželene učinke, povezane z bedakilinom. Zato se je treba izogibati kombinaciji bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem. Vendar pa je, če je korist večja od tveganja, pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem potrebna previdnost. Priporoča se pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (kot je lopinavir/ritonavir) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, ki ga povezujejo s podaljšanjem intervala QTc. Zato se v primeru, če se sočasno dajanje delamanida z lopinavirjem/ritonavirjem smatra za potrebno, skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje EKG-ja (glejte poglavje 4.5 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir, so poročali o življenjsko ogrožajočem in smrtnem medsebojnem delovanju. Sočasna uporaba kolhicina je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kombinacija zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz:

- s tadalafilom, uporabljenim za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- riociguatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- vorapaksarjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- s fusidno kislino pri osteoartikularnih okužbah ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- s salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- z rivaroksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je zdravljenje z atorvastatinom nujno, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz z rosuvastatinom; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

*Zaviralci PDE5 (phosphodiesterase type 5 inhibitor):*

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki dobivajo zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in teh zdravil bistveno poveča njihovo koncentracijo in lahko povzroči spremljajoče neželene učinke, npr. hipotenzijo, sinkopo, motnje vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba avanafila ali vardenafila in lopinavirja/ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije in zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in zdravil, ki podaljšujejo interval QT; takšna so npr. klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Kombinacija lopinavirja in ritonavirja lahko dejansko zveča koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, to pa lahko zveča njihove neželene učinke na srce. V predkliničnih raziskavah z lopinavirjem/ritonavirjem so poročali o učinkih na srce, zato možnih učinkov

zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz na srce trenutno ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in rifampicina ni priporočljiva. Rifampicin v kombinaciji z lopinavirjem in ritonavirjem povzroči veliko zmanjšanje koncentracij lopinavirja s posledičnim pomembnim zmanjšanjem terapevtskega učinka lopinavirja. Zadostno izpostavljenost kombinaciji lopinavirja in ritonavirja se lahko doseže z uporabo višjega odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz vendar je to povezano z večjim tveganjem za jetrno in gastrointestinalno toksičnost. Zato se je treba taki sočasni uporabi izogibati, razen če se presodi, da je nujno potrebna (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot je budezonid, ni priporočena, razen če možna korist zdravljenja preseže tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

#### Drugo

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz ne ozdravi okužbe z virusom HIV ali bolezni AIDS. Čeprav je bilo dokazano, da učinkovito zaviranje virusov s protivirusnim zdravljenjem bistveno zmanjša tveganje za prenos pri spolnih odnosih, preostalo tveganje ne more biti izključeno. Potrebni so previdnostni ukrepi za prenos v skladu z nacionalnimi smernicami. Osebe, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z virusom HIV in boleznijo AIDS.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz vsebuje lopinavir in ritonavir, ki *in vitro* zavirata izoobliko CYP3A P450. Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in zdravil, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko zveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko zveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Kombinacija lopinavirja in ritonavirja v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ali CYP1A2 (glejte poglavje 4.3). *In vivo* je bilo dokazano, da kombinacija lopinavirja in ritonavirja inducira svojo lastno presnovo in zveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s CYP2C9 in CYP2C19) in z glukuronidacijo. To lahko zmanjša plazemske koncentracije in potencialno zmanjša učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila, ki so kontraindicirana prav zaradi pričakovane izrazitosti interakcije in potenciala za resne neželene učinke, so navedena v poglavju 4.3.

Razen v primerih, kjer je navedeno drugače, so bile vse študije medsebojnega delovanja zdravil izvedene s kapsulami lopinavirja in ritonavirja, pri katerih je izpostavljenost lopinavirju približno 20 % manjša kot pri filmsko obloženih tabletah z jakostjo 200 mg/50 mg.

Znana in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in neprotiretrovirusnimi zdravili so navedena v spodnji preglednici.

#### *Preglednica medsebojnih delovanj*

V spodnji preglednici so navedena medsebojna delovanja med lopinavirjem in ritonavirjem ter sočasno uporabljenimi zdravili (povečanje je označeno z »↑«, zmanjšanje z »↓« in ni spremembe z »↔«, jemanje zdravila enkrat na dan z »QD«, dvakrat na dan z »BID« in trikrat na dan z »TID«).

Če ni navedeno drugače, so bile spodaj omenjene študije opravljene s priporočenim odmerjanjem lopinavirja in ritonavirja (tj. 400 mg/100 mg dvakrat na dan).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) in AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
stavudin, lamivudin	lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
abakavir, zidovudin	abakavir, zidovudin: zaradi povečane glukuronidacije zaradi kombinacije lopinavirja in ritonavirja se koncentracija lahko zmanjša.	Klinični pomen zmanjšane koncentracije abakavira in zidovudina ni znan.
tenofovir, 300 mg QD	tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja koncentracija tenofovirja bi lahko povečala z njim povezane neželene učinke, vključno z ledvičnimi motnjami.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz, 600 mg QD	lopinavir: AUC: ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 42 %	Med sočasno uporabo z efavirenzem je treba odmerek tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz povečati na 500 mg/125 mg dvakrat na dan.
efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500 mg/125 mg BID)	lopinavir: ↔ (v primerjavi s 400 mg/100 mg BID, uporabljenim samostojno)	Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se pri sočasni uporabi z efavirenzom ne sme uporabljati enkrat na dan.
nevirapin, 200 mg BID	lopinavir: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 19 % C <sub>min</sub> : ↓ 51 %	Med sočasno uporabo z nevirapinom je treba odmerek tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz povečati na 500 mg/125 mg dvakrat na dan. Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se pri sočasni uporabi z nevirapinom ne sme uporabljati enkrat na dan.
etravirin (lopinavir/ritonavir tablete 400 mg/100 mg BID)	etravirin: AUC: ↓ 35 % C <sub>min</sub> : ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 %  lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
rilpivirin (lopinavir/ritonavir kapsula 400 mg/100 mg BID)	rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 74 %	Sočasna uporaba kombinacije lopinavirja in ritonavirja z rilpivirinom povzroči povečanje plazemskih koncentracij rilpivirina, vendar

	$C_{max}$ : ↑ 29 %  lopinavir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↓ 11 % $C_{max}$ : ↔  (inhibicija encimov CYP3A)	prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>Antagonisti CCR5</b>		
maravirok	maravirok: AUC: ↑ 295 % $C_{max}$ : ↑ 97 % Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Med sočasno uporabo z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz 400 mg/100 mg dvakrat na dan je potrebno odmerke maraviroka zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<b>Zaviralci integraze</b>		
raltegravir	raltegravir: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔ $C_{12}$ : ↓ 30 % lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>Sočasna uporaba z drugimi zaviralci proteaz HIV (PI)</b> Glede na trenutne terapijske smernice dvotirno zdravljenje z zaviralci proteaz praviloma ni priporočeno.		
fosamprenavir/ ritonavir (700 mg/100 mg BID)  (lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID)  ali  fosamprenavir (1400 mg BID)  (lopinavir/ritonavir 533 mg/133 mg BID)	fosamprenavir: koncentracija amprenavirja se pomembno zmanjša.	Bolnikom, ki so že dobivali zaviralce proteaz, je sočasna uporaba večjih odmerkov fosamprenavirja (1400 mg BID) z lopinavirjem/ritonavirjem (533 mg/133 mg BID) povečala incidenco neželenih učinkov na prebavila in zvišanja ravni trigliceridov s kombinirano shemo. Ob tem se virološka učinkovitost v primerjavi s standardnimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja ni povečala. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočena. Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se pri sočasni uporabi z amprenavirom ne sme uporabljati enkrat na dan.
indinavir, 600 mg BID	indinavir: AUC: ↔ $C_{min}$ : ↑ 3,5-krat $C_{max}$ : ↓ (v primerjavi z uporabo 800 mg samega indinavirja TID) lopinavir: ↔ (v primerjavi z restrospektivno primerjavo)	Kar zadeva učinkovitost in varnost, primerni odmerki te kombinacije niso ugotovljeni.
sakvinavir 1000 mg BID	sakvinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
tipranavir/ritonavir	lopinavir:	Sočasna uporaba teh zdravil ni

(500 mg/100 mg BID)	AUC: ↓ 5 5% C <sub>min</sub> : ↓ 70 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	priporočena.
<b>Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)</b>		
omeprazol (40 mg QD)	omeprazol ↔  lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
ranitidin (150 mg enkratnodmerek)	ranitidin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
<b>Antagonist adrenergičnih receptorjev alfa1</b>		
alfuzosin	alfuzosin: zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja je treba pričakovati povečanje koncentracije alfuzosina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča z alfuzosinom povezana toksičnost, vključno s hipotenzijo.
<b>Analgetiki</b>		
fentanil	Povečano tveganje za neželene učinke (dihalna stiska, sedacija) zaradi večjih plazemskih koncentracij, ki jih povzročijo kombinacija lopinavirja in ritonavirja z inhibicijo CYP3A4.	V primeru sočasnega jemanja fentanila in zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz je priporočeno skrbno spremljanje neželenih učinkov (predvsem dihalne stiske, pa tudi sedacije).
<b>Antiaritmiki</b>		
amjodaron, dronedaron	amjodaron, dronedaron: Koncentracije se lahko zveča zaradi inhibicije CYP3A4 s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja	Sočasna uporaba kombinacije lopinavirja/ritonavirja in amjodarona ali dronedarona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), zaradi možnega zvečanega tveganja za aritmije in druge resne neželene učinke.
digoksin	digoksin: zaradi inhibicije P-glikoproteina s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja se lahko koncentracija v plazmi poveča. Povečana koncentracija digoksina se sčasoma lahko zmanjša, ko se razvije indukcija P-gp (P-glikoprotein).	V primeru sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in digoksina je potrebna previdnost. Priporočeno je spremljanje terapevtske koncentracije digoksina, če je to mogoče. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz bolnikom, ki jemljejo digoksin, kajti pričakovati je treba, da akutna inhibicija P-gp z ritonavirjem bistveno poveča koncentracijo digoksina. Uvedba digoksina bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz, bo koncentracijo digoksina verjetno povečala manj, kot bi ga pričakovali.
bepiridil, sistemski lidokain in kinidin	bepiridil, sistemski lidokain, kinidin: Pri sočasni uporabi s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja se koncentracija lahko poveča.	Potrebna je previdnost in priporočeno je spremljanje terapevtske koncentracije zdravila, če je to mogoče.

<i>Antibiotiki</i>		
klaritromicin	klaritromicin: zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja je treba pričakovati zmerno povečanje AUC klaritromicina.	Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je treba klaritromicin sočasno z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz uporabljati previdno.
<i>Zdravila za zdravljenje raka</i>		
afatinib (ritonavir 200 mg dvakrat na dan)	afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑ Obseg povečanja je odvisen od časa uporabe ritonavirja. Zaradi BCRP (proteina odpornosti proti raku dojke/ABCG2) in akutne inhibicije P-gp s kombinacijo ritonavirja/ritonavirja.	Pri uporabi afatiniba s kombinacijo ritonavirja/ritonavirja je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditev odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z afatinibom.
ceritinib	Zaradi inhibicije CYP3A in P-gp s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Pri uporabi ceritiniba s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.
večina zaviralcev tirozin kinaze, kot sta dasatinib in nilotinib, vinkristin, vinblastin	Večina zaviralcev tirozin kinaze, kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin: tveganje za porast neželenih učinkov zaradi višjih koncentracij v serumu, ki so posledica zaviranja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	Skrbno spremljanje tolerance teh zdravil za zdravljenje raka.
<i>Antikoagulanti</i>		
varfarin	varfarin: indukcija CYP2C9 med sočasno uporabo s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja lahko vpliva na koncentracijo.	Priporočljivo je spremljati INR (internacionalno normalizirano razmerje).
rivaroksaban (ritonavir 600 mg BID)	rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 % zaradi inhibicije CYP3A in P-gp s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	Sočasna uporaba rivaroksabana in zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz lahko poveča izpostavljenost rivaroksabanu, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz (glejte poglavje 4.4).
vorapaksar	Zaradi zavrtja CYP3A s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja se koncentracija v serumu lahko zviša.	Sočasna uporaba vorapaksarja s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih

		značilnosti zdravila za vorapaksar).
<i>Antikonvulzivi</i>		
fenitoin	<p>fenitoin: zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno zmanjšana.</p> <p>lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s fenitoinom se koncentracija zmanjša.</p>	<p>Pri uporabi fenitoina z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz je potrebna previdnost. Med sočasno uporabo kombinacije lopinavirja in ritonavirja je treba spremljati koncentracijo fenitoina. Med sočasno uporabo s fenitoinom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz pri sočasni uporabi s fenitoinom ne sme uporabljati enkrat na dan.</p>
karbamazepin in fenobarbital	<p>karbamazepin: zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko poveča.</p> <p>lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s karbamazepinom oz. fenobarbitalom se koncentracija lahko zmanjša.</p>	<p>Pri uporabi karbamazepina ali fenobarbitala z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz je potrebna previdnost. Če sta karbamazepin ali fenitoin uporabljena sočasno s kombinacijo lopinavirja in ritonavirjem, je treba kontrolirati koncentracijo karbamazepina oz. fenitoina. Med sočasno uporabo s karbamazepinom ali fenobarbitalom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se pri sočasni uporabi s karbamazepinom in fenobarbitalom ne sme uporabljati enkrat na dan.</p>
lamotrigin in valproat	<p>lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C<sub>max</sub>: ↓ 46 % C<sub>min</sub>: ↓ 56 %</p> <p>Zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina. valproat: ↓</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in valprojske kisline ali valproata je potrebno pri bolnikih skrbno nadzorovati zmanjšanje učinka valprojske kisline.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo vzdrževalni odmerek lamotrigina in so začeli ali prenehali jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz:</u> Pri uvedbi zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz bo morda potrebno povečati odmerek lamotrigina oz. ga zmanjšati, če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz</p>

		<p>ukinjeno; zato je potrebno nadzorovati koncentracijo lamotrigina v plazmi, še posebno dva tedna pred in po uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz, da se ugotovi, ali je potrebno odmerek lamotrigina prilagoditi ali ne.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz in pričnejo z uporabo lamotrigina:</u> ni potrebno prilagajati odmerka na priporočeno povečanje odmerka lamotrigina.</p>
<i>Antidepresivi in anksiolitiki</i>		
<p>trazodon, enkraten odmerek (ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>trazodon: AUC: ↑ 2,4-krat</p> <p>Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so kot neželene učinke opazili navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo.</p>	<p>Ni znano, ali tudi kombinacija lopinavirja in ritonavirja podobno poveča izpostavljenost trazodonu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno; v poštev pride zmanjšanje odmerka trazodona.</p>
<i>Antimikotiki</i>		
<p>ketokonazol in itraconazol</p>	<p>ketokonazol, itraconazol: zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko poveča.</p>	<p>Veliki odmerki ketokonazola in itraconazola (&gt; 200 mg/dan) niso priporočljivi.</p>
<p>vorikonazol</p>	<p>vorikonazol: koncentracije se lahko zmanjšajo.</p>	<p>Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg BID), kot jih vsebuje zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz, se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.</p>
<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
<p>kolhicin, enkraten odmerek (ritonavir 200 mg BID)</p>	<p>kolhicin: AUC : ↑ 3-krat C<sub>max</sub> : ↑ 1,8-krat Zaradi inhibicije P-gp in/ali CYP3A4 z ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz s kolhicinom je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter, ker obstaja možnost povečanja s kolhicinom povezanih resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij kot je živčno-mišična toksičnost, (vključno z rabdomiolizo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter, ki potrebujejo zdravljenje s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja, je priporočeno zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje s kolhicinom. Glejte navodila za predpisovanje kolhicina.</p>
<i>Zdravila za zdravljenje okužb</i>		

fusidna kislina	fusidna kislina: Koncentracija se lahko poveča zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz s fusidno kislino je kontraindicirana pri dermatoloških indikacijah, ker obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane s fusidno kislino, zlasti za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3). V primeru uporabe za osteoartikularne okužbe, pri katerih se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je zelo priporočljiv natančen klinični nadzor glede neželenih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).
<i>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
bedakilin (enkratni odmerek) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan, večkratni odmerek)	bedakilin: AUC: ↑ 22 % C <sub>max</sub> : ↔ Bolj izrazit učinek na koncentracijo bedakilina v plazmi se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja. Inhibicija CYP3A4 je verjetna zaradi kombinacije lopinavirja/ritonavirja.	Kombinaciji bedakilina in kombinaciji lopinavirja/ritonavirja se je treba zaradi tveganja za neželene učinke, povezane z bedakilinom, izogibati. Če je korist večja od tveganja, je pri sočasni uporabi bedakilina s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.4 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).
delamid (100 mg dvakrat na dan) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrat na dan)	delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (aktivni presnovek delamanida): AUC: ↑ 30 % Bolj izrazit učinek na izpostavljenost DM-6705 se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja.	Če je potrebna sočasna uporaba delamanida s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc v povezavi z DM-6705 priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid)
rifabutin, 150 mg QD	rifabutin (matično zdravilo in aktivni 25-O-dezacetilni presnovek): AUC: ↑ 5,7-krat C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-krat	Pri sočasni uporabi rifabutina in zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dnevih (npr. ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane povečane izpostavljenosti rifabutinu je razlog za povečano spremljanje z rifabutinom povezanih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Nadaljnje zmanjševanje odmerka rifabutina na 150 mg 2-krat na teden ob določenih dnevih je priporočeno pri bolnikih, ki ne prenašajo

		odmerka 150 mg 3-krat na teden. Treba je upoštevati, da odmerek rifabutina 150 mg 2-krat na teden ne omogoča optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar vodi k tveganju za rezistenco na rifamicin in k neuspešnemu zdravljenju. Prilagoditev odmerka za zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz ni potrebna.
rifampicin	lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z rifampicinom se lahko pojavi veliko zmanjšanje koncentracije lopinavirja.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in rifampicina ni priporočena, kajti zmanjšanje koncentracije lopinavirja lahko bistveno zmanjša terapevtski učinek lopinavirja. Prilagoditev odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz 400 mg/400 mg (tj. zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz 400 mg/100 mg + 300 mg ritonavirja) dvakrat na dan je omogočila kompenzacijo indukcijskega učinka rifampicina na CYP3A4. Vendar takšno prilagoditev odmerka lahko spremlja zvišanje vrednosti ALT/AST in več prebavnih motenj. Zato se je takšni sočasni uporabi treba izogniti, če ni res nujna. Če je takšna sočasna uporaba neizogibna, je mogoče večji odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz 400 mg/400 mg dvakrat na dan uporabiti z rifampicinom ob natančnem spremljanju varnosti in terapevtskem spremljanju koncentracij zdravil. Odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz je treba povečati šele po uvedbi rifampicina (glejte poglavje 4.4).
<i>Antipsihotiki</i>		
kvetiapin	Zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja je pričakovati zvišanje koncentracij kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapihom.
<i>Benzodiazepini</i>		
midazolam	midazolam (peroralna uporaba): AUC: ↑ 13-krat midazolam (parenteralna uporaba): AUC: ↑ 4-krat zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	Zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz se ne sme uporabljati sočasno z midazolamom (peroralna uporaba) (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in midazolama (parenteralna

		uporaba) pa je potrebna previdnost. Če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz uporabljeno sočasno z midazolamom (parenteralna uporaba), je to potrebno izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančen kliničen nadzor in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.
<b>Agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub> (dolgodelujoči)</b>		
salmeterol	salmeterol: Zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja je treba pričakovati povečanje koncentracije.	Kombinacija lahko poveča tveganje za srčno-žilne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem intervala QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo. Zato sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz s salmeterolom ni priporočena (glejte poglavje 4.4).
<b>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</b>		
felodipin, nifedipin in nikardipin	felodipin, nifedipin in nikardipin: zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja se koncentracija lahko poveča.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz je priporočen kliničen nadzor terapevtskih in neželenih učinkov.
<b>Kortikosteroidi</b>		
deksametazon	lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z deksametazonom se koncentracija lahko zmanjša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz je priporočen kliničen nadzor protivirusne učinkovitosti.
flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno 4-krat na dan  (100 mg ritonavirja BID)	flutikazonpropionat: koncentracija v plazmi ↑ koncentracija kortizola ↓ 86%	Pri inhaliranju flutikazonpropionata je mogoče pričakovati večje učinke. Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in flutikazonpropionat (inhalacijska ali intranazalna uporaba), so opisani sistemski učinki kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo. To se lahko pojavi tudi pri drugih kortikosteroidih, katerih presnova poteka po poti P450 3A, npr. pri budezonidu. Zato sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in teh glukokortikoidov ni priporočena, razen če možna korist zdravljenja pretehta možna tveganja sistemskih učinkov

		kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje glukokortikoida (ob tem je treba natančno spremljati lokalne in sistemske učinke), ali prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega je lahko v primeru ukinitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.
<b>Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)</b>		
avanafil (ritonavir 600 mg BID)	avanafil: AUC: ↑ 13-krat Zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	Uporaba avanafila z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
tadalafil	tadalafil: AUC: ↑ 2-krat zaradi inhibicije CYP3A4 s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	<u>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</u> Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz s sildenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz s tadalafilom ni priporočena.
sildenafil	sildenafil: AUC: ↑ 11-krat zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	<u>Za erektilno disfunkcijo:</u> Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz, je treba sildenafil ali tadalafil predpisovati posebno previdno in jih pogosteje kontrolirati glede neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, sinkopo, spremembami vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.4).  Med sočasno uporabo z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz odmerek sildenafil ne sme preseči 25 mg v 48 urah in odmerek tadalafila ne 10 mg na 72 ur.
varidenafil	varidenafil: AUC: ↑ 49-krat Zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	Uporaba varidenafila z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<b>Zaviralci proteaz HCV</b>		
boceprevir 800 mg trikrat na dan	boceprevir: AUC: ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 50 % C <sub>min</sub> : ↓ 57 %  lopinavir: AUC: ↓ 34 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 %	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in boceprevirja ni priporočena.

	$C_{min}$ : ↓ 43 %	
simeprevir 200 mg na dan (ritonavir 100 mg BID)	simeprevir: AUC: ↑ 7,2-krat $C_{max}$ : ↑ 4,7-krat $C_{min}$ : ↑ 14,4-krat	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in simeprevirja ni priporočena.
telaprevir 750 mg trikrat na dan	telaprevir: AUC: ↓ 54 % $C_{max}$ : ↓ 53 % $C_{min}$ : ↓ 52 %  lopinavir: ↔	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in telaprevirja ni priporočena.
<i>Izdelki rastlinskega izvora</i>		
šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko se koncentracija lahko zmanjša.	Izdelkov, ki vsebujejo šentjanževko se ne sme kombinirati z lopinavirjem in ritonavirjem. Če bolnik že jemlje izdelke, ki vsebujejo šentjanževko, mora prenehati z jemanjem in, če je mogoče, mu je treba kontrolirati raven virusov. Koncentraciji lopinavirja in ritonavirja se lahko po prekinitvi jemanja izdelkov, ki vsebujejo šentjanževko povečata. Lahko je treba prilagoditi odmerke zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja z izdelki, ki vsebujejo šentjanževko (glejte poglavje 4.3). Zato je zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz mogoče varno začeti uporabljati 2 tedna po prenehanju jemanja izdelkov, ki vsebujejo šentjanževko.
<i>Imunosupresivi</i>		
ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus	ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus: Zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja se koncentracija lahko poveča.	Dokler se koncentracija teh zdravil v plazmi ne stabilizira, je priporočeno pogosteje kontrolirati terapevtsko koncentracijo.
<i>Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
lovastatin in simvastatin	lovastatin, simvastatin: izrazito povečanje koncentracije v plazmi zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	Ker lahko večja koncentracija zaviralcev reduktaze HMG CoA povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je kombinacija teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Sandoz kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
atorvastatin	atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-krat $C_{max}$ : ↑ 4,7-krat	Uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz v kombinaciji z atorvastatinom ni

	zaradi inhibicije CYP3A s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	priporočena. Če je uporaba atorvastatina res nujna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina. Potrebno je natančno spremljanje glede varnosti (glejte poglavje 4.4).
rosuvastatin, 20 mg QD	rosuvastatin: AUC: ↑ 2-krat C <sub>max</sub> : ↑ 5-krat Ker se rosuvastatin slabo presnavlja s CYP3A4, so opažali povečanje koncentracije v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je morda posledica inhibicije transportnih beljakovin.	Potrebna je previdnost in med sočasno uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz in rosuvastatina pride v poštev uporaba manjših odmerkov (glejte poglavje 4.4).
fluvastatin ali pravastatin	fluvastatin, pravastatin: klinično pomembnih medsebojnih delovanj ni pričakovati. Presnova pravastatina ne poteka s CYP450. Presnova fluvastatina delno poteka s CYP2C9.	Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem reduktaze HMG-CoA, sta priporočena pravastatin ali fluvastatin.
<i>Opioidi</i>		
buprenorfin, 16 mg QD	buprenorfin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
metadon	metadon: ↓	Priporočljivo je kontrolirati koncentracijo metadona v plazmi.
<i>Hormonski sistemski kontraceptivi</i>		
etinilestradiol	etinilestradiol: ↓	Pri sočasni uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz s kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol (ne glede na farmacevtsko obliko kontraceptiva, npr. peroralno ali obliž), je treba uporabiti dodatne načine kontracepcijske zaščite.
<i>Zdravila za pomoč pri opuščanju kajenja</i>		
bupropion	bupropion in njegov aktivni presnovek hidroksibupropion: AUC in C <sub>max</sub> ↓ ~50 % To je morda posledica indukcije presnove bupropiona.	Če se sočasni uporabi kombinacije lopinavirja in ritonavirja in bupropiona ni mogoče izogniti, je treba med sočasno uporabo teh zdravil natančno klinično spremljati učinkovitost bupropiona; priporočenega odmerka se kljub opaženi indukciji ne sme preseči.
<i>Vazodilatatorji</i>		
bosentan	lopinavir - ritonavir: Koncentracija lopinavirja in ritonavirja v plazmi se lahko zmanjša zaradi indukcije CYP3A4 z bosentanom.	Pri uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz z bosentanom je potrebna previdnost. Če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Sandoz uporabljeno sočasno z

	bosentan: AUC: ↑ 5-krat C <sub>max</sub> : ↑ 6-krat Uvodoma C <sub>min</sub> bosentana: ↑ za približno 48-krat. Zaradi inhibicije CYP3A4 s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.	bosentanom, je treba učinkovitost zdravljenja proti virusu HIV kontrolirati, bolnike pa skrbno opazovati glede toksičnosti bosentana, zlasti prvi teden sočasne uporabe.
riociguat	Zaradi inhibicije CYP3A in P-gp s kombinacijo lopinavir/ritonavir se lahko koncentracija v plazmi zviša.	Sočasna uporaba riociguata s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).
<i>Druga zdravila</i>		
Na podlagi znanih presnovnih značilnosti ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja lopinavirja/ritonavirja in dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ali flukonazola.		

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka potrebno upoštevati tako podatke na živalih kot klinične izkušnje pri nosečnicah, da se oceni varnost za plod.

Kombinacija lopinavirja in ritonavirja je bila ocenjena pri več kot 3000 ženskah med nosečnostjo, vključno z več kot 1000 ženskami v prvem trimesečju nosečnosti.

V spremljanju v obdobju trženja s pomočjo Protiretrovirusnega nosečnostnega registra, ki je vzpostavljen od januarja 1989, niso poročali o povečanem tveganju prirojenih napak pri več kot 1000 ženskah, ki so bile izpostavljene v prvem trimesečju. Pojavnost prirojenih napak po izpostavljenosti lopinavirju v kateremkoli trimesečju je primerljiva s pojavnostjo, opaženo v splošni populaciji. V skupni etiologiji niso opazili vzorca prirojenih napak. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na osnovi omenjenih podatkov je tveganje za pojav anomalij pri ljudeh malo verjetno. Lopinavir se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

##### Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se lopinavir izloča v mleko. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko tudi pri ljudeh. Na splošno se priporoča, da doječe matere, okužene z virusom HIV, nikakor ne smejo dojiti, da ne pride do prenosa virusa HIV na otroka.

##### Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost. Ni razpoložljivih podatkov o vplivu lopinavirja in ritonavirja na plodnost pri ljudeh.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Bolnikom morate povedati, da so med zdravljenjem z lopinavirjem in ritonavirjem poročali o navzei (glejte poglavje 4.8).

## 4.8 Neželeni učinki

### a. Povzetek varnostnega profila

Varnost kombinacije lopinavirja in ritonavirja so raziskali pri več kot 2600 bolnikih v kliničnih preskušanjih II. - IV. faze, v katerih jih je več kot 700 prejelo odmerek 800 mg/200 mg (6 kapsul ali 4 filmsko obložene tablete) enkrat na dan. V nekaterih študijah so skupaj z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) uporabili kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z lopinavirjem in ritonavirjem, v kliničnih študijah, so bili driska, slabost, bruhanje, hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija. Tveganje za pojav driske je lahko večje pri režimu odmerjanja zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz enkrat na dan. Driska, slabost in bruhanje se lahko pojavijo v začetku zdravljenja, medtem ko se hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija lahko pojavita kasneje. Hudi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so vodili do predčasne prekinitve zdravljenja pri 7 % bolnikov v študijah II. - IV. faze.

Omeniti je treba, da so opisani primeri pankreatitisa pri bolnikih, ki so dobivali kombinacijo lopinavirja in ritonavirja, vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija. Poleg tega so med zdravljenjem z lopinavirjem in ritonavirjem opisani redki primeri podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.4).

### b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

*Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila pri odraslih in pediatričnih bolnikih:*

Opisani so bili naslednji neželeni dogodki. Kategorija pogostnosti vključuje vse zmerne do hude neželene učinke, o katerih so poročali, ne glede na individualno oceno vzroka. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Dogodki z neznano pogostnostjo so bili opaženi v obdobju trženja zdravila.

<b>Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila pri odraslih bolnikih</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti pogosti	okužbe zgornjih dihalnih poti okužbe spodnjih dihalnih poti, okužbe kože vključno s celulitisom, folikulitisom in furunkli
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija in limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	pogosti občasni	preobčutljivost vključno z urtikarijo in angioedemom vnetni sindrom imunske rekonstitucije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	spremembe vrednosti glukoze v krvi, vključno s sladkorno boleznijo, hipertrigliceridemija,

	občasni	hiperholesterolemija, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit zvečanje telesne mase, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti občasni	anksioznost nenormalne sanje, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	pogosti  občasni	glavobol (vključno z migreno), nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, nespečnost možgansko-žilni dogodki, konvulzije, disgevizija, agevizija, tremor
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	ateroskleroza kot je miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, motnje trikuspidalne zaklopke
Žilne bolezni	pogosti občasni	hipertenzija globoka venska tromboza
Bolezni prebavil	zelo pogosti pogosti  občasni	driska, slabost pankreatitis <sup>1</sup> , bruhanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis in kolitis, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, napihnjenost trebuha, dispepsija, hemeroidi, flatulenca. gastrointestinalna hemoragija, vključno z razjedami v prebavilih, duodenitis, gastritis in rektalna hemoragija, stomatitis in razjede v ustih, fekalna inkontinenca, zaprtje, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti  občasni  neznana pogostnost	hepatitis, vključno s povišanjem vrednosti AST, ALT in GGT hepatična statoza, hepatomegalija, holangitis, hiperbilirubinemija zlatenica
Bolezni kože in podkožja	pogosti  občasni neznana pogostnost	izpuščaj vključno z makropapularnim izpuščajem, dermatitis/izpuščaj vključno z ekcemom in seboreičnim dermatitisom, nočno potenje, pruritus alopecija, kapilaritis, vaskulitis Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti  občasni	mialgija, mišično-skeletne bolečine vključno z artralgijo in bolečinami v hrbtu, bolezni mišic kot sta šibkost in krči rabdomioliza, osteonekroza
Bolezni sečil	občasni	zmanjšan očistek kreatinina, nefritis, hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, spremembe menstrualne krvavitve - amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	slabo počutje vključno z astenijo

<sup>1</sup>glejte poglavje 4.4: pankreatitis in lipidi

### c. Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijski ali intranazalni flutikazonpropionat, so poročali o Cushingovem sindromu; ta se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo preko poti P450 3A, npr. budenozid (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med uporabo zaviralcev proteaz so, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, poročali o zvišanju kreatin fosfokinaze (CPK – *creatine phosphokinase*), mialgiji, miozitisu in, redko, rabdomiolizi.

### Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART - *combination antiretroviral therapy*) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunih boleznih (kot je Gravesova bolezen). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo, ki jo povzroča virus HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

### d. Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, je varnostni profil podoben kot pri odraslih (glejte preglednico v razdelku b).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z enkratnim prevelikim odmerjanjem kombinacije lopinavirja in ritonavirja so doslej omejene.

Med neželenimi kliničnimi znaki pri psih so bili slinjenje, emeza in driska/nenormalno blato. Med znaki toksičnosti pri miših, podganah ali psih so bili zmanjšana aktivnost, ataksija, huda shujšanost, dehidracija in tremor.

Za preveliko odmerjanje lopinavirja in ritonavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja kombinacije lopinavirja in ritonavirja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirano, je odstranitev neabsorbirane učinkovine mogoče doseči z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbirane učinkovine se lahko uporabi tudi aktivno oglje. Ker se v veliki meri veže na beljakovine, je malo verjetno, da bi dializa pomembno odstranila učinkovino.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z direktnim delovanjem na viruse, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR10

Mehanizem delovanja: Protivirusno delovanje zdravila Lopinavir/ritonavir Sandoz zagotavlja lopinavir. Lopinavir je zaviralec proteaz HIV-1 in HIV-2. Inhibicija proteaze virusa HIV prepreči razcep poliproteina *gag-pol*, tako da nastane nezrel, neinfektivni virus.

Učinki na elektrokardiogram: Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 39 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95 % zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 3,6 (6,3) med uporabo lopinavirja in ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan in 13,1 (15,8) med uporabo supraterapevtskega odmerka lopinavirja in ritonavirja 800 mg/200 mg dvakrat na dan. K podaljšanju intervala QT pripomore podaljšanje intervala QRS s 6 msec na 9,5 msec, ki ga povzročijo veliki odmerki lopinavirja in ritonavirja (800 mg/200 mg dvakrat na dan). Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5- oz. 3-krat večja, kot je ugotovljena med uporabo priporočenih odmerkov lopinavirja in ritonavirja enkrat oz. dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za  $\geq 60$  msec v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem presegla potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali kombinacijo lopinavirja in ritonavirja, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,6 msec do 24,4 msec. Najdaljši interval PR je bil 286 msec, primerov srčnega bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Protivirusno delovanje in vitro: protivirusno delovanje lopinavirja proti laboratorijskim in kliničnim sevom HIV so *in vitro* ocenili pri akutno okuženih limfoblastnih celičnih linijah (laboratorijski sevi) in limfocitih periferne krvi (klinični sevi). V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC<sub>50</sub> lopinavirja proti petim različnim laboratorijskim sevom HIV-1 19 nM. V odsotnosti oz. prisotnosti 50 % človeškega seruma je bila povprečna IC<sub>50</sub> lopinavirja proti HIV-1<sub>IIIB</sub> v celicah MT4 17 nM oz. 102 nM. V odsotnosti človeškega seruma je bila povprečna IC<sub>50</sub> lopinavirja proti več kliničnim izolatom HIV-1 6,5 nM.

### Odpornost

*In vitro* selekcija proti odpornosti:

Izolati HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za lopinavir so bili izbrani *in vitro*. HIV-1 je bil pasažiran *in vitro* s samim lopinavirjem ter z lopinavirjem in ritonavirjem v koncentracijskih razmerjih, ki so predstavljala razpon koncentracijskih razmerij, ugotovljenih med zdravljenjem s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja. Genotipska in fenotipska analiza virusov, selekcioniranih med temi prehodi, nakazuje, da prisotnost ritonavirja v teh koncentracijskih razmerjih nima merljivega vpliva na selekcijo virusov, odpornih proti lopinavirju. V celoti gledano karakterizacija fenotipske navzkrižne odpornosti med lopinavirjem in drugimi zaviralci proteaz *in vitro* nakazuje, da manjša občutljivost za lopinavir tesno korelira z manjšo občutljivostjo za ritonavir in indinavir, ne korelira pa tesno z manjšo občutljivostjo za amprenavir, sakvinavir in nelfinavir.

*Analiza odpornosti pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili:*

V kliničnih študijah z omejenim številom analiziranih izolatov niso opazili selekcije odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, brez pomembne odpornosti proti zaviralcem proteaz ob začetku zdravljenja. Glejte podroben opis kliničnih študij.

*Analiza odpornosti pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz:*

Selekcijo odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno, so opredelili z analizo longitudinalnih izolatov 19 bolnikov, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz, in sicer v dveh študijah II. faze in eni študiji III. faze. Pri teh bolnikih se je po uvodnem odzivu na kombinacijo lopinavirja in ritonavirja pojavila bodisi nepopolna virusna supresija ali virusni preobrat, poleg tega se je pri njih kazala naraščajoča odpornost *in vitro* med izhodiščem in preobratom (opredeljenim kot pojav novih mutacij ali 2-kratna sprememba fenotipske občutljivosti za lopinavir). Naraščajoča odpornost je bila najpogostejša pri preiskovancih, ki so imeli v izhodiščnih izolatih več mutacij, povezanih z zaviralci proteaz, toda z izhodiščno < 40-kratno zmanjšano občutljivostjo za lopinavir. Najpogosteje so se pojavile mutacije V82A, I54V in M46I. Opažali so tudi mutacije L33F, I50V in V32I v kombinaciji z I47V/A. Pri 19 izolatih so ugotovili 4,3-kratno povečanje IC<sub>50</sub> v primerjavi z izhodiščnimi izolati (od 6,2- do 43-kratno v primerjavi z divjim tipom virusa).

Genotipski korelati manjše fenotipske občutljivosti za lopinavir pri virusih, selekcioniranih z drugimi zaviralci proteaz. *In vitro* so ocenili protivirusno dejavnost lopinavirja proti 112 kliničnim izolatom, vzeti bolnikom, pri katerih zdravljenje z enim ali več zaviralci proteaz ni bilo uspešno. V tem okviru so bile z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro* povezane naslednje mutacije proteaze HIV: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V in L90M. Mediana EC<sub>50</sub> lopinavirja proti izolatom z 0–3, 4–5, 6–7 oz. 8–10 mutacijami na omenjenih aminokislinskih položajih je bila 0,8-, 2,7-, 13,5- oz. 44,0-krat večja kot EC<sub>50</sub> proti divjemu tipu HIV. Vseh 16 virusov, ki so pokazali > 20-kratno spremembo v občutljivosti, je imelo mutacije na položajih 10, 54, 63 ter dodatno 82 in/ali 84. Poleg tega so imeli mediano 3 mutacije na aminokislinskih položajih 20, 24, 46, 53, 71 in 90. Poleg zgoraj opisanih mutacij so opažali mutaciji V32I in I47A pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih že zdravljenih z zaviralci proteaz, ki so se zdravili z lopinavirjem in ritonavirjem.

Zaključki o pomembnosti določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev se lahko spreminjajo z dodatnimi podatki, zato je priporočljivo, da se vedno upošteva trenutne sisteme interpretacije za analiziranje rezultatov preizkusa odpornosti.

*Protivirusno delovanje kombinacije lopinavirja in ritonavirja pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralci proteaz neuspešno:*

Klinični pomen zmanjšane občutljivosti za lopinavir *in vitro* so raziskali z oceno virusnega odziva na zdravljenje z lopinavirjem in ritonavirjem, upošteva izhodiščni virusni genotip in

fenotip) pri 56 bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z več zaviralci proteaz.  $EC_{50}$  lopinavirja proti 56 izhodiščnim virusnim izolatom je bila od 0,6- do 96-krat večja kot  $EC_{50}$  proti divjemu tipu HIV. Po 48 tednih zdravljenja z lopinavirjem in ritonavirjem, efavirenzem in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze so HIV RNA v plazmi  $\leq 400$  izvodov/ml ugotovili pri 93 % (25/27), 73 % (11/15), in 25 % (2/8) bolnikov z < 10-krat, 10- do 40-krat oz. > 40-krat zmanjšano izhodiščno občutljivostjo za lopinavir. Poleg tega so virusni odziv opažali pri 91 % (21/23), 71 % (15/21) oz. 33 % (2/6) bolnikov z 0–5, 6–7 oz. 8–10 zgoraj omenjenimi mutacijami proteaze HIV, povezan z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro*. Ker ti bolniki predhodno niso bili izpostavljeni niti kombinaciji lopinavirja in ritonavirja, niti efavirenu, je del odziva mogoče pripisati protivirusni dejavnosti efavirena, zlasti pri bolnikih, ki so imeli proti lopinavirju zelo odporen virus. Raziskava ni obsegala kontrolnega kraka bolnikov brez lopinavirja in ritonavirja.

**Navzkrižna odpornost:** Aktivnost drugih zaviralcev proteaz proti izolatom, ki so razvili naraščajočo odpornost proti lopinavirju po zdravljenju z lopinavirjem in ritonavirjem pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz: Obstoje navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz so analizirali v 18 izolatih s preobratom; razvoj odpornosti proti lopinavirju so ugotovili med tremi študijami s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja II. faze in eno študijo III. faze pri bolnikih, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz. Srednji (mediana) kratnik  $IC_{50}$  lopinavirja pri teh 18 izolatih v primerjavi z divjim tipom virusa je bil izhodiščno 6,9-krat in po preobratu 63-krat. Na splošno so izolati po preobratu ohranili (če je bila navzkrižna odpornost prisotna izhodiščno) ali razvili pomembno navzkrižno odpornost proti indinavirju, sakvinavirju in atazanavirju. Ugotovili so zmerno zmanjšano aktivnost amprenavirja s srednjim (mediana) povečanjem  $IC_{50}$  od 3,7-krat izhodiščno do 8-krat z izolati po preobratu. Izolati so ohranili občutljivost za tipranavir s srednjim (mediana) povečanjem  $IC_{50}$  v izhodiščnih izolatih za 1,9-krat in izolatih po preobratu za 1,8-krat v primerjavi z divjim tipom virusa. Za dodatne informacije o uporabi tipranavirja (vključno z genotipsko napovedjo odziva, pri zdravljenju okužbe z virusom HIV-1, odporne proti lopinavirju), glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki vsebuje učinkovino tipranavir.

### Klinični rezultati

Učinke lopinavirja in ritonavirja (kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na biološke označevalce (koncentracijo HIV RNA in število CD4+ T-celic v plazmi) so raziskali v študijah s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja, ki so trajale 48 do 360 tednov.

### Uporaba pri odraslih

### Bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

Študija M98-863 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje s 653 bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, ki proučuje kombinacijo lopinavirja in ritonavirja (400 mg/100 mg dvakrat na dan) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom. Povprečno izhodiščno število CD4+ T- celic je bilo 259 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 2 do 949 celic/mm<sup>3</sup>), povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa je bila 4,9 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: od 2,6 do 6,8 log<sub>10</sub> kopij/ml).

### Preglednica 1

<b>Rezultati v 48. tednu: študija M98-863</b>		
	<b>kombinacija lopinavirja in ritonavirja (N=326)</b>	<b>nelfinavir (N=327)</b>
HIV RNA < 400 kopij/ml*	75 %	63 %

HIV RNA < 50 kopij/ml*†	67 %	52 %
Srednje povečanje števila CD4+ T-celic od začetka (celic/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virusna neodzivnost

† p < 0,001

113 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirom, in 74 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja, je imelo HIV RNA nad 400 kopij/ml, medtem ko so se zdravili od 24. tedna do 96. tedna. Od teh, bi bili lahko izolati 96 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in 51 bolnikov, zdravljenih s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja, razširjeni v testiranje odpornosti. Odpornost proti nelfinavirju, definirana kot prisotnost D30N ali L90M mutacij v proteazi, je bila opažena pri 41/96 (43 %) bolnikih. Odpornost proti lopinavirju, definirana kot prisotnost katerekoli primarne mutacije ali mutacije aktivnega mesta v proteazi (glejte zgoraj), je bila opažena pri 0/51 (0 %) bolnikih. Odsotnost odpornosti proti lopinavirju je bila potrjena s fenotipskimi analizami.

Študija M05-730 je bila randomizirano, odprto multicentrično preskušanje, ki je zdravljenje s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja 800 mg/200 mg enkrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom primerjalo s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom pri 664 bolnikih, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Glede na farmakokinetične interakcije med kombinacijo lopinavirja in ritonavirja ter tenofovirjem (glejte poglavje 4.5), rezultatov te študije morda ni mogoče strogo ekstrapolirati na uporabo kombinacije lopinavirja in ritonavirja z drugimi osnovnimi shemami. Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na zdravljenje s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja 800 mg/200 mg enkrat na dan (n = 333) ali na kombinacijo lopinavirja in ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan (n = 331). Dodatna stratifikacija znotraj posamezne skupine je bila narejena v razmerju 1:1 (tablete v primerjavi z mehкими kapsulami). Bolniki so 8 tednov dobivali bodisi tablete bodisi mehke kapsule; po tem obdobju so vsi bolniki med preostalim obdobjem študije dobivali tablete enkrat na dan ali dvakrat na dan. Bolniki so dobivali emtricitabin 200 mg enkrat na dan in tenofovir DF 300 mg enkrat na dan. Pri 95 % spodnji meji zaupanja za razliko pri deležu bolnikov, ki so se odzvali (enkrat dnevno minus dvakrat dnevno), izključujoč -12 % v 48. tednu, je bilo enkrat dnevno odmerjanje v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem neinferiorno kot definirano po protokolu. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 39 let (razpon: od 19 do 71); 75 % je bilo belcev in 78 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število CD4+ T celic je bilo 216 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 20 do 775 celic/mm<sup>3</sup>) in povprečna začetna HIV-1 RNA v plazmi je bila 5,0 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: od 1,7 do 7,0 log<sub>10</sub> kopij/ml).

## Preglednica 2

Virusni odziv preiskovancev v študiji po 48 in 96 tednih						
	48. teden			96. teden		
	QD (enkrat na dan)	BID (dvakrat na dan)	Razlika [95% IZ]	QD (enkrat na dan)	BID (dvakrat na dan)	Razlika [95% IZ]
<b>NC= neodzivnost</b>	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3% [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	-4,3 % [-11,5, 2,8]

<b>Zabeleženi podatki</b>	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2, 0,4]
<b>Srednje povečanje števila CD4+ T-celic od začetka (celice/mm<sup>3</sup>)</b>	186	198		238	254	

V 96. tednu so bili rezultati testiranja genotipske odpornosti na voljo za 25 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo enkrat na dan in 26 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo dvakrat na dan in ki je imela nepopoln virusni odziv. V skupini, ki je jemala zdravilo enkrat na dan, ni noben bolnik pokazal odpornosti proti lopinavirju, v skupini, ki je jemala zdravilo dvakrat na dan, pa je 1 bolnik, ki je imel v začetku pomembno odpornost proti zaviralcem proteaze, pokazal dodatno odpornost proti lopinavirju med študijo.

Dolgotrajni virusni odziv na kombinacijo lopinavirja in ritonavirja (v kombinaciji z nukleozidnimi/nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze) so ugotovili tudi v majhni študiji II. faze (M97-720) med 360 tedni zdravljenja. Uvodoma je zdravilo s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v študiji dobivalo 100 bolnikov (51 bolnikov je dobivalo odmerek 400 mg/100 mg dvakrat na dan, 49 bolnikov pa bodisi 200 mg/100 mg dvakrat na dan ali 400 mg/200 mg dvakrat na dan). Vsi bolniki so med 48. in 72. tednom prešli na odprto uporabo kombinacije lopinavirja in ritonavirja v odmerku 400 mg/100 mg dvakrat na dan. Devetintrideset bolnikov (39 %) je prenehalo s študijo, vključno s 16 (16 %) prenehanji zaradi neželenih učinkov, eden izmed teh je bil povezan s smrtjo. Študijo je dokončalo 61 bolnikov (35 bolnikov je ves čas študije dobivalo priporočeni odmerek 400 mg/100 mg dvakrat na dan).

### Preglednica 3

<b>Rezultati v 360. tednu: študija M97-720</b>	
	kombinacija lopinavirja in ritonavirja (N=100)
HIV RNA < 400 kopij/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopij/ml	59 %
Srednje povečanje števila CD4+ T-celic od začetka (celice/mm <sup>3</sup> )	501

Med 360 tedni zdravljenja je bila genotipska analiza virusnih izolatov uspešno izvedena pri 19 od 28 bolnikov s potrjenim HIV RNA nad 400 kopij/ml in ni pokazala nobenih primarnih mutacij ali mutacij aktivnega mesta v proteazi (aminokislina na položajih 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 in 90) ali fenotipske odpornosti proti zaviralcem proteaze.

### Bolniki s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem

M06-802 je bila randomizirana, odprta študija, ki je primerjala varnost, prenašanje in protivirusno aktivnost kombinacije lopinavirja in ritonavirja v trdni farmacevtski obliki (tablete) enkrat in dvakrat na dan pri 599 preiskovancih z ugovljeno virusno obremenitvijo med njihovim trenutnim protivirusnim zdravljenjem. Bolniki pred tem niso bili zdravljeni z lopinavirjem in ritonavirjem. V razmerju 1:1 so jih randomizirali na zdravljenje z lopinavirjem in ritonavirjem 800 mg/200 mg enkrat na dan (n = 300) ali lopinavirjem in ritonavirjem 400

mg/100 mg dvakrat na dan (n = 299). Bolniki so dobivali vsaj dva zaviralca nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, ki ju je izbral raziskovalec. Vključena populacija je bila delno že zdravljena z zaviralci proteaz: več kot polovica bolnikov ni še nikoli prej dobivala zaviralce proteaz in približno 80 % bolnikov je imelo virusni sev z manj kot tremi mutacijami, povezanimi z zaviralci proteaz. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 41 let (razpon: od 21 do 73); 51 % je bilo belcev in 66 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število CD4+ T celic je bilo 254 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 4 do 952 celic/mm<sup>3</sup>) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,3 log<sub>10</sub> kopij/ml (razpon: od 1,7 do 6,6 log<sub>10</sub> kopij/ml). Približno 85 % bolnikov je imelo virusno breme < 100.000 kopij/ml.

#### Preglednica 4

<b>Virusni odziv preiskovancev v študiji 48. teden študije 802</b>			
	<b>Enkrat na dan</b>	<b>Dvakrat na dan</b>	<b>Razlika [95% IZ]</b>
NC= odpoved	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2% [-4,8 %, 11,1 %]
Zabeleženi podatki	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Srednje povečanje števila CD4+ T-celic od začetka (celice/mm <sup>3</sup> )	135	122	

V 48. tednu so bili na voljo rezultati testiranja genotipske odpornosti za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo enkrat na dan, in za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo dvakrat na dan in ki je imela nepopoln virusni odziv. V skupini, ki je prejela zdravilo enkrat na dan, je 6/75 (8 %) bolnikov pokazalo nove primarne mutacije proteaznih inhibitorjev (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), kot tudi 12/77 (16 %) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo dvakrat na dan.

#### *Pediatrična populacija*

M98-940 je odprta študija s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v tekoči farmacevtski obliki pri 100 protiretrovirusno še nezdravljenih (44 %) in pri že zdravljenih (56 %) pediatričnih bolnikih. Vsi bolniki so bili še nezdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Bolnike so randomizirali bodisi na 230 mg lopinavirja/57,5 mg ritonavirja na m<sup>2</sup> ali 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m<sup>2</sup>. Še nezdravljeni bolniki so dobili tudi nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze. Že zdravljeni bolniki so dobili nevirapin ter do dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze. Varnost, učinkovitost in farmakokinetične profile obeh odmernih shem so pri vsakem bolniku ocenili po 3 tednih zdravljenja. Potem so vsi bolniki nadaljevali z odmerkom 300 mg/75 mg na m<sup>2</sup>. Povprečna starost bolnikov je bila 5 let (razpon: od 6 mesecev do 12 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 2 let in 6 jih je bilo starih eno leto ali manj. Povprečno izhodiščno število celic CD4+ je bilo 838 celic/mm<sup>3</sup>, povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa 4,7 log<sub>10</sub> kopij/ml.

#### Preglednica 5

<b>Rezultati v 48. tednu: študija M98-940</b>
---

	<b>Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=44)</b>	<b>Bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=56)</b>
HIV RNA < 400 kopij/ml	84 %	75 %
Srednje povečanje števila CD4+ T-celic od začetka (celic/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivna, multicentrična, randomizirana, odprta študija, ki je ocenila farmakokinetični profil, učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan napram enkrat na dan za kombinacijo lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete, odmerjane glede na telesno maso kot del kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (cART - *combination antiretroviral therapy*) pri virološko suprimiranih otrocih, okuženih s HIV-1 (n=173). Otroci so bili primerni, če so bili stari <18 let, so tehtali ≥15 kg, so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, ki je vključevalo lopinavir/ritonavir, so imeli HIV-1 ribonukleinske kisline (RNA) <50 kopij/ml najmanj 24 tednov in so bili zmožni pogoltniti tablete. V 48. tednu sta bili učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan v pediatrični populaciji (n=87), ki je prejela lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete, skladni z ugotovitvami o učinkovitosti in varnosti pri predhodnih študijah pri odraslih in otrocih, kjer so uporabljali kombinacijo lopinavir/ritonavir dvakrat na dan. Odstotek bolnikov s potrjenim virusnim preobratom >50 kopij/ml v obdobju 48 tednov spremljanja je bil večji pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli lopinavir/ritonavir tablete enkrat na dan (12 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek dvakrat na dan (8 %, P=0,19), zlasti zaradi manjšega sodelovanja bolnikov v skupini, ki je prejela odmerek enkrat na dan. Podatki o učinkovitosti, ki kažejo v prid odmerjanju dvakrat na dan, so še dodatno podprti z razliko v farmakokinetičnih parametrih, ki signifikantno podpirajo režim jemanja dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lopinavirja, uporabljenega sočasno z ritonavirjem, so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih z virusom HIV; med skupinama niso opazili bistvenih razlik. Lopinavir se v bistvu popolnoma presnovi z encimom CYP3A. Ritonavir zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Po podatkih iz več študij je bila med uporabo kombinacije lopinavirja in ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, povprečna plazemska koncentracija lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja od 15- do 20-krat večja kot koncentracija ritonavirja. Koncentracija ritonavirja v plazmi je bila manj kot 7 % tiste, ki je dosežena po odmerku ritonavirja 600 mg dvakrat na dan. Protivirusna EC<sub>50</sub> lopinavirja *in vitro* je približno 10-krat manjša kot ritonavirja. Protivirusno delovanje kombinacije lopinavirja in ritonavirja je torej posledica lopinavirja.

**Absorpcija:** Večkratno odmerjanje 400 mg/100 mg kombinacije lopinavirja in ritonavirja dvakrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov je povzročilo povprečno največjo plazemsko koncentracijo (C<sub>max</sub>) ± SD lopinavirja 12,3 ± 5,4 µg/ml, in sicer približno 4 ure po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila 8,1 ± 5,7 µg/ml. AUC lopinavirja med 12 urnim odmernim intervalom je bila v povprečju 113,2 ± 60,5 µg h/ml. Absolutna biološka uporabnost kombinacije lopinavirja z ritonavirjem, pri ljudeh ni ugotovljena.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo: Uporaba posameznega odmerka tablet 400 mg/100 mg kombinacije lopinavirja in ritonavirja po obroku (zelo masten obrok, 872 kcal, 56 % iz maščob) v primerjavi z uporabo na tešče ni bila povezana z bistvenimi spremembami  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$ . Zato se lahko tablete, ki vsebujejo kombinacijo lopinavirja in ritonavirja uživa s hrano ali brez nje. Prav tako je bila farmakokinetična variabilnost med uporabo tablet kombinacije lopinavirja in ritonavirja ne glede na vrsto obroka hrane manjša kot med uporabo mehkih kapsul, ki vsebujejo kombinacijo lopinavirja in ritonavirja.

Porazdelitev: V stanju dinamičnega ravnovesja je lopinavir približno 98- do 99-odstotno vezan na serumske beljakovine. Lopinavir se veže na alfa-1-kisli glikoprotein (AKG) in na albumin, vendar ima večjo afiniteto za AKG. V stanju dinamičnega ravnovesja ostaja vezava lopinavirja na beljakovine v območju opazovanih koncentracij po 400 mg/100 mg lopinavirja/ritonavirja dvakrat na dan stalna ter je pri zdravih prostovoljcih in pri HIV-pozitivnih bolnikih podobna.

Biotransformacija: Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova lopinavirja predvsem oksidacijska. Lopinavir se izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, skoraj izključno z izoenzimom CYP3A. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A, zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Študija s  $^{14}C$ -lopinavirjem pri ljudeh je pokazala, da gre 89 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem odmerku 400 mg/100 mg lopinavirja in ritonavirja na račun izhodiščne učinkovine. Pri ljudeh je identificiranih vsaj 13 oksidativnih presnovkov lopinavirja. Glavna presnovka s protivirusnim delovanjem sta epimerni par 4-okso- in 4-hidroksimetabolita, vendar pomenita le neznamenit delež skupne radioaktivnosti v plazmi. Ritonavir dokazano inducira presnovne encime; posledica je indukcija njegove lastne presnove, verjetno pa tudi indukcija presnove lopinavirja. Predodmerna koncentracija lopinavirja med večkratnim odmerjanjem s časom upada in se stabilizira po približno 10 dneh do 2 tednih.

Izločanje: Po odmerku 400 mg/100 mg  $^{14}C$ -lopinavirja in ritonavirja se v urin izloči približno  $10,4 \pm 2,3$  % uporabljenega odmerka  $^{14}C$ -lopinavirja in v blato  $82,6 \pm 2,5$  %. Nespremenjeni lopinavir predstavlja v urinu približno 2,2 %, v blatu pa približno 19,8 % začetnega odmerka. Po večkratnem odmerjanju se manj kot 3 % odmerka lopinavirja izloči nespremenjenega v urin. Efektivni (od vrha do dna) razpolovni čas lopinavirja v 12-urnem odmernem intervalu je bil v povprečju od 5 do 6 ur, navidezni peroralni očistek (CL/F) lopinavirja pa je 6 do 7 l/h.

Odmerjanje enkrat na dan: Farmakokinetiko pri odmerjanju enkrat na dan so ocenili pri preiskovancih, okuženih z virusom HIV, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Kombinacijo lopinavirja in ritonavirja so uporabljali v kombinaciji z emtricitabinom 200 mg in tenofovirjem DF 300 mg kot del sheme odmerjanja enkrat na dan. Večkratno odmerjanje 800 mg/200 mg kombinacije lopinavirja in ritonavirja enkrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov (n = 16) je povzročilo povprečno največjo koncentracijo ( $C_{max}$ ) lopinavirja v plazmi  $\pm$  SD  $14,8 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml, in sicer približno 6 ur po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila  $5,5 \pm 5,4$   $\mu$ g/ml. AUC lopinavirja med 24-urnim odmernim intervalom je bila v povprečju  $206,5 \pm 89,7$   $\mu$ g·h/ml.

V primerjavi s shemo odmerjanja dvakrat na dan je bilo odmerjanje enkrat na dan povezano z zmanjšanjem vrednosti  $C_{min}/C_{trough}$  za približno 50 %.

### Posebne skupine bolnikov

#### Pediatrična populacija:

Farmakokinetični podatki pri otrocih do 2. leta starosti so omejeni.

Farmakokinetiko peroralne raztopine kombinacije lopinavirja/ritonavirja 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan in 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan so raziskali pri skupaj 53 pediatričnih bolnikih,

starih od 6 mesecev do 12 let. Povprečne AUC,  $C_{max}$  in  $C_{min}$  lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile  $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$  in  $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$  po peroralni raztopini kombinacije lopinavirja/ritonavirja  $230/57,5 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan brez nevirapina ( $n = 12$ ) ter  $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$  in  $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  po  $300/75 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan z nevirapinom ( $n = 12$ ). Shemi  $230/57,5 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan brez nevirapina in  $300/75 \text{ mg/m}^2$  dvakrat na dan z nevirapinom sta v plazmi zagotovili koncentracijo lopinavirja, podobno tisti pri odraslih bolnikih, ki so dobivali zdravilo po shemi  $400/100 \text{ mg}$  dvakrat na dan brez nevirapina.

#### *Spol, rasa in starost*

Farmakokinetika lopinavirja in ritonavirja pri starejših osebah ni bila raziskana. Pri odraslih bolnikih niso opazili s starostjo ali spolom povezanih farmakokinetičnih razlik. Prav tako niso ugotovili farmakokinetičnih razlik zaradi rase.

#### *Nosečnost in poporodno obdobje:*

V odprti farmakokinetični študiji je 12 nosečnic, okuženih z virusom HIV, z gestacijsko dobo manj kot 20 tednov in na kombinirani protivirusni terapiji, na začetku dobivalo kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v odmerku  $400 \text{ mg}/100 \text{ mg}$  (dve  $200 \text{ mg}/50 \text{ mg}$  tableti) dvakrat na dan do gestacijske dobe 30 tednov. Pri gestacijski dobi 30 tednov je bil odmerek povečan na  $500 \text{ mg}/125 \text{ mg}$  (dve  $200 \text{ mg}/50 \text{ mg}$  tableti ter še eno  $100 \text{ mg}/25 \text{ mg}$  tableto) dvakrat na dan, do 2 tednov po porodu. Plazemske koncentracije lopinavirja so bile izmerjene v štirih 12-urnih obdobjih med drugim trimesečjem (20 – 24 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem pred povečanjem odmerka (30 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem po povečanju odmerka (32 tednov gestacijske dobe) in pri 8 tednih po porodu. Povečanje odmerka ni povzročilo pomembnega povečanja plazemske koncentracije lopinavirja.

V drugi odprti farmakokinetični študiji je 19 nosečnic, okuženih z virusom HIV, prejemale kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v odmerku  $400 \text{ mg}/100 \text{ mg}$  dvakrat na dan kot del kombinirane protivirusne terapije med nosečnostjo, z začetkom že pred oploditvijo. Za farmakokinetične analize plazemske koncentracije celokupnega in nevezanega lopinavirja so zbirali serijo krvnih vzorcev pred odmerki in v intervalih po preteku 12 ur v drugem in tretjem trimesečju, ob porodu in 4-6 tednov po porodu (pri ženskah, ki so nadaljevanje z zdravljenjem po porodu).

Farmakokinetični podatki pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejemale tablete s kombinacijo lopinavirja in ritonavirja v odmerku  $400 \text{ mg}/100 \text{ mg}$  dvakrat na dan, so prikazani v Preglednici 6 (glejte poglavje 4.2).

#### Preglednica 6

<b>Srednji (% CV) farmakokinetični parametri v stanju ravnovesja za lopinavir pri nosečnicah, okuženih t virusom HIV</b>			
<b>Farmakokinetični parameter</b>	<b>2. trimesečje n = 17*</b>	<b>3. trimesečje n = 23</b>	<b>po porodu n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$	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)
$C_{pred}$ odmerkom $\mu\text{g/ml}$	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

* n = 18 za C <sub>max</sub> ** n = 16 za C <sub>pred</sub> odmerkom
---

#### *Ledvična insuficienca:*

Farmakokinetika lopinavirja in ritonavirja pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana. Ker je ledvični očistek lopinavirja zanemarljiv, pri bolnikih z ledvično insuficienco ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka.

#### *Jetrna insuficienca:*

Farmakokinetične parametre lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri z virusom HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so primerjali s tistimi pri z virusom HIV okuženih bolnikih z normalno jetrno funkcijo v študiji z večkratnimi odmerki lopinavirja in ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan. Opazili so omejeno povečanje koncentracij lopinavirja za približno 30 %, kar ni pričakovati, da bi bilo klinično pomembno (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri glodalcih in psih so pokazale, da so glavni ciljni organi jetra, ledvice, ščitnica, vranica in krožeče rdeče krvne celice. Spremembe na jetrih so pokazale celično nabreklost s fokalno degeneracijo. Čeprav je bila izpostavljenost, ki je izzvala te spremembe, primerljiva klinični izpostavljenosti pri ljudeh ali manjša od nje, so odmerki pri živalih več kot 6-krat presežali priporočeni klinični odmerek. Blaga degeneracija ledvičnih tubulov je bila omejena na miši, izpostavljene najmanj dvakratni priporočeni ekspoziciji pri ljudeh; pri podganah in psih ledvice niso bile prizadete. Znižanje tiroksina v serumu je pri podganah povzročilo zvečano sproščanje TSH in posledično hipertrofijo folikelskih celic v ščitnici. Te spremembe so bile po odtegnitvi učinkovine reverzibilne, pri miših in psih pa jih ni bilo. Pri podganah so opazili Coombs-negativno anizocitozo in poikilocitozo, pri miših in psih pa ne. Zvečanje vranice in histiocitozo so zabeležili pri podganah, pri drugih vrstah pa ne. Holesterol v serumu se je zvišal pri glodalcih, ne pa pri psih, medtem ko so se trigliceridi zvišali samo pri miših.

Med študijami *in vitro* so največje preizkušene koncentracije lopinavirja in ritonavirja zavrle klonirane človeške srčne kanale za kalij (hERG - *human Ether-à-go-go-Related Gene*) za 30 %; izpostavljenost ustreza izpostavljenosti lopinavirju ob 7-kratni celotni ravni in 15-kratni prosti plazemski ravni, doseženi pri ljudeh z največjim priporočenim terapevtskim odmerkom. Nasprotno pa podobne koncentracije lopinavirja in ritonavirja niso upočasnile repolarizacije v Purkinjejevih vlaknih srca kuncev. Manjše koncentracije lopinavirja in ritonavirja niso pomembno zavrle kalijevega toka (hERG - *human Ether-à-go-go-Related Gene*). Raziskave porazdelitve v tkiva, opravljene na podganah, niso nakazale pomembnega kardialnega zadrževanja učinkovine; 72-urna AUC v srcu je bila približno 50 % AUC, izmerjene v plazmi. Zato je smiselno pričakovati, da koncentracija lopinavirja v srcu ni pomembno večja od koncentracije v plazmi.

Pri psih so na elektrokardiogramu opazili izrazite zobce U v povezavi s podaljšanim intervalom PR in bradikardijo. Domnevno so vzrok tega elektrolitske motnje.

Klinični pomen teh predkliničnih podatkov ni znan, vendar kardioloških učinkov tega zdravila pri človeku ni mogoče izključiti (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Med uporabo odmerkov, toksičnih za mater, so pri podganah opazili embriofetotoksičnost (izgubo brejosti, manjšo viabilnost plodov, manjšo telesno maso plodov, pogostejše skeletne spremembe) in postnatalno razvojno toksičnost (manjše preživetje mladičev). Sistemska

izpostavljenost lopinavirju/ritonavirju je bila ob maternalnih in razvojno toksičnih odmerkih manjša, kot je predvidena terapevtska izpostavljenost pri človeku.

Dolgotrajne študije lopinavirja in ritonavirja pri miših so pokazale negenotoksično, mitogeno indukcijo jetrnih tumorjev, za katero na splošno velja, da je malo pomembna za tveganje pri človeku.

Raziskave kancerogenosti pri podganah niso pokazale tumorogenosti. Mutagenost lopinavirja in ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije, mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih; noben ni pokazal, da bi bila kombinacija mutagena ali klastogena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

kopovidon K30  
sorbitan lavrat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev stearilfumarat

#### Filmska obloga:

hipromeloza 6 cP (E464),  
titanov dioksid (E171),  
makrogol 400  
hidroksipropilceluloza (E463),  
hipromeloza 15 cP (E464),  
smukec (E553b),  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551),  
makrogol 3350  
železov oksid, rumeni (E172)  
polisorbat 80 (E433).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Vsebnik za tablete iz HDPE in pretisni omoti PVC/PVDC-Alu: 2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih navodil.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Vsebnik za tablete iz HDPE (bela plastenka iz polietilena visoke gostote, ki vsebuje 2 grama sušilnega sredstva iz silikagela), zaprt z belo propilensko navojno zaporko.

Velikost pakiranja:

- 1 vsebnik za tablete s 120 filmsko obloženimi tabletami
- 3 vsebniki za tablete s 120 filmsko obloženimi tabletami (360 filmsko obloženih tablet)

Pretisni omoti iz PVC/PVDC-Alu v škatli

Velikosti pakiranj:

- 30 filmsko obloženih tablet
- 40 filmsko obloženih tablet
- 60 filmsko obloženih tablet
- 120 filmsko obloženih tablet
- 120 (3 x 40) filmsko obloženih tablet
- 360 (3 x 120) filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02317/001-008

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 7. 7. 2017

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

5. 7. 2017