

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, koformuliranega s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim stopnjevalcem.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Lopinavir/ritonavir Accord so rumene, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete, z razsežnostjo pribl. 19,0 mm v dolžino in 10,2 mm v širino, z oznako "H" na eni strani in "L3" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

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

Izbira zdravila Lopinavir/ritonavir Accord za zdravljenje s 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 Accord morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Tablete zdravila Lopinavir/ritonavir Accord mora bolnik zaužiti cele in jih ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

#### Odmerjanje

*Odrasli in mladostniki* : Standardni priporočeni odmerek tablet Lopinavir/ritonavir Accord je 400/100 mg (dve 200/50 mg tableti) dvakrat na dan, zaužito s hrano ali brez nje. Če je za obravnavo bolnika treba pretehtati uporabo enkrat na dan, pride pri odraslih bolnikih v poštev uporaba tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Accord v odmerku 800/200 mg (štiri tablete 200/50 mg) enkrat na dan s hrano ali brez nje. Uporabo enkrat na dan je treba omejiti na odrasle bolnike, ki imajo zelo malo mutacij, povezanih z zaviralci proteaz (manj kot 3 takšne mutacije v skladu z rezultati klinične študije; za celoten opis populacije glejte poglavje 5.1), in upoštevati je treba tveganje manjše trajnosti virusne supresije (glejte poglavje 5.1) in večje tveganje driske (glejte poglavje 4.8) v primerjavi s priporočeno standardno uporabo dvakrat na dan. Za bolnike, ki imajo težave s požiranjem, je na trgu peroralna raztopina.

*Pediatrična populacija (od 2. leta dalje)*: Odmerek tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Accord za odrasle (400/100 mg dvakrat na dan) lahko uporabite pri otrocih, ki tehtajo 40 kg ali več ali imajo

telesno površino\* večjo od 1,4 m<sup>2</sup>. Tablete 200/50 mg niso primerne za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg ali imajo telesno površino med 0,5 in 1,4 m<sup>2</sup>. Na podlagi dosedanjih podatkov, ki so na voljo, se zdravila Lopinavir / Ritonavir Accord ne sme odmerjati enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

\* Telesno površino lahko izračunate po naslednji enačbi:

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

*Otroci mlajši od 2 let:* Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Accord pri otrocih, mlajših od 2 let še ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočila o odmerjanju ni mogoče podati.

*Sočasno zdravljenje: efavirenz ali nevirapin*

Naslednja tabela prikazuje smernice za odmerjanje tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Accord glede na telesno površino, kadar se kombinacija uporablja pri otrocih sočasno v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

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

\* Tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se ne sme žvečiti, lomiti ali drobiti.

\* Tega odmerka s tem zdravilom ni mogoče doseči, saj je treba uporabiti jakost 100/25 mg. Priporočamo, da preverite, ali lopinavir/ritonavir jakosti 100/25 mg na trgu ponujajo drugi izdelovalci.

*Okvara jeter:* Pri s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro 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 Accord (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, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

*Nosečnost in poporodno obdobje*

- Med nosečnostjo in po porodu ni potrebna prilagoditev odmerka lopinavirja/ritonavirja.
- Uporaba lopinavirja/ritonavirja enkrat na dan ni priporočljiva za nosečnice zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih in kliničnih podatkov.

#### Način uporabe

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord tablete se jemljejo peroralno. Tablete je treba pogoltniti cele in ne žvečiti, prelomiti ali zdrobiti. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord tablete se jemljejo s hrano ali brez nje.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Bolniki s hudo insuficienco jeter.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zato se je 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:

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
<b>Povečanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil</b>		
Antagonist adrenergičnih receptorjev alfa <sub>1</sub>	Alfuzosin	Povečana koncentracija alfuzosina v plazmi, ki lahko povzroči hudo hipotenzijo. Sočasna uporaba z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Antianginozna zdravila	Ranolazin	Večja koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
Antiaritmiki	Amjodaron dronedaron	Povečana koncentracija amiodarona in dronedarona v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje za motnje srčnega ritma ali druge resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
Antibiotik	Fusidna kislina	Povečana koncentracija fusidne kisline v plazmi. Sočasna uporaba fusidne kisline je kontraindicirana pri dermatoloških okužbah. (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti raku	Neratinib	Večja koncentracija neratiniba v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožujoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Venetoklaks	Zvišana koncentracija venetoklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo titracije odmerka (glejte poglavje 4.5).
Zdravila proti protinu	Kolhicin	Večja koncentracija kolhicina v plazmi. Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožajoče reakcije pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 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	Lurasidon	Večja koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožujoče reakcije (glejte poglavje 4.5).
	Pimozid	Povečana koncentracija pimozida v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje za resne hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4.5).

	Kvetiapin	Povečana plazemska koncentracija kvetiapina, ki lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapienom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Alkaloidi ergot	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povečana koncentracija derivatov ergot, ki povzroči akutno toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.5).
Zdravilo za motiliteto prebavil	Cisaprid	Povečana koncentracija cisaprida v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.5).
Zdravila z direktnim delovanjem proti virusu hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povečano tveganje za povišanje alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir z ali brez dasabuvirja	Povečana koncentracija paritaprevirja v plazmi; zato je povečano tveganje za povišanja alanin transaminaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).
Sredstva za modifikacijo lipidov Zaviralci reduktaze HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Povečana koncentracija lovastatina in simvastatina v plazmi; zaradi tega obstaja večje tveganje za miopatijo, vključno z rhabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).
Zaviralec beljakovine za prenos mikrosomskih trigliceridov (MTTP)	Lomitapid	Povečane plazemske koncentracije lomitapida (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)	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 sildenafilila 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 sildenafilila 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 peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje skrajne sedacije in depresije dihanja zaradi teh zdravil. Za previdnostne ukrepe pri parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5.
<b>Zmanjšanje koncentracije zdravila s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja</b>		
Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila 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 sočasnimi boleznimi

*Okvara jeter:* Varnost in učinkovitost zdravila Lopinavir/ritonavir Accord nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord 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 jetrih. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo 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 povečani koncentracijah transaminaz z ali brez zvišanja koncentracije bilirubina v plazmi pri bolnikih, okuženih s HIV, in pri posameznikih, zdravljenih po izpostavljenosti okužbi kot profilaksa, že 7 dni po začetku z lopinavirjem/ritonavirjem v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. V nekaterih primerih je prišlo do resne disfunkcije jeter.

Pred začetkom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem je potrebno ustrezno laboratorijsko testiranje, med zdravljenjem pa strogo nadzorovanje.

*Okvara ledvic:* Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni 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 krvavitav, 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 zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord (vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija), so bili opisani primeri pankreatitisa. Večinoma so imeli ti bolniki anamnezo pankreatitisa in/ali hkratnega zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s pankreatitisom. Izrazito zvišanje trigliceridov je dejavnik tveganja za pankreatitis. Bolnike z napredovalo boleznijo HIV utegneta ogrožati zvišanje trigliceridov in pankreatitis.

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzeja, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje 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 Accord prekiniti (glejte poglavje 4.8).

#### Vnetni sindrom imunske obnove

Pri s 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 carinii* povzročena pljučnica. Kakršne koli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske obnove so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). 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 napredovalo boleznijo 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 lopinavir/ritonavir 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 Accord 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 ga 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 klinično ustrezno.

## Medsebojno delovanje z zdravili

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord pogosto zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se v prvi vrsti presnavljajo s 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. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in se obrnite na informacije v povzetku 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 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 Accord s/z:

- 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);
- fusidno kislino pri osteoartikularnih okužbah ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);

- rivaroksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord 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 Accord 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:** Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilila ali tadalafilila za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki dobivajo zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in teh zdravil bistveno zviša 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 sildenafilila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in zdravil, ki podaljšujejo interval QT; takšna so npr. klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord lahko dejansko zveča koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, to pa lahko zveča njihove neželene učinke na srce. V predkliničnih raziskavah z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord so poročali o učinkih na srce, zato možnih učinkov zdravila Lopinavir/ritonavir Accord na srce trenutno ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

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

Sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta budesonid in triamcinolon se ne priporoča, 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 Accord ne ozdravi okužbe s HIV ali aidsa. Čeprav je bilo dokazano, da učinkovito zaviranje virusov s protivirusnim zdravljenjem bistveno zmanjša tveganje za spolni prenos, preostalo tveganje ne more biti izključeno. Potrebni so previdnostni ukrepi za prenos v skladu z nacionalnimi smernicami. Osebe, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo HIV in aidsom.

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

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord vsebuje lopinavir in ritonavir, ki *in vitro* zavirata izoobliko CYP3A P450. Sočasna uporaba zdravila Lopinavir /ritonavir Accord 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. Zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ali CYP1A2 (glejte poglavje 4.3).

*In vivo* je dokazano, da zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord 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.

Vse študije interakcij, če ni drugače navedeno, so bile izvedene z uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Accord, kar pomeni za približno 20 % nižjo izpostavljenost lopinavirju kot pri 200/50 mg tabletah.

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 zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord in sočasno uporabljenimi zdravili (povečanje je označeno z »↑«, zmanjšanje z »↓« in ni spremembe z »↔«). »↔«↔«Enkrat na dan kot "QD", dvakrat na dan kot "BID" in trikrat na dan kot "TID").

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

<b>Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih</b>	<b>Učinek na koncentracijo zdravila</b>  <b>Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C<sub>max</sub> in C<sub>min</sub></b>  <b>Mehanizem medsebojnega delovanja</b>	<b>Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord</b>
<b><i>Protiretrovirusna zdravila</i></b>		
<b><i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i></b>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: zaradi povečane glukuronidacije zaradi zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se koncentracija lahko zmanjša.	Klinični pomen znižane koncentracije abakavirja 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.
<b><i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i></b>		
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 Accord povečati na 500/125 mg QD. Zdravila
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg QD)	Lopinavir: ↔ (v primerjavi s 400/100 mg QD, uporabljenim samim)	Lopinavir/ritonavir Accord se ne sme uporabljati QD v kombinaciji z efavirenzem.
Nevirapin, 200 mg QD	Lopinavir:	Med sočasno uporabo z nevirapinom je



	AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 19 % C <sub>min</sub> : ↓ 51 %	treba odmerek tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Accord povečati na 500/125 mg QD. Zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se ne sme uporabljati QD v kombinaciji z nevirapinom.
Etravirin  (Lopinavir/ritonavir tablete 400/100 mg QD)	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 400/100 mg QD)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 74 % C <sub>max</sub> : ↑ 29 %  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↔  (zavrtje encimov CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord z rilpivirinom povzroči povečanje plazemskih koncentracij rilpivirina, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Antagonisti HIV CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295 % C <sub>max</sub> : ↑ 97 % Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Med sočasno uporabo z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord 400/100 mg QD je potrebno odmerek maraviroka zmanjšati na 150 mg QD.
<i>Zaviralci integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30 % Lopinavir: ↔	Odmerka ni potrebno prilagajati.
<i>Sočasna uporaba z drugimi zaviralci proteaz HIV (PI)</i> Glede na trenutne terapevtske smernice dvotirno zdravljenje z zaviralci proteaz praviloma ni priporočljivo.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg QD)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg QD)  ali  Fosamprenavir (1400 mg QD)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg QD)	Fosamprenavir: koncentracija amprenavirja se bistveno zmanjša.	Bolnikom, ki so že dobivali zaviralce proteaz, je sočasna uporaba večjih odmerkov fosamprenavirja (1400 mg QD) z lopinavirjem/ritonavirjem 533/133 mg QD povečala incidenco neželenih učinkov na prebavila in zvišanja trigliceridov s kombinirano shemo. Ob tem se virološka učinkovitost v primerjavi s standardnimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja ni povečala. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.

		Zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se v kombinaciji z amprenavirjem ne sme uporabljati QD.
Indinavir, 600 mg QD	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5-krat C <sub>max</sub> : ↓ (v primerjavi z 800 mg samega indinavirja TID) Lopinavir: ↔ (v primerjavi z retrospektivno primerjavo)	Kar zadeva učinkovitost in varnost, primerni odmerki te kombinacije niso ugotovljeni.
Sakvinavir 1000 mg QD	Sakvinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg QD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C <sub>min</sub> : ↓ 70 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.
<i>Zdravila za uravnavanje izločanja želodčne kisline</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
Ranitidin (enkratni odmerek 150 mg)	Ranitidin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
<i>Antagonist adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub></i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati povečanje koncentracije alfuzosina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča z alfuzosinom povezana toksičnost, vključno s hipertenzijo.
<i>Analgetiki</i>		
Fentanil	Fentanil: Povečano tveganje za neželene učinke (dihalna stiska, sedacija) zaradi večjih plazemskih koncentracij, ki jih povzroči zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord z inhibicijo CYP3A4.	V primeru sočasnega jemanja fentanila in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se priporoča skrbno spremljanje neželenih učinkov (predvsem dihalne stiske, pa tudi sedacije).
<i>Antianginozna zdravila</i>		
Ranolazin	Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina.	Sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja in ranolazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiarritmiki</i>		

Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in amiodarona ali dronedarona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke.
Digoksin	Digoksin: zaradi inhibicije P-glikoproteina z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se lahko koncentracija v plazmi poveča. Povečana koncentracija digoksina se sčasoma lahko zniža, ko se razvije indukcija Pgp.	V primeru sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in digoksina je potrebna previdnost. Priporočljivo je spremljanje terapevtske koncentracije digoksina, če je to mogoče. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Lopinavir/ritonavir Accord bolnikom, ki jemljejo digoksin, kajti pričakovati je treba, da akutna inhibicija Pgp z ritonavirjem bistveno poveča koncentracijo digoksina. Uvedba digoksina bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord, bo koncentracijo digoksina verjetno povečala manj, kot bi ga pričakovali.
Bepridil, sistemski lidokain in kinidin	Bepridil, sistemski lidokain in kinidin: Med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se koncentracija lahko poveča.	Potrebna je previdnost in priporočljivo je nadziranje terapevtske koncentracije zdravila, če je to mogoče.
<i>Antibiotiki</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem 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 hkrati z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord uporabljati previdno.
<i>Zdravila za zdravljenje raka</i>		
Abemaciclib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem.	Sočasni uporabi abemacicliba in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se je treba izogniti. Če se oceni, da je sočasna uporaba neizogibna, za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciclibom.
Apalutamid	Apalutamid je zmerni do močni induktor CYP3A4, kar lahko povzroči zmanjšano izpostavljenost	Zmanjšana izpostavljenost zdravilu Lopinavir/ritonavir Accord lahko povzroči morebitno izgubo virološkega odziva.

	<p>lopinavirju/ritonavirju.</p> <p>Serumske koncentracije apalutamida se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Poleg tega lahko sočasna uporaba apalutamida in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord povzroči resne neželene učinke zaradi povišanih ravni apalutamida, vključno z epileptičnimi napadi.</p> <p>Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord z apalutamidom ni priporočljiva.</p>
<p>Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrat na dan)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ Cmax: ↑</p> <p>Obseg povečanja je odvisen od časa uporabe ritonavirja.</p> <p>Zaradi BCRP (proteina odpornosti proti raku dojke/ABCG2) in akutne inhibicije P-gp z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord.</p>	<p>Pri uporabi afatiniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z afatinibom.</p>
<p>Ceritinib</p>	<p>Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko zviša.</p>	<p>Pri uporabi ceritiniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.</p>
<p>Večina zaviralcev tirozin kinaz, kot so dasatinib in nilotinib, vinkristin, vinblastin</p>	<p>Večina zaviralcev tirozin kinaz kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin in vinblastin: tveganje za porast neželenih učinkov zaradi večjih koncentracij v serumu, ki jih povzroči zavrtje CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord.</p>	<p>Skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.</p>
<p>Enkorafenib</p>	<p>Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.</p>	<p>Sočasna uporaba enkorafeniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord lahko poveča izpostavljenost enkorafenibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za resne neželene učinke, kot je podaljšanje intervala QT. Sočasni uporabi enkorafeniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se je treba</p>

		izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord uporabiti, je treba bolnike pozorno spremljati glede varnosti.
Ibrutinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem m.	Sočasna uporaba ibrutiniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in pozorno spremljajte bolnika za toksičnost.
Neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem.	Sočasna uporaba neratiniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana zaradi možnosti pojava resnih in/ali življenje ogrožujočih reakcij, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).
Venetoklaks	Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem m.	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks).  Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Bolnike je potrebno pozorno spremljati glede znakov, povezanih s toksičnostjo venetoklaksa.
<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarin	Varfarin: indukcija CYP2C9 med sočasno uporabo z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord lahko vpliva na	Priporočljivo je spremljati INR (internacionalno normalizirano razmerje).

	koncentracijo.	
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg QD)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 % Zaradi inhibicije CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirje m.	Sočasna uporaba rivaroksabana in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord lahko poveča izpostavljenost rivaroksabanu, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord (glejte poglavje 4.4)
Vorapaksar	Zaradi zavrtja CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se koncentracija v serumu lahko zviša.	Sočasna uporaba vorapaksarja z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za vorapaksar).
<i>Antiepileptiki</i>		
Fenitoin	Fenitoin: zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno zmanjšana.  Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s fenitoinom se koncentracija zmanjša.	Pri uporabi fenitoina z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je potrebna previdnost. Med sočasno uporabo kombinacije lopinavirja/ritonavirja je treba spremljati koncentracijo fenitoina. Med sočasno uporabo s fenitoinom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Accord. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se ne sme uporabljati QD v kombinaciji s fenitoinom.
Karbamazepin in fenobarbital	Karbamazepin: zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se koncentracija v serumu lahko poveča.  Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s karbamazepinom oz. fenobarbitalom se koncentracija lahko zmanjša.	Pri uporabi karbamazepina ali fenobarbitala z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je potrebna previdnost.  Če sta karbamazepin ali fenitoin uporabljena sočasno z lopinavirjem/ritonavirjem, je treba kontrolirati koncentracijo karbamazepina oz. fenitoina.  Med sočasno uporabo s karbamazepinom ali fenobarbitalom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Accord. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Lopinavir/ritonavir Accord se ne sme uporabljati QD v kombinaciji s karbamazepinom in fenobarbitalom.
Lamotrigin in valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50 %	Pri sočasni uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in

	<p><math>C_{max}</math>: ↓ 46 %  <math>C_{min}</math>: ↓ 56 %</p> <p>Zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>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 Accord:</u>  Pri uvedbi zdravila Lopinavir/ritonavir Accord bo morda potrebno povečati odmerek lamotrigina oz ga zmanjšati, če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord ukinjeno; zato je potrebno nadzorovati koncentracijo lamotrigina v plazmi, še posebno dva tedna pred in po uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Lopinavir/ritonavir Accord, da se ugotovi, ali je potrebno odmerek lamotrigina prilagoditi ali ne.</p> <p><u>Bolniki, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord in pričnejo z uporabo lamotrigina:</u> ni potrebno prilagajati odmerka na priporočeno povečanje odmerka lamotrigina.</p>
<i>Antidepresivi in anksiolitiki</i>		
<p>Trazodon, enkratni odmerek  (Ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodon:  AUC: ↑ 2,4-krat</p> <p>Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so kot neželene učinke zabeležili navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo.</p>	<p>Ni znano, ali tudi kombinacija lopinavir/ritonavir podobno poveča izpostavljenost trazodonu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno; v poštev pride zmanjšanje odmerka trazodona.</p>
<i>Antimikotiki</i>		
<p>Ketokonazol in itrakonazol</p>	<p>Ketokonazol, itrakonazol: zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se koncentracija v serumu lahko poveča.</p>	<p>Veliki odmerki ketokonazola in itrakonazola (&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 Accord, se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.</p>
<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
<p>Kolhicin – enkratni odmerek  (Ritonavir 200 mg QD)</p>	<p>Kolhicin:  AUC: ↑ 3-krat  <math>C_{max}</math>: ↑ 1,8-krat  Zaradi inhibicije P-gp in/ali CYP3A4 z</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord s kolhicinom je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali</p>

	ritonavirjem.	jeter, ker obstaja možnost povečanja resnih in/ali življenjsko ogrožajočih reakcij povezanih s kolhicinom 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 z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje s kolhicinom. Glejte navodila za predpisovanje kolhicina.
<i>Antihistaminiki</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja z astemizolom in terfenadinom je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi teh zdravil (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiinfektivi:</i>		
Fusidna kislina	Fusidna kislina: Koncentracija se lahko poveča zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord 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 priporočljivo natančen klinični nadzor glede neželenih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).
<i>Protimikobakterijska zdravila</i>		
Bedakilin (enkratni odmerek) (Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID, večkratni odmerek)	Bedakilin: AUC: ↑ 22 % C <sub>max</sub> : ↔  Bolj izrazit učinek na koncentracijo bedakilina v plazmi se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem. Zavrtje CYP3A4 je verjetno zaradi lopinavirja/ritonavirja.	Kombinaciji bedakilina in lopinavirja/ritonavirja se je treba zaradi tveganja za neželene učinke povezane z bedakilinoma izogibati. Če je korist večja od tveganja, je pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.4 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).
Delamanid (100 mg dvakrat na dan) (Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22 %  DM-6705 (aktivni presnovek delamanida): AUC: ↑ 30 % Bolj izrazit učinek na	Če je potrebna sočasna uporaba delamanida z lopinavirjem/ritonavirjem, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc v povezavi z DM-6705 priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte



	izpostavljenost DM-6705 se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirje m.	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 Accord je priporočljiv odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dnevih (npr. ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane povečane izpostavljenosti rifabutinu je upravičen povečan nadzor 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 priporočljivo 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. Za zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord odmerka ni treba prilagajati.
Rifampicin	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z rifampicinom se lahko pojavi veliko zmanjšanje koncentracije lopinavirja.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in rifampicina ni priporočljiva, kajti zmanjšanje koncentracije lopinavirja lahko bistveno zmanjša terapevtski učinek lopinavirja. Prilagoditev odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Accord 400 mg/400 mg (tj. Lopinavir/ritonavir Accord 400/100 mg + ritonavir 300 mg) QD je omogočila kompenzacijo indukcijskega učinka rifampicina na CYP3A4. Toda takšno prilagoditev odmerka lahko spremlja zvišanje 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 Accord 400 mg/400 mg QD uporabiti z rifampicinom ob natančnem spremljanju varnosti in terapevtskem spremljanju koncentracij zdravil. Odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Accord je treba povečati šele po uvedbi rifampicina (glejte poglavje 4.4).
<i>Antipsihotiki</i>		
Lurasidon	Zaradi inhibicije CYP3A z	Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

	lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona.	
Pimozid	Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij pimozida.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in pimozida je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje pojava resnih hematoloških nepravilnosti ali drugih resnih neželenih učinkov zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
Kvetiapin	Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je pričakovati zvišanje koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapinom.
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Peroralni midazolam: AUC: ↑ 13-krat Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4-krat zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord.	Zdravila Lopinavir /ritonavir Accord se ne sme uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord uporabljeno sočasno s parenteralnim midazolamom, je to potrebno izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančno 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.
<i>Agonisti adrenergičnih receptorjev beta<sub>2</sub></i>		
Salmeterol	Salmeterol: Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati zvišanje 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 Accord s salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
Felodipin, nifedipin in nikardipin	Felodipin, nifedipin in nikardipin: zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se koncentracija lahko zviša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je priporočljiv kliničen nadzor terapevtskih in neželenih učinkov.

<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z deksametazonom se koncentracija lahko zmanjša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je priporočljiv kliničen nadzor protivirusne učinkovitosti.
Inhalirani, injicirani ali intranazalni flutikazonpropionat, budezonid, triamcinolon	Flutikazonpropionat: koncentracija v plazmi ↑ koncentracija kortizola ↓ 86 %	Pri inhaliranju flutikazonpropionata je mogoče pričakovati večje učinke. Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in inhalirani ali intranazalni flutikazonpropionat, 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 in triamcinolonu. Zato sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje glukokortikoida (ob tem je treba natančno kontrolirati lokalne in sistemske učinke), ali prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega je lahko v primeru opustitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.
<i>Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-krat Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirje m.	Uporaba avanafila z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krat zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirje m.	<u>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</u> Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord s sildenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord s tadalafilom ni priporočljiva.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirje m.	<u>Za erektilno disfunkcijo:</u> Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord, 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 Accord odmerek sildenafila ne sme preseči 25 mg v 48 urah in odmerek tadalafila ne 10 mg na 72 ur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-krat zaradi zavrtja CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord.	Uporaba vardenafila z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in ergot alkaloidov je kontraindicirana, saj lahko vodi v akutno ergot toksičnost, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in cisaprida je kontraindicirana, saj lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
<i>Direktno delujoča protivirusna zdravila proti HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-krat C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-krat C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-krat  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-krat C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-krat C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-krat  (kombinacija mehanizmov, vključno z inhibicijo CYP3A)  Lopinavir: ↔	Sočasna uporaba elbasvirja/grazoprevirja in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Lopinavir/ritonavir Accord ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje vrednosti ALT, ki je povezano s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir	Ombitasvir: ↔	Sočasna uporaba je kontraindicirana.

(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)	Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-krat C <sub>max</sub> : ↑ 2,04-krat C <sub>trough</sub> : ↑ 2,36-krat	Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD je bil uporabljen z ombitasvirjem/paritaprevirjem/ritonavirjem z ali brez dasabuvirja. Učinek na zdravila z direktnim delovanjem na viruse in lopinavir je bil podoben kot pri uporabi lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg BID (glejte poglavje 4.3).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	(inhibicija CYP3A/efluksnih transporterjev)	
	Dasabuvir: ↔	
	Lopinavir: ↔	
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Ombitasvir: ↔	
(25/150/100 mg QD)	Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-krat C <sub>max</sub> : ↑ 4,76-krat C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33-krat	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	(inhibicija CYP3A/efluksnih transporterjev)	
	Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Serumske koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja se lahko povečajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z lopinavirjem/ritonavirjem. Klinično pomembno je le povečanje izpostavljenosti voksilaprevirju.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ni priporočljiva.
<i>Zaviralci proteaze HCV</i>		
Simeprevir 200 mg/dan (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-krat C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-krat C <sub>min</sub> : ↑ 14,4-krat	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in simeprevirja ni priporočljiva.
<i>Izdelki rastlinskega izvora</i>		
Šentjanževka ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s pripravki, ki vsebujejo šentjanževko, se koncentracija lahko zmanjša.	Izdelkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, se ne sme kombinirati z lopinavirjem in ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko, jo mora nehati jemati in kontrolirati mu je treba raven virusov, če je mogoče. Koncentraciji lopinavirja in ritonavirja se lahko po prekinitvi jemanja šentjanževke povečata. Potrebna je lahko prilagoditev odmerka

		zdravila Lopinavir/ritonavir Accord. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja s šentjanževko (glejte poglavje 4.3). Zato je zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord mogoče varno začeti uporabljati 2 tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus: zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se serumska koncentracija lahko poveča.	Dokler se koncentracija teh zdravil v plazmi ne stabilizira, je priporočljivo pogosteje kontrolirati terapevtsko koncentracijo.
<i>Zdravila za zniževanje lipidov</i>		
Lovastatin in simvastatin	Lovastatin, simvastatin: izrazito povečanje koncentracije v plazmi zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord.	Ker lahko večja koncentracija zaviralcev reduktaze HMG-CoA povzroči miopatijo, vključno z rabdomiolizo, je uporaba teh zdravil hkrati z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Sredstva za modifikacijo lipidov</i>		
Lomitapid	Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapidu. Močni zaviralci izpostavljenost povečajo za približno 27-krat. Zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je pričakovati zvišanje koncentracije lomitapida.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in lomitapida je kontraindicirana (glejte navodila za predpisovanje lomitapida) (glejte poglavje 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-krat C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-krat zaradi inhibicije CYP3A z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord.	Uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Accord v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina res potrebna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in 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	Potrebna je previdnost in med sočasno uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in rosuvastatina pride v poštev uporaba manjših odmerkov (glejte poglavje 4.4).

	medsebojnega delovanja je morda posledica inhibicije transportnih beljakovin.	
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 priporočljiva 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>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Med sočasno uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Accord s kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol (ne glede na formulacijo kontraceptiva, npr. peroralni 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 lopinavirja/ritonavirja in bupropiona ni mogoče izogniti, je treba med hkratno uporabo teh zdravil natančno klinično spremljati učinkovitost bupropiona; priporočenega odmerka se kljub opaženi indukciji ne sme preseči.
<i>Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni</i>		
Levotiroksin	V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na potencialno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir in levotiroksin.	Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem.
<i>Vazodilatacijska zdravila</i>		
Bosentan	Lopinavir–ritonavir: Koncentracija lopinavirja/ritonavirja v plazmi se lahko zniža zaradi indukcije CYP3A4 z bosentanom.  Bosentan: AUC: ↑ 5-krat C <sub>max</sub> : ↑ 6-krat Uvodoma C <sub>min</sub> bosentana: ↑ za približno 48-krat.	Pri uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Accord z bosentanom je potrebna previdnost. Če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Accord uporabljeno sočasno z bosentanom, je treba učinkovitost zdravljenja HIV kontrolirati, bolnike pa skrbno opazovati glede toksičnosti bosentana, zlasti prvi teden sočasne uporabe.

	Zaradi inhibicije CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	
Riociguat	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord se lahko koncentracija v plazmi poveča.	Sočasna uporaba riociguata z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).
<i>Druga zdravila</i>		
Na temelju znanih presnovnih značilnosti ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravila Lopinavir/ritonavir Accord in dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ali flukonazola.		

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje infekcije 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 fetus.

Lopinavir/ritonavir sta bila ocenjena pri več kot 3000 ženskah med nosečnostjo, vključno z več kot 1000 ženskami v prvem trimesečju nosečnosti.

V nadzoru v obdobju trženja s pomočjo Protiretrovirusnega nosečnostnega registra, ki je vzpostavljen od januarja 1989, niso poročali o povečanem tveganju prirojenih napak med 1000 ženskami, 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 mleku. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materinem mleku tudi pri ljudeh. V splošnem 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/ritonavirja na plodnost pri ljudeh.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolnikom morate povedati, da so poročali o navzei med zdravljenjem z zdravilom Lopinavir/ritonavir Accord (glejte poglavje 4.8).

#### 4.8 Neželeni učinki

##### a. Povzetek varnostnega profila

Varnost lopinavirja/ritonavirja so raziskali pri več kot 2600 bolnikih v kliničnih preskušanjih II. do IV. faze, v katerih jih je več kot 700 prejelo odmerek 800/200 mg (6 kapsul ali 4 tablete) enkrat



dnevno. V nekaterih študijah so skupaj z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) uporabili lopinavir/ritonavir v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem, v kliničnih študijah, so bili driska, slabost, bruhanje, hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija. 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 terapije pri 7 % bolnikov v študijah II.-IV. faze.

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

#### b. Seznam neželenih učinkov v preglednici

*Neželeni učinki v kliničnih študijah in iz obdobja 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 redki ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ).

<b>Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja pri odraslih bolnikih</b>		
<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželen učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	okužbe spodnjih dihal, kožne okužbe vključno s celulitisom, folikulitisom in furunkli
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija in limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost vključno z urtikarijo in angioedemom
	občasni	vnetni sindrom imunske rekonstitucije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	spremenjene vrednosti glukoze v krvi vključno s sladkorno boleznijo, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, zmanjšanje telesne mase, zmanjšan apetit
	občasni	zvečanje telesne mase, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
	občasni	nenormalne sanje, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, nespečnost
	občasni	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	hipertenzija
	občasni	globoka venska tromboza
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, navzea

	pogosti	pankreatitis <sup>1</sup> , bruhanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis in kolitis, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, napihnjenost trebuha, dispepsija, hemeroidi, flatulenca
	občasni	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	hepatitis, vključno s povišanjem vrednosti AST, ALT in GGT
	občasni	zlatenica, hepatična statoza, hepatomegalija, holangitis, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, vključno z makropapularnim izpuščajem, dermatitis/izpuščaj vključno z ekcemom in seboreičnim dermatitisom, nočno potenje, pruritus
	občasni	alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, mišično-skeletne bolečine vključno z artralgijo in bolečinami v hrbtu, bolezni mišic, kot so šibkost in krči
	občasni	rabdomioliza, osteonekroza
Bolezni sečil	občasni	zmanjšan očistek kreatinina, nefritis, hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, menstrualne motnje–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 inhalacijsko ali intranazalno uporabljen flutikazon propionat, 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), 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).

#### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s 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 avtoimunskih boleznih (kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis). 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 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 nacionalni center za poročanje,

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

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

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja pri ljudeh so doslej omejene.

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

Za preveliko odmerjanje zdravila Lopinavir/ritonavir Accord ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Lopinavir /ritonavir Accord 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 je lopinavir/ritonavir v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila učinkovino.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: protivirusne učinkovine za sistemsko uporabo, protivirusne učinkovine za zdravljenje okužb s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR10

*Mehanizem delovanja:* Protivirusno delovanje zdravila Lopinavir/ritonavir Accord zagotavlja lopinavir. Lopinavir je zaviralec proteaz HIV-1 in HIV-2. Inhibicija proteaze 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/ritonavirja 400/100 mg dvakrat na

dan in 13,1 (15,8) med uporabo supraterepevskega odmerka lopinavirja/ritonavirja 800/200 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/ritonavirja (800/200 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/ritonavirja enkrat oz. dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za  $\geq 60$  ms v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem preseгла potencialno klinično pomembnega praga 500 msec.

Med preiskovanci, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, 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 ms do 24,4 ms. 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 z lopinavirjem/ritonavirjem. 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 občutljivosti 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, brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja:*

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

### *Analiza odpornosti pri bolnikih, že zdravljenimi 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, že zdravljenimi z zaviralci proteaz, in sicer v dveh študijah II. faze in eni študiji III. faze. Pri teh bolnikih se je po uvodnem odzivu na lopinavir/ritonavir pojavila bodisi nepopolna virološka 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 občutljivost 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,

vzetih 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 opazali mutaciji V32I in I47A pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz, ki so dobivali lopinavir/ritonavir. Pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom lopinavir/ritonavir, so opazali tudi mutaciji I47A in L76V.

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 lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralci proteaz neuspešno:* Klinični pomen zmanjšane občutljivosti za lopinavir *in vitro* so raziskali z oceno virološkega odziva na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem (upoštevaje izhodiščni virusni genotip in fenotip) pri 56 bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z več zaviralci proteaz. EC<sub>50</sub> lopinavirja proti 56 izhodiščnim virusnim izolatom je bila od 0,6- do 96-krat večja kot EC<sub>50</sub> proti divjemu tipu HIV. Po 48 tednih zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem, efavirenzem in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze so HIV RNA v plazmi ≤ 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 virološki odziv opazili 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 lopinavirju/ritonavirju niti efavirencu, je del odziva mogoče pripisati protivirusni dejavnosti efavirencu, zlasti pri bolnikih, ki so imeli proti lopinavirju zelo odporen virus. Raziskava ni obsegala kontrolnega kraka bolnikov brez lopinavirja/ritonavirja.

#### Navzkrižna odpornost

Aktivnost drugih zaviralcev proteaz proti izolatom, ki so razvili naraščajočo odpornost proti lopinavirju po zdravljenju z lopinavirjem/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 lopinavirja/ritonavirja II. faze in eno študijo III. faze pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz. Srednji (mediana) kratnik IC<sub>50</sub> 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<sub>50</sub> od 3,7-krat izhodiščno do 8-krat z izolati po preobratu. Izolati so ohranili občutljivost za tipranavir s srednjim (mediana) povečanjem IC<sub>50</sub> 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 tipranavirju (vključno z genotipsko napovedjo odziva, pri zdravljenju okužbe s HIV-1, odporne proti lopinavirju) glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Aptivus.

#### Klinični rezultati

Učinke lopinavirja/ritonavirja (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na biološke označevalce (koncentracijo HIV RNA in število celic CD<sub>4</sub> v plazmi) so raziskali v kontrolirani 48-tedenski študiji lopinavirja/ritonavirja ter v dodatnih 360-tedenskih študijah.

#### *Uporaba pri odraslih*

#### Bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

Študija M98-863 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje s 653 bolniki, brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja, ki proučuje lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrat na dan) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) v kombinaciji s tavudinom in lamivudinom. Povprečno izhodiščno število celic CD<sub>4</sub> 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> izvodov/ml (razpon: od 2,6 do 6,8 log<sub>10</sub> izvodov/ml).

Preglednica 1

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-863		
	Lopinavir/ritonavir (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopij/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopij/ml*†	67 %	52 %
Srednje povečanje števila T-celic CD <sub>4</sub> od začetka (celic/mm <sup>3</sup> )	207	195

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

† p < 0,001

113 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem in 74 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem je imelo HIV RNA nad 400 kopij/ml, medtem ko so prejeli zdravljenje od 24. tedna do 96. tedna. Od teh bi bili lahko izolati od 96 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in od 51 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, 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 z lopinavirjem/ritonavirjem 800/200 mg enkrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom primerjalo z lopinavirjem/ritonavirjem 400/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom pri 664 bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusnega zdravljenja. Glede na farmakokinetične interakcije med lopinavirjem/ritonavirjem in tenofovirjem (glejte poglavje 4.5) rezultatov te študije morda ni mogoče strogo ekstrapolirati na uporabo lopinavirja/ritonavirja z drugimi osnovnimi shemami. Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800/200 mg enkrat na dan (n = 333) ali lopinavir/ritonavir 400/100 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 celic CD<sub>4</sub> je bilo 216 celic/mm<sup>3</sup> (razpon: od 20 do 775 celic/mm<sup>3</sup>) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 5,0 log<sub>10</sub> izvodov/ml (razpon: od 1,7 do 7,0 log<sub>10</sub> izvodov/ml).

Preglednica 2

Virološki odziv preiskovancev v študiji po 48 in 96 tednih						
	48. teden			96. teden		
	1x na dan	2x na dan	Razlika [95-% IZ]	1x na dan	2x na dan	Razlika [95-% IZ]
<b>NC = neuspeh</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 T-celic CD4+ 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 1 x dnevno, in 26 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravila 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno, ni noben bolnik pokazal odpornosti proti lopinavirju, v skupini, ki je jemala zdravilo 2 x dnevno, pa je 1 bolnik, ki je imel v začetku pomembno odpornost proti zaviralcem proteaze, pokazal dodatno odpornost proti lopinavirju med študijo.

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

### Preglednica 3

<b>Rezultati v 360. tednu: Študija M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=100)</b>
HIV RNA < 400 kopij/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopij/ml	59 %
Srednje povečanje števila T-celic CD <sub>4</sub> od začetka (celic/mm <sup>3</sup> )	501

Med 360 tedni zdravljenja je bila genotipska analiza virusnih izolatov uspešno izvedena pri 19 od 28 bolnikih 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 delovanje tablet lopinavirja/ritonavirja enkrat in dvakrat na dan pri 599 preiskovancih z ugotovljivim virusnim bremenom med njihovim trenutnim protivirusnim zdravljenjem. Bolniki pred tem niso bili zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. V razmerju 1:1 so jih randomizirali na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800/200 mg enkrat na dan (n = 300) ali lopinavirjem/ritonavirjem 400/100 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 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 celic CD4+ 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>Virološki odziv preiskovancev v študiji 48. teden študije 802</b>			
	<b>Enkrat na dan</b>	<b>Dvakrat na dan</b>	<b>Razlika [95-% IZ]</b>
<b>NC = neuspeh</b>	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %; 11,1 %]
<b>Ugotovljeni podatki</b>	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %; 11,9 %]
<b>Srednje povečanje števila T-celic CD4+ od začetka (celice/mm<sup>3</sup>)</b>	135	122	

V 48 tednu so bili na voljo rezultati testiranja genotipske odpornosti za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, in za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, 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 2 x dnevno.

#### *Pediatrična uporaba*

M98-940 je odprta študija lopinavirja/ritonavirja v tekoči farmacevtski obliki, pri 100 bolnikih brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja (44 %) in že zdravljenih (56 %) pediatričnih bolnikih. Vsi bolniki so bili brez predhodnega zdravljenja 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>. Bolniki brez predhodnega zdravljenja 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 300/75 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> izvodov/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 T-celic CD <sub>4</sub> 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 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 pri pediatrični populaciji in odmerjanju dvakrat na dan (n=87), ki je prejela lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete



primerljiva z izsledki varnosti in učinkovitosti, dobljenih v predhodnih študijah odraslih in otrok, ki so prejeli 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 tablete z lopinavirjem/ritonavirjem enkrat na dan (12 %), kot pri bolnikih, ki so tablete prejeli dvakrat na dan (8 %,  $p = 0,19$ ), predvsem zaradi nižje adherence v skupini, ki je tablete prejela 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 s HIV; med skupinama niso opazili bistvenih razlik. Lopinavir se v bistvu popolnoma presnovi s CYP3A. Ritonavir zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Po podatkih iz več študij je bila med uporabo lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, okuženih s 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 odmerjanju ritonavirja 600 mg dvakrat na dan. Protivirusna  $EC_{50}$  lopinavirja *in vitro* je približno 10-krat manjša kot ritonavirja. Protivirusno delovanje lopinavirja/ritonavirja je torej posledica lopinavirja.

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

Učinek hrane na peroralno absorpcijo: Uporaba posameznega odmerka 400/100 mg tablet lopinavirja/ritonavirja po obroku (z mastnim obrokom, 872 kcal, 56 % iz maščob) v primerjavi z uporabo na tešče ni spremljala pomembna sprememba  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$ . Tablete lopinavirja/ritonavirja lahko torej bolnik vzame s hrano ali brez nje. Prav tako je bila farmakokinetična variabilnost med uporabo tablet lopinavirja/ritonavirja ne glede na vrsto obroka hrane manjša kot med uporabo mehkih kapsul zdravila lopinavirja/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 400/100 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 jetnega citokroma P450, skoraj izključno z izoenzimom CYP3A. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A, zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Študija s  $^{14}\text{C}$ -lopinavirjem pri ljudeh je pokazala, da gre 89 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem odmerku 400/100 mg lopinavirja/ritonavirja na račun matične 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 neznaten 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 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -lopinavirja/ritonavirja se v urinu izloči približno  $10,4 \pm 2,3$  % uporabljenega odmerka  $^{14}\text{C}$ -lopinavirja in v blatu  $82,6 \pm 2,5$  %. Nespremenjeni lopinavir predstavlja v urinu približno 2,2 %, v blatu pa približno 19,8 % uporabljenega odmerka. Po večkratnem odmerjanju

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

V primerjavi s shemo 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 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 lopinavirja/ritonavirja 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan z nevirapinom (n = 12). Shemi 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan brez nevirapina in 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrat na dan z nevirapinom sta v plazmi zagotovili koncentracijo lopinavirja, podobno tisti pri odraslih bolnikih, ki so dobivali zdravilo po shemi 400/100 mg dvakrat na dan brez nevirapina.

#### *Spol, rasa in starost*

Farmakokinetika lopinavirja/ritonavirja pri starejših bolnikih ni 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 s HIV, z gestacijsko dobo manj kot 20 tednov in na kombinirani protivirusni terapiji, na začetku dobivalo lopinavir/ritonavir v odmerku 400 mg/100 mg (dve 200/50 mg tableti) dvakrat dnevno do gestacijske dobe 30 tednov. Pri gestacijski dobi 30 tednov je bil odmerek povečan na 500/125 mg (dve 200/50 mg tableti plus eno 100/25 mg tableto) dvakrat dnevno, 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 s HIV, prejemale lopinavir/ritonavir v odmerku 400/100 mg dvakrat dnevno 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 nadaljevale z zdravljenjem po porodu).

Farmakokinetični podatki pri nosečnicah, okuženih s HIV-1, ki so prejemale lopinavir/ritonavir tablete v odmerku 400/100 mg tablete dvakrat dnevno, so prikazani v Preglednici 6 (glejte poglavje 4.2).

## Preglednica 6

<b>Srednji (%CV) farmakokinetični parametri v stanju ravnovesja za lopinavir pri nosečnicah, okuženih s 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> µg·h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>pred odmerkom</sub> µg/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 odmerkom</sub>			

### *Ledvična insuficienca*

Farmakokinetika lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana. A 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 s HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so primerjali s tistimi pri s HIV okuženih bolnikih z normalno jetrno funkcijo v študiji z večkratnimi odmerki lopinavirja/ritonavirja 400/100 mg dvakrat dnevno. 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 presegali 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 opažali 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/ritonavirja zavrle klonirane človeške srčne kanale za kalij (HERG - human *ether-a-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/ritonavirja niso upočasnile repolarizacije v Purkinjejevih vlaknih srca kuncev. Manjše koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso pomembno zavrle kalijevega toka (HERG). 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 opažali 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 opažali 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/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/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; nobeden ni pokazal, da bi bila kombinacija mutagena ali klastogena.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Vsebina tablete:

kopovidon  
sorbitan lavrat  
koloidni brezvodni silicijev dioksid  
natrijev stearilfumarat

#### Filmska obloga:

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

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Plastenke HDPE in pretisni omoti PVC/PVDC-aluminij: 2 leti

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Bele plastenke iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebujejo 2 grama silikagela kot sušilnega sredstva, zaprte z belo propilensko zaporko. Ena plastenka vsebuje 120 tablet.

Na voljo sta dve pakiranji:

- 1 plastenka s 120 tabletami
- 3 plastenke po 120 tablet (360 tablet)

Pretisni omoti

Na voljo so tri pakiranja:

- Pretisni omot PVC/PVDC-aluminij v škatli, ki vsebuje 60 filmsko obloženih tablet.
- Pretisni omot PVC/PVDC-aluminij v škatli, ki vsebuje 120 filmsko obloženih tablet.
- Pretisni omot PVC/PVDC-aluminij v škatli, ki vsebuje 40 filmsko obloženih tablet. Vsako pakiranje vsebuje 3 škatle (120 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**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
Warszawa, 02-677  
Poljska

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

H/17/02389/001-005

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

21.9.2017

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

2. 3. 2020