

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir / Ritonavir Accord 200 mg / 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat 19 mm pitkiä ja 10,2 mm leveitä ja joiden toisella puolella on merkintä "H" ja toisella puolella "L3".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lopinavir / Ritonavir Accord on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HI-virus (HIV-1)-tartunnan saaneiden aikuisten, nuorten ja yli 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen valinnasta proteaasineestäjällä hoidettujen HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden hoitoon pitäisi päättää yksilöllisten virusresistenssimäärittysten ja potilaan aiemman hoidon perusteella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Vain HIV-infektioiden hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tulee määrätä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta.

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit täytyy niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, halkaista eikä murskata.

Annostus

Aikuiset ja nuoret: Lopinavir / Ritonavir Accord -tablettien tavanomainen annossuositus on 400/100 mg (kaksi 200/50 mg tablettia) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Jos potilas on aikuinen ja kerran vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua pidetään potilaan hoidon kannalta tarpeellisenä, voidaan käyttää annostusta 800/200 mg (neljä 200/50 mg tablettia) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu tulee rajoittaa niihin aikuisiin potilaisiin, joilla on ainoastaan harvoja proteaasineestäjään liittyviä mutaatioita (eli vähemmän kuin kolme, mikä on linjassa kliinisten tutkimustulosten kanssa, ks. kohdasta 5.1 tutkimuspopulaation täydellinen kuvaus) ja tulee huomioida riski virologisen suppression lyhentyneestä kestästä sekä kohonnut ripulin riski (ks. kohta 4.8) verrattuna tavanomaiseen kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, myynnissä on myös oraaliliuosta.

Pediatriset potilaat (vähintään 2-vuotiaat):

Aikuisten Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta (400/100 mg kahdesti päivässä) voidaan käyttää

lapsilla, joiden paino on vähintään 40 kg tai joiden kehon pinta-ala* on yli 1,4 m². 200/50 mg-tabletit eivät sovi lapsille, joiden paino on alle 40 kg tai kehon pinta-ala 0,5–1,4 m². Tämän hetkisen tiedon mukaan Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei pidä käyttää kerran päivässä lapsipotilailla (ks. kohta 5.1).

* Kehon pinta-ala voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

$$\text{Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}) / 3600}$$

Alle 2-vuotiaat lapset: Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Samanaikainen lääkitys: efavirentsi tai nevirapiini

Seuraavassa taulukossa esitetään kehon pinta-alaan perustuvat Lopinavir / Ritonavir Accord -tablettien annostusohjeet lapsille, jotka käyttävät samanaikaisesti myös efavirentsiä tai nevirapiinia.

| Lasten annostusohjeet, jos lapsi käyttää samanaikaisesti efavirentsiä tai nevirapiinia | |
|---|---|
| Kehon pinta-ala (m ²) | Suosittelava lopinaviirin/ritonaviirin annostus (mg) kahdesti vuorokaudessa |
| ≥ 0,5–< 0,8 | 200/50 mg |
| ≥ 0,8–< 1,2 | 300/75 mg* |
| ≥ 1,2–< 1,4 | 400/100 mg |
| ≥ 1,4 | 500/125 mg* |
| | |

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletteja ei saa pureskella, halkaista eikä murskata.

*Tätä annosta ei voida saavuttaa tällä tuotteella, koska vahvuuden 100 mg/25 mg käyttö on välttämätöntä. Lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg vahvuuden saatavuus muiden tavaramerkkien osalta on tarkastettava.

Maksan vajaatoiminta: Lopinaviiripitoisuuden lisääntymistä noin 30 %:lla on todettu HIV-potilailla, joilla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta, mutta sillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2). Tutkimustietoa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole käytettävissä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

Munuaisten vajaatoiminta: Lopinaviirin ja ritonaviirin munuaispuhdistuma on hyvin pieni, joten munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti johda plasman lopinaviiripitoisuuden suurenemiseen. Lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu verestä merkitsevässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä.

Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen

- Lopinaviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen.
- Raskaana oleville naisille ei suositella annosteltavan lopinaviiria/ritonaviiria päivittäisenä kerta-annoksena puutteellisen farmakokineettisen ja kliinisen tiedon takia.

Antotapa

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit annetaan suun kautta ja ne täytyy niellä kokonaisina, niitä ei saa pureskella, jakaa tai murskata. Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Lopinavir / Ritonavir Accord sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat estävät P450:n CYP3A-entsyymiä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on suuressa määrin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden suuret pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia lääkevalmisteita ovat

| Lääkeryhmä | Ryhmään kuuluvat lääkeaineet | Perustelu |
|---|------------------------------|--|
| Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut pitoisuus | | |
| α_1 -salpaajat | Alfutsosiini | Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota. Yhtäaikainen käyttö alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). |
| Angina pectoris -lääkkeet | Ranolatsiini | Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5). |
| Rytmihäiriölääkkeet | Amiodaroni, dronedaroni | Plasman amiodaroni- ja dronedaronipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden tai muiden vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). |
| Antibiootit | Fusidiinihappo | Plasman fusidiinihappopitoisuus nousee. Yhtäaikainen annostelu fusidiinihapon kanssa dermatologisissa infektioissa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). |
| Syöpälääkkeet | Neratinibi | Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5). |
| | Venetoklaksi | Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5). |
| Kihti­lääkkeet | Kolkisiini | Plasman kolkisiinipitoisuus nousee. Voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeäuhkaavia reaktioita potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). |
| Antihistamiinit | Astemitsoli, terfenadiini | Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä ks. kohta 4.5. |
| Psykoosilääkkeet/neuroleptit | Lurasidoni | Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5). |
| | Pimotsidi | Plasman pimotsidipitoisuuden nousu lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden tälle lääkeaineelle tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. |

| | | |
|--|---|--|
| | | kohta 4.5). |
| | Ketiapiini | Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). |
| Ergotalkaloidit | Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini | Ergot-johdannaisten pitoisuus plasmassa nousee. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen mukaan lukien vasospasmi ja iskemia (ks. kohta 4.5). |
| Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet | Sisapridi | Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.5). |
| Virusspesifiset C-hepatiittilääkkeet | Elbasviiri/gratsopreviiri | Lisääntynyt alaniinitransaminaasin (ALAT) kohoamisriski (ks. kohta 4.5). |
| | Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri dasabuviirin kanssa tai ilman | Plasman paritapreviiripitoisuuksien nousu lisää alaniinitransaminaasin (ALAT) kohoamisriskiä (ks. kohta 4.5). |
| Lipidejä muuntavat lääkkeaineet | Lovastatiini, simvastatiini | Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5). |
| HMG-CoA-reduktaasin estäjät | | |
| MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä | Lomitapidi | Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5). |
| Fosfodiesteriini (PDE5) -inhibiittorit | Avanafiili | Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). |
| | Sildenafilifiili | Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiliä käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Sildenafilin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtäminen) riski kasvaa. Sildenafilin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4 ja 4.5. |
| | Vardenafiili | Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). |
| Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet | Suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami | Suun kautta otettavan midatsolaamin ja triatsolaamin pitoisuuksien nousu plasmassa lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa, ks. kohta 4.5. |
| Lopinaviiri/ritonaviiri-pitoisuus pienenee | | |
| Rohdosvalmisteet | Mäkikuisma | Mäkikuismaa (<i>Hypericum perforatum</i>) rohdosvalmisteita ei tule käyttää lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi laskea pitoisuuksia plasmassa ja heikentää kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5) |

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muu samanaikainen sairaus

Maksan vajaatoiminta: Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta vaikeiden maksasairauksien yhteydessä ei ole tutkittu. Lopinavir / Ritonavir Accord on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muutokset maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Mikäli näiden potilaiden maksasairaus pahenee, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Kohonneita transaminaasitasoja yksin tai yhdessä kohonneen bilirubiinitason kanssa on raportoitu HIV-1 monoinfektoituneilla potilailla ja yksilöillä, jotka ovat saaneet HIV-altistuksen jälkeistä estohoitoa. Muutokset ovat ilmenneet niinkin aikaisin kun 7 päivän kuluttua muiden antiretroviraalien kanssa aloitetusta lopinaviiri/ritonaviiri-hoidosta. Joissakin tapauksissa maksan vajaatoiminta on ollut vakava. Asianmukainen laboratoriotestaus tulee tehdä ennen lopinaviiri/ritonaviiri-hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.

Munuaisten vajaatoiminta: Koska lopinaviirin ja ritonaviirin eliminoituminen munuaisteitse on olematonta, pitoisuuden suurenemista plasmassa ei odoteta tapahtuvan potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Koska lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että ne eliminoituisivat merkittävästi hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä.

Hemofilia: Proteaasineestäjähoitoa saaneilla tyyppin A ja B hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuototaipumuksen lisääntymistä, mm. spontaaneja hematoomia iholle ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasineestäjähoitoa voitiin jatkaa tai hoito aloittaa uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys osoitettiin, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Haimatulehdus

Haimatulehdusta on esiintynyt Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Useimmissa näistä tapauksista potilailla on ollut aiemmin haimatulehdus ja/tai he ovat saaneet samanaikaista hoitoa muilla haimatulehduksen kehittymiseen yhdistettävillä lääkkeillä. Huomattava triglyseridien nousu on haimatulehduksen kehittymisen riskitekijä. Potilailla, joilla on pitkälle kehittynyt HIV-infektio, voi olla suurentunut triglyseridien nousun ja haimatulehduksen riski.

Haimatulehdusta tulee epäillä, jos siihen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen muutoksia (seerumin lipaasin tai amylaasin nousu) esiintyy. Haimatulehduksen yhteydessä Lopinavir / Ritonavir Accord -hoito tulee keskeyttää (ks. kohta 4.8).

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu elpymässä immunitetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi, ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

PR-välin piteneminen

Lopinaviirin/ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammioatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli piilevä rakenteellinen sydänvika ja olemassa olevia johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lopinavir / Ritonavir Accord sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka kumpikin ovat P450:n CYP3A-entsyymien estäjiä. Lopinavir / Ritonavir Accord suurentaa todennäköisesti pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Tämä saattaa voimistaa tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten proteaasimestäjät voivat suurentaa bedakiliiniä altistusta, mikä saattaa suurentaa bedakiliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä on näin ollen vältettävä. Jos hyödyt kuitenkin ylittävät riskit, bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).

Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A-estäjän (kuten lopinaviiri/ritonaviiri) voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos delamanidin samanaikainen käyttö lopinaviirin/ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoidojakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).

Henkeä uhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A:n estäjillä kuten ritonaviirilla. Yhtäaikaista käyttöä kolkisiinin kanssa on vasta-aiheista munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 4.5). Yhtäaikaista käyttöä kolkisiinin kanssa on syytä välttää erityisesti munuaisten ja/tai maksan

vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yhdistämistä ei suositella:

- tadalafileeniin, jota käytetään pulmonaarihypertension hoitoon (ks. kohta 4.5)
- riosiguaattiin (ks. kohta 4.5)
- vorapaksaariin (ks. kohta 4.5)
- fusidiinihappoon osteo-artikulaaristen infektioiden hoidossa (ks. kohta 4.5)
- salmeteroliin (ks. kohta 4.5)
- rivaroksabaaniin (ks. kohta 4.5).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä harkita myös, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjän käyttö on aiheellista, suositellaan pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

PDE5-estäjät: Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafilia tai tadalafilia erektiohäiriöiden hoitoon potilaalle, joka käyttää Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta. Näiden lääkkeiden ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti huomattavasti PDE5-estäjäpitoisuuksia ja voi siten aiheuttaa näihin lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia, joita voivat olla hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.5). Avanafiiliin tai vardenafiiliin ja lopinaviiriin/ritonaviiriin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettävän sildenafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan QT-välin pitenemistä, esim. kloorifeniramiini, kinidiini, erytromysiini, klaritromysiini. Lopinavir / Ritonavir Accord voi suurentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia ja lisätä niiden sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Prekliinisissä tutkimuksissa Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käytön yhteydessä on todettu sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen mahdollisia sydänvaikutuksia ei voida tällä hetkellä sulkea pois (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja rifampisiinin yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini yhdessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa aiheuttaa voimakasta lopinaviiriipitoisuuden alenemista, mikä voi puolestaan heikentää lopinaviiriin hoitovaikutusta. Riittävä altistus lopinaviiri/ritonaviirille voidaan saavuttaa käyttämällä korkeampia Lopinavir / Ritonavir Accord -annoksia, mutta tähän liittyy suurentunut toksisuuden vaara maksaan ja ruoansulatuselimistöön. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä on vältettävä ellei se ole ehdottoman tarpeellista (ks. kohta 4.5).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien glukokortikoidien, kuten budesonidin ja triamsinolonin, samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole systeemisten kortikosteroidivaikutusten (esim. Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisen suppressio) riskiä suurempi (ks. kohta 4.5).

Muuta

Lopinavir / Ritonavir Accord ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käyttäville voi silti kehittyä infektiota ja muita HIV-infektion ja AIDSin liitännäissairauksia.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lopinavir / Ritonavir Accord sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat ovat P450:n CYP3A-entsyymien estäjiä *in vitro*. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen anto pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa voi aiheuttaa toisen lääkevalmisteen pitoisuuden suurenemisen plasmassa, mikä voi voimistaa tai pitkittää hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Lopinavir / Ritonavir Accord ei estä CYP2D6, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1-, CYP2B6- eikä CYP1A2-entsyymiä kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta 4.3).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen on osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa *in vivo* ja lisäävän eräiden sytokromi P450-entsyymien (mm. CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien) kautta ja glukuronidoidulla metaboloituvien lääkevalmisteiden biotransformaatiota. Tämä voi pienentää samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa ja heikentää niiden tehoa.

Odotettavissa olevien yhteisvaikutusten ja mahdollisten haittavaikutusten vakavuuden vuoksi spesifisesti kontraindikoidut lääkevalmisteet on lueteltu kohdassa 4.3 Vasta-aiheet.

Ellei toisin mainita, kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin Lopinavir / Ritonavir Accord -kapseleilla, joilla saavutettu lopinaviiripitoisuus on noin 20 % pienempi kuin 200/50 mg -tableteilla.

Tiedossa olevat ja teoreettisesti mahdolliset yhteisvaikutukset tiettyjen retroviruslääkkeiden ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa luetaan seuraavassa taulukossa. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutukset

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset luetaan seuraavassa taulukossa (“↑” = suurenee, “↓” = pienenee, “↔” = ei muutosta, “x 1” = kerran vuorokaudessa, “x 2” = kahdesti vuorokaudessa ja “x 3” = kolmesti vuorokaudessa).

Ellei toisin mainita, tässä lueteltavissa tutkimuksissa on käytetty lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksia (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).

| Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain | Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C_{max}- ja C_{min}-arvojen geometrisen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi | Lopinavir / Ritonavir Accord - valmisteen ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset |
|---|---|---|
| <i>Retroviruslääkkeet</i> | | |
| <i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i> | | |
| Stavudiini, lamivudiini | Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Abakaviiri, tsidovudiini | Abakaviiri, tsidovudiini: lopinaviiri/ritonaviiri tehostaa glukuronidaatiota ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia. | Abakaviiri- ja tsidovudiinipitoisuuksien pienemisen kliinistä merkitystä ei tunneta. |

| | | |
|---|---|--|
| Tenofoviirisoproksiilifumaratti 300 mg x 1 (vastaten 245 mg tenofoviirisoproksiilia) | Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviirisiproksiilifumaratin suureneminen saattaa voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriötä. |
| <i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i> | | |
| Efavirensi, 600 mg x 1 | Lopinaviiri: AUC: ↓ 20 % C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 42 | Lopinavir / Ritonavir Accord-tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti efavirensia. |
| Efavirensi, 600 mg x 1 (Lopinaviiri/ritonaviiri, 500/125 mg x 2) | Lopinaviiri: ↔ (verrattuna käyttöön ainoana lääkkeenä annoksilla 400/100 mg x 2) | Lopinavir / Ritonavir Accord-valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa, kun käytetään samanaikaisesti efavirensia. |
| Nevirapiini, 200 mg x 2 | Lopinaviiri: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 51 % | Lopinavir / Ritonavir Accord-tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti nevirapiinia. Lopinavir / Ritonavir Accord-valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa, kun käytetään samanaikaisesti nevirapiinia. |
| Etraviriini (Lopinaviiri/ritonaviiri tabletti 400/100 mg x 2) | Etraviriini: AUC: ↓ 35 % C _{min} : ↓ 45 % C _{max} : ↓ 30 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20 % C _{max} : ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Rilpiviriini (Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2) | Rilpiviriini: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ | Lopinavir / Ritonavir Accord-valmisteen ja rilpiviriinin samanaikainen käyttö nostaa rilpiviriinin plasmakonsentraatiota, mutta annoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä. |
| <i>HIV CCR5 -estäjät</i> | | |

| | | |
|---|--|--|
| Maraviroki | Maraviroki: AUC: ↑ 295 % C _{max} : ↑ 97 %, johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-entsyymin toiminnan estosta. | Maravirokin annos pitää laskea tasolle 150 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord-valmistetta 400/100 mg x 2. |
| <i>Integraasin estäjä</i> | | |
| Raltegraviiri | Raltegraviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C12: ↓ 30 % Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| <i>Muiden HIV-proteaasineistäjien samanaikainen käyttö</i> Nykyisten hoitosuosituksen mukaan kahdella proteaasineistäjällä toteutettavaa yhdistelmähoitoa ei yleensä suositella. | | |
| Fosamprenaviiri/ritonaviiri (700/100 mg x 2) (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2) tai Fosamprenaviiri (1 400 mg x 2) (Lopinaviiri/ritonaviiri, 533/133 mg x 2) | Fosamprenaviiri: Amprenaviiripitoisuudet pienenevät merkittävästi. | Kun suurempia fosamprenaviiriannoksia (1 400 mg x 2) käytettiin yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin (533/133 mg x 2) kanssa potilailla, jotka olivat saaneet aiempia proteaasineistäjähoitoja, ruoansulatuskanavan häirtävaikutusten esiintymistiheys suureni ja triglyseridiarvojen kohoaminen yleistyi, mutta virologinen teho ei parantunut, kun yhdistelmähoitoa verrattiin tavanomaisiin fosamprenaviiri-/ritonaviiriannoksiin. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Lopinavir / Ritonavir Accord-valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa, kun käytetään samanaikaisesti amprenaviiriä. |
| Indinaviiri, 600 mg x 2 | Indinaviiri: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-kertaiseksi C _{max} : ↓ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Lopinaviiri: ↔ (verrattuna historiallisiin verrokkeihin) | Yhdistelmän tehon ja turvallisuuden kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu. |
| Sakinaviiri 1 000 mg x 2 | Sakinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |

| | | |
|---|---|--|
| Tipranaviiri/ritonaviiri (500/100 mg x 2) | Lopinaviiri: AUC: ↓ 55 % C _{min} : ↓ 70 % C _{max} : ↓ 47 % | Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. |
| <i>Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet</i> | | |
| Omepratsoli (40 mg x 1) | Omepratsoli: ↔ Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Ranitidiini (150 mg kerta-annos) | Ranitidiini: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| <i>α₁-salpaajat</i> | | |
| Alfutsosiini | Alfutsosiini: lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia alfutsosiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja alfutsosiinin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska alfutsosiiniin liittyvä toksisuus (mukaan lukien hypotensio) saattaa lisääntyä. |
| <i>Kipulääkkeet</i> | | |
| Fentanyyli | Fentanyyli: suurentunut haittavaikutusten riski (hengityslama, sedaatio) johtuen plasman suurentuneesta lääkepitoisuudesta, joka johtuu lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4 estosta. | Huolellista haittavaikutusten (etenkin hengityslaman, mutta myös sedaation) seurantaa suositellaan, kun fentanyyliä käytetään yhdessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa. |
| <i>Angina pectoris -lääkkeet</i> | | |
| Ranolatsiini | Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. | Yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| <i>Rytmihäiriölääkkeet</i> | | |

| | | |
|---|---|--|
| Amiodaroni, dronedaroni | Amiodaroni, dronedaroni: Pitoisuudet voivat nousta johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4:n estosta | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja amiodaronin tai dronedaronin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska rytmihäiriöiden ja muiden vakavien haittavaikutuksien riski saattaa suurentua. |
| Digoksiini | Digoksiini: Lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin toimintaa ja voi siten suurentaa plasman lääkepitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat pienentyä vähitellen P-GP-toiminnan lisääntyessä. | Varovaisuutta on noudatettava, ja digoksiinipitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja digoksiinia käytetään samanaikaisesti. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta määrätään digoksiinia käyttäville potilaille, sillä ritonaviirin akuutti P-GP-toimintaa estävä vaikutus suurentaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksia merkittävästi. Digoksiinihoidon aloittaminen Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käyttävillä potilailla johtaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksien odotettua maltillisempaan suurenemiseen. |
| Bepридиili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini | Bepридиili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini: Pitoisuudet voivat suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. | Varovaisuutta on noudatettava, ja lääkepitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa. |
| <i>Antibiootit</i> | | |

| | | |
|---|---|---|
| Klaritromysiini | Klaritromysiini: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa, joten on odotettavissa, että klaritromysiinin AUC-arvot suurentuvat kohtalaisesti. | Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tulee harkita klaritromysiiniannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa klaritromysiiniä ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. |
| <i>Syöpäälääkkeet ja kinaasin estäjät</i> | | |
| Abemasiklibi | Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Abemasiklibin ja Lopinavir / Ritonavir Accordin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. |
| Apalutamidi | Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa lopinaviiri/ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen. Seerumin apalutamidipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Pienentyneen Lopinavir / Ritonavir Accord -altistuksen seurauksena virologinen vaste voidaan menettää. Lisäksi apalutamidin ja Lopinavir / Ritonavir Accordin samanaikainen käyttö voi suurentuneiden apalutamidipitoisuuksien seurauksena aiheuttaa vakavia haittatapahtumia kuten epileptisen kohtauksen. Lopinavir / Ritonavir Accordin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella. |
| Afatinibi (Ritonaviiri 200 mg x 2) | Afatinibi: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta. Syynä lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttama BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini/ ABCG2) sekä akuutti P-gp:n esto | Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti. Sovita annos afatinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. |

| | | |
|---|---|--|
| Seritinibi | Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonavirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. | Varovaisuutta on noudatettava, kun seritinibia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti. Sovita annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia |
| Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini | Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini: Suurentunut haittavaikutusten riski johtuen kohonneista seerumin lääkepitoisuuksista, jotka johtuvat lopinaviirin/ritonavirin aiheuttamasta CYP3A4-estosta. | Potilaan kykyä sietää näitä syöpälääkkeitä tulee seurata huolellisesti. |
| Enkorafenibi | Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonavirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Enkorafenibin ja Lopinavir / Ritonavir Accordin samanaikainen käyttö voi suurentaa enkorafenibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja Lopinavir / Ritonavir Accordin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir / Ritonavir Accordin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti. |
| Fostamatinibi | Suurentunut altistus fostamatinibin metaboliitille R406. | Fostamatinibin samanaikainen käyttö Lopinavir / Ritonavir Accordin kanssa voi suurentaa altistusta fostamatinibin metaboliitille R406, ja tämän seurauksena annokseen liittyvät haittavaikutukset, kuten maksatoksisuus, neutropenia, hypertensio tai ripuli, ovat mahdollisia. Mikäli haittavaikutuksia esiintyy, katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset fostamatinibin <u>valmisteyhteenvedosta</u> . |

| | | |
|------------|---|--|
| Ibrutinibi | Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Ibrutinibin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen anto voi suurentaa ibrutinibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir / Ritonavir Accordin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta. |
| Neratinibi | Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Neratinibin ja Lopinavir / Ritonavir Accordin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3). |

| | | |
|--------------|--|---|
| Venetoklaksi | Syynä lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttama CYP3A:n esto. | <p>Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenvedo).</p> <p>Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta). Potilaita tulee seurata tarkasti venetoklaksin toksisuuden aiheuttamien oireiden varalta.</p> |
|--------------|--|---|

Antikoagulantit

| | | |
|---|--|--|
| Varfariini | Varfariini: Lopinaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C9-toimintaa, ja samanaikainen käyttö voi siten vaikuttaa lääkepitoisuuksiin. | INR-arvojen seuranta on suositeltavaa. |
| Rivaroksabaani (Ritonaviiri 600 mg x 2) | Rivaroksabaani: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 %, johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-enssyymin ja P-glykoproteiinin toiminnan estosta. | Rivaroksabaanin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yhtäaikainen käyttö saattaa lisätä rivaroksabaani-altistusta, joka saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -hoitoa (ks. kohta 4.4). |

| | | |
|--------------------------|--|--|
| Vorapaksaari | Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviriin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja vorapaksaarin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenvedo). |
| <i>Epilepsialääkkeet</i> | | |
| Fenytoiini | <p>Fenytoiini: Lopinavir / Ritonavir Accord indusoi CYP2C9- ja CYP2C19-toimintaa ja pienensi siten vakaan tilan pitoisuuksia kohtalaisesti.</p> <p>Lopinaviiri: Fenytoiini indusoi CYP3A-toimintaa ja pienentää siten lääkepitoisuuksia.</p> | <p>Varovaisuutta on noudatettava, jos fenytoiinia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti.</p> <p>Fenytoiinipitoisuuksia tulee seurata, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa.</p> <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös fenytoiinia.</p> <p>Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa, kun käytetään samanaikaisesti</p> |

| | | |
|--|--|---|
| <p>Karbamatsepiini ja fenobarbitaali</p> | <p>Karbamatsepiini: Lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.</p> <p>Lopinaviiri: Karbamatsepiini ja fenobarbitaali indusoivat CYP3A-toimintaa, mikä voi pienentää lääkepitoisuuksia.</p> | <p>Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti.</p> <p>Karbamatsepiini- ja fenobarbitaalipitoisuuksia tulee seurata, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa.</p> <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia. Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä.</p> <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa, kun käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia.</p> |
|--|--|---|

| | | |
|--|---|---|
| Lamotrigiini ja valproaatti | <p>Lamotrigiini: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56 %, johtuen lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta.</p> <p>Valproaatti: ↓</p> | <p>Potilaita pitää seurata tarkasti valproiinihapon alentuneen vaikutuksen varalta käytettäessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta yhtäaikaaisesti valproiinihapon tai valproaatin kanssa.</p> <p><u>Potilaat, jotka aloittavat tai lopettavat Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käytön käyttäessään samanaikaisesti lamotrigiini-ylläpitoannosta:</u> lamotrigiini-annosta saatetaan joutua nostamaan, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käyttö aloitetaan, tai laskemaan, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käyttö lopetetaan. Tämän vuoksi lamotrigiinin plasmapitoisuutta täytyy seurata, erityisesti ennen sekä kaksi viikkoa Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aloituksen tai lopetuksen jälkeen, jotta nähdään, onko lamotrigiinin annosmuutokselle tarvetta. Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja jotka aloittavat lamotrigiinin käytön: lamotrigiinin suositellun annosnoston muuttamiseen ei pitäisi olla tarvetta.</p> |
| <i>Masennuslääkkeet ja anksiolyytit</i> | | |
| Tratsodoni, kerta-annos (Ritonaviiri, 200 mg x 2) | <p>Tratsodoni: AUC: ↑ 2,4-kertaiseksi</p> <p>Tratsodonin ja ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja pyörtyminen.</p> | <p>Ei ole tiedossa, suurentaako Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yhdistelmä tratsodonipitoisuuksia samalla tavalla. Yhdistelmää tulee käyttää varoen ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita.</p> |
| <i>Sienilääkkeet</i> | | |
| Ketokonatsoli ja itrakonatsoli | <p>Ketokonatsoli ja itrakonatsoli: Lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.</p> | <p>Suuria ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella.</p> |

| | | |
|---|--|---|
| Vorikonatsoli | Vorikonatsoli: Lääkepitoisuudet voivat pienentyä. | Vorikonatsolin ja esim. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteessa käytettävän pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 2) samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaskohtainen hyöty/riskiarvio puolla vorikonatsolin käyttöä. |
| <i>Kihti­lääkkeet</i> | | |
| Kolkisiini kerta-annos (Ritonaviiri 200 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) | Kolkisiini: AUC: ↑ 3-kertaiseksi C _{max} : ↑ 1,8-kertaiseksi Johtuen ritonaviirin aiheuttamasta p-glykoproteiinin ja/tai CYP3A4-inhibitiosta | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja kolkisiinin yhtäaikainen käyttö <u>potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta</u> , on vasta-aiheista johtuen mahdollisten kolkisiiniin liittyvien vakavien ja/tai henkeäuhkaavien reaktioiden kuten neuromuskulaarisen toksisuuden lisääntymisestä (mukaan lukien rhabdomyolyyssi) (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeytystä suositellaan, jos potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on normaalia, on hoidettava Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteella. Ks. lisätietoja kolkisiinin valmisteyhteenvedosta. |
| <i>Antihistamiinit</i> | | |
| Astemitsoli Terfenadiini | Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja astemitsolin ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska nämä lääkkeet voivat lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3). |
| <i>Infektiolääkkeet</i> | | |

| | | |
|---|---|---|
| Fusidiinihappo | Fusidiinihappo: Pitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonavirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteiden ja fusidiinihapon yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista dermatologisissa indikaatioissa johtuen fusidiinihapon aiheuttamien haittavaikutusten (erityisesti rabdomyolyyisin) lisääntyneestä riskistä. Käytettäessä fusidiinihappoa osteoartikulaarisiin infektioihin, kun yhteiskäyttö ei ole vältettävissä, huolellinen kliinisen tilan seuranta on erittäin suositeltavaa (ks. kohta 4.4). |
| <i>Mykobakteerilääkkeet</i> | | |
| Bedakiliini (kerta-annos) (Lopinaviiri/ritonaviri, 400/100 mg x 2, toistuvia annoksia) | Bedakiliini: AUC: ↑ 22 % C _{max} : ↔ Jos bedakiliinia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonavirin kanssa, plasman bedakiliinipitoisuuteen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi. CYP3A4-toiminnan estyminen lopinaviirin/ritonavirin vuoksi on todennäköistä. | Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi bedakiliinin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteiden samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto). |

| | | |
|---|---|---|
| <p>Delamanidi (100 mg x 2)</p> <p>(Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2)</p> | <p>Delamanidi: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (delamanidin aktiivinen metaboliitti): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Jos delamanidia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, DM-6705 altistukseen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi.</p> | <p>Jos delamanidin samanaikainen käyttö Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa katsotaan tarpeelliseksi, DM 6705 -metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurainta koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).</p> |
|---|---|---|

| | | |
|------------------------|--|---|
| Rifabutiini 150 mg x 1 | Rifabutiini (kanta-aine ja aktiivinen 25-O-desasetyylimetaboliitti): AUC: ↑ 5,7-kertaiseksi C _{max} : ↑ 3,5-kertaiseksi | Kun rifabutiinia annetaan Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa, suositusannos on 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa valittuina päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten, mukaan lukien neutropenia ja uveiitti, monitoroinnin lisääminen tulee taata, koska lisääntynyt altistuminen rifabutiinille on odotettavaa. Rifabutiini-annoksen pienentäminen annostasolle 150 mg 2 kertaa viikossa valittuina päivinä on suositeltavaa potilaille, jotka eivät siedä 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa. On pidettävä mielessä, että kahdesti viikossa annettu 150 mg annos ei välttämättä mahdollista parasta mahdollista vaikutusta ja saattaa lisätä riskiä rifamysiiniresistenssin kehittymiselle sekä johtaa hoidon epäonnistumiseen. Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta ei tarvitse muuttaa. |
|------------------------|--|---|

| | | |
|--------------|--|--|
| Rifampisiini | Rifampisiini indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lopinaviiripitoisuuksia huomattavasti. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja rifampisiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä lopinaviiripitoisuuksien pieneneminen voi heikentää lopinaviirin tehoa merkittävästi. Rifampisiinin CYP3A4-toimintaa indusoivaa vaikutusta on pystytty kompensoimaan muuttamalla Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta tasolle 400 mg/400 mg (Lopinavir / Ritonavir Accord 400/100 mg + ritonaviiri 300 mg) kaksi kertaa vuorokaudessa. Annosmuutokseen voi kuitenkin liittyä ALAT-/ASAT-arvojen suurenemista ja ruoansulatuskanavan vaivojen lisääntymistä. Lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee näin ollen välttää, ellei sen katsota olevan ehdottoman välttämätöntä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, suurempia Lopinavir / Ritonavir Accord -annoksia (400 mg/400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) voidaan käyttää rifampisiinin kanssa, jolloin turvallisuutta ja lääkepitoisuuksia tulee seurata tarkoin. Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta tulee suurentaa vasta rifampisiinihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta |
|--------------|--|--|

| <i>Antipsykootit</i> | | |
|--|---|--|
| Lurasidoni | Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan. | Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Pimotsidi | Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen seurauksena pimotsidin pitoisuuden odotetaan nousevan. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien hematologisten poikkeamien tai muiden näistä lääkkeistä aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.3). |
| Ketiapiini | Lopinaviiri/ritonaviiri estävät CYP3A-toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinikonsentraation voidaan odottaa nousevan. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja ketiapiiniin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä. |
| <i>Bentsodiatsepiinit</i> | | |
| Midatsolaami | Suun kautta otettava midatsolaami: AUC: ↑ 13-kertaiseksi Parenteraalinen midatsolaami: AUC: ↑ 4-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen. |
| <i>β₂-agonistit (pitkävaikutteiset)</i> | | |

| | | |
|--|--|--|
| Salmeteroli | Salmeteroli: Pitoisuuden oletetaan nousevan lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen vuoksi | Yhdistelmä voi johtaa kardiovaskulaaristen haittavaikutusten (mukaan lukien QT-ajan pidentyminen, sydämentykytys ja sinustakykardia) riskin kasvamiseen. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja salmeterolin yhtäaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4). |
| <i>Kalsiuminestäjät</i> | | |
| Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini | Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini: Lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia. | Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa. |

| <i>Kortikosteroidit</i> | | |
|--|---|--|
| Deksametasoni | Lopinaviiri: Deksametasoni indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia. | Viruslääkkeen tehon kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa. |
| Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni | Flutikasonipropionaatti, 50 µg nenään annosteltuna 4 kertaa vuorokaudessa: Plasman lääkepitoisuudet ↑ Kortisolipitoisuudet ↓ 86 % | Vaikutukset voivat olla voimakkaampia, kun flutikasonipropionaatti otetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoiminnan lamaantumista on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria yhdessä inhalaationa tai intranasaalisesti otetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tällaisia vaikutuksia voivat aiheuttaa myös muut CYP3A-välitteisesti metaboloituvat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja triamsinoloni. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei siis suositella, elleivät hoidon mahdolliset edut ylitä systeemisten kortikosteroidivaikutusten mahdollisia riskejä (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä tulee harkita, jolloin paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia tulee seurata tarkasti, tai hoidossa voidaan siirtyä toiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4-substraatti (esim. beklometasoni). Glukokortikoidihoitoa lopetettaessa annosta tulee ehkä pienentää vähitellen pidemmällä aikavälillä. |
| <i>Fosfodiesterasiin (PDE5) estäjät</i> | | |
| Avanafiili (600 mg ritonaviiria x 2) | Avanafiili: AUC: ↑ 13-kertaisesti lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja avanafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Tadalafil</p> <p>Sildenafil</p> | <p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A4-toimintaa estävän vaikutuksen takia</p> <p>Sildenafil: AUC: ↑ 11-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A4-toimintaa estävän vaikutuksen takia</p> | <p><u>Keuhkoverenpaineen hoito:</u> Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja sildenafilin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja tadalafilin yhtäaikaista käyttöä ei suositella.</p> <p><u>Erektiohäiriön hoito:</u> Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sildenafiliä tai tadalafilia Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käyttävälle potilaalle. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti hättätapahtumien varalta. Niitä voivat olla esim. hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.4). Jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti, sildenafiliannokset eivät saa ylittää 25 mg:aa 48 tunnin aikana eivätkä tadalafilannokset saa ylittää 10 mg:aa 72 tunnin aikana.</p> |
| <p>Vardenafiili</p> | <p>Vardenafiili AUC: ↑ 49-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia.</p> | <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja vardenafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> |
| <p><i>Ergotalkaloidit</i></p> | | |
| <p>Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini</p> | <p>Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.</p> | <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa akuuttiin ergotismiin sisältäen verisuonispasmin ja iskemian (ks. kohta 4.3).</p> |
| <p><i>Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet</i></p> | | |
| <p>Sisapridi</p> | <p>Seerumin sisapridipitoisuus voi kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.</p> | <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3)</p> |
| <p><i>Virusspesifiset HCV-lääkkeet</i></p> | | |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Elbasviiri/gratsopreviiri (50/200 mg x 1)</p> | <p>Elbasviiri: AUC: ↑ 2,71-kertaiseksi C_{max}: ↑ 1,87-kertaiseksi C₂₄: ↑ 3,58-kertaiseksi Gratsopreviiri: AUC: ↑ 11,86-kertaiseksi C_{max}: ↑ 6,31-kertaiseksi C₂₄: ↑ 20,70-kertaiseksi (eri mekanismien yhdistelmä mukaanlukien CYP3A:n esto)</p> <p>Lopinaviiri: ↔</p> | <p>Elbasviirin/gratsopreviirin ja Lopinavir /Ritonavir Accord-valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p> |
| <p>Glekapreviiri/ pibrentasviiri</p> | <p>Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena.</p> | <p>Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Lopinarvi/ritonavir Accordin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviiriälistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.</p> |
| <p>Ombitasviiri/paritapreviiri/ ritonaviiri + dasabuviiri (25/150/100 mg x 1 + 400 mg x 2)</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2</p> | <p>Ombitasviiri: ↔</p> <p>Paritapreviiri: AUC: ↑ 2,17-kertaiseksi C_{max}: ↑ 2,04-kertaiseksi, C_{trough}: ↑ 2,36-kertaiseksi</p> <p>(CYP3A:n/ effluksikuljettajien esto)</p> <p>Dasabuviiri: ↔Lopinaviiri: ↔</p> | <p>Yhteiskäyttö on vasta-aiheista. Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg annosteltiin kerran päivässä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa ± dasabuviiri. Virusspesifisten C-hepatiittilääkkeiden ja lopinaviirin vaikutus oli tällöin samanlainen kuin, mitä on huomattu, kun lopinaviiriä/ritonaviiriä on annosteltu 400/100 mg kahdesti päivässä (ks. kohta 4.3).</p> |
| <p>Ombitasviiri/paritapreviiri/ ritonaviiri (25/150/100 mg x 1)</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2</p> | <p>Ombitasviiri: ↔</p> <p>Paritapreviiri: AUC: ↑ 6,10-kertaiseksi C_{max}: ↑ 4,76-kertaiseksi C_{trough}: ↑ 12,33-kertaiseksi</p> <p>(CYP3A:n/ effluksikuljettajien esto)</p> <p>Lopinaviiri: ↔</p> | |

| | | |
|---|--|--|
| Sofosbuviri/ velpatasviri/ voksilapreviiri | Lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B1/3:n toimintaa, mikä voi suurentaa sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin pitoisuuksia seerumissa. Kuitenkin vain voksilapreviiriälytistuksen suurenemista pidetään kliinisesti merkittävänä. | Lopinavir/Ritonariv Accordin ja sofosbuviriin/ velpatasviiriin/voksilapreviiriin samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| <i>HCV-proteaasin estäjät</i> | | |
| Simepreviiri 200 mg x 1 (ritonaviiri 100 mg x 2) | Simepreviiri: AUC: ↑ 7,2-kertaiseksi C _{max} : ↑ 4,7-kertaiseksi C _{min} : ↑ 14,4-kertaiseksi | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja simepreviiriin yhteiskäyttöä ei suositella. |
| <i>Rohdosvalmisteet</i> | | |
| Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) | Lopinaviiri: Mäkikuisma indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia. | Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti lopinaviiriin ja ritonaviiriin kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja virustasot tarkistettava, mikäli mahdollista. Lopinaviiri- ja ritonaviiripitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta tulee ehkä muuttaa. Mäkikuisman indusorivaikutus saattaa kestää vähintään 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -hoito on siis turvallista aloittaa 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen. |
| <i>Immunosuppressiiviset lääkkeet</i> | | |
| Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi | Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia. | Lääkepitoisuuksien tiheämpi seuranta on suositeltavaa, kunnes plasman lääkepitoisuudet ovat stabiilit. |
| <i>Lipidiarvoja alentavat lääkkeet</i> | | |

| | | |
|--|--|--|
| Lovastatiini ja simvastatiini | Lovastatiini ja simvastatiini: Lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia huomattavasti. | Suuret HMG-CoA-reduktaasin estäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa ja rhabdomyolyyssia, joten näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| <i>Lipidejä muuntavat lääkkeaineet</i> | | |
| Lomitapidi | CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee. | Lopinavir / Ritonavir Accordin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3). |
| Atorvastatiini | Atorvastatiini: AUC: ↑ 5,9-kertaiseksi C _{max} : ↑ 4,7-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4). |
| Rosuvastatiini, 20 mg x 1 | Rosuvastatiini: AUC: ↑ 2-kertaiseksi C _{max} : ↑ 5-kertaiseksi Rosuvastatiinin CYP3A4-välitteinen metabolia on vähäistä, mutta sen pitoisuudet plasmassa suurenevät silti. Yhteisvaikutus voi johtua kuljettajaproteiinien toiminnan estosta. | Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä tulee harkita, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja rosuvastatiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). |
| Fluvastatiini tai pravastatiini | Fluvastatiini ja pravastatiini: Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP450-välitteisesti. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9-välitteisesti. | Fluvastatiinin tai pravastatiinin käyttö on suositeltavaa, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on tarpeen. |
| <i>Opioidit</i> | | |
| Buprenorfiini, 16 mg x 1 | Buprenorfiini: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Metadoni | Metadoni: ↓ | Plasman metadonipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa. |
| <i>Ehkäisytabletit</i> | | |

| | | |
|--|---|--|
| Etinyylestradioli | Etinyylestradioli: ↓ | Jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti etinyylestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa (koskee kaikkia ehkäisyvalmistemuotoja, esim. tabletteja ja laastareita), on käytettävä myös jotain muuta ehkäisy menetelmää. |
| <i>Tupakoinnin lopettamista helpottavat valmisteet</i> | | |
| Bupropioni | Bupropioni ja sen aktiivinen metaboliitti hydroksibupropioni: AUC ja C _{max} ↓ ~50 % Vaikutus saattaa johtua bupropionin metabolian indusoitumisesta. | Jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, lääkärin tulee seurata tarkoin bupropionin tehoa. Havaitusta induktiosta huolimatta suositusannostusta ei saa ylittää. |
| <i>Kilpirauhashormonikorvaushoito</i> | | |
| Levotyroksiini | Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyroksiinin välillä. | Levotyroksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan lopinaviirin/ritonaviirin aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen. |
| <i>Verisuonia laajentavat aineet</i> | | |
| Bosentaani | Lopinaviiri-ritonaviiri: Lopinaviirin/ritonaviirin pitoisuudet plasmassa saattavat laskea, sillä bosentaani indusoi CYP3A4-toimintaa Bosentaani: AUC: ↑ 5-kertaiseksi C _{max} : ↑ 6-kertaiseksi <u>Alun perin bosentaanin C_{min}:</u> ↑ noin 48-kertaiseksi johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4-inhibitiosta. | Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja bosentaania yhtäaikaaisesti. Kun Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään yhdessä bosentaanin kanssa, tulee HIV-lääkityksen tehoa seurata, ja potilaita tulee tarkkailla huolellisesti erityisesti ensimmäisen viikon aikana bosentaanin toksisuuden varalta. |
| Riosiguaatti | Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. | Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja riosiguaatin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto) |
| <i>Muut lääkevalmisteet</i> | | |

Tiedossa olevien metaboliaprofiilien perusteella Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia dapsonin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin, atsitromysiinin eikä flukonatsolin kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kun raskaana olevalla naisella päätetään käyttää antiretroviraalista lääkitystä HIV-infektion hoitoon ja näin ollen myös lapsen vertikaalisen HIV-tartuntariskin pienentämiseen, on yleisesti ottaen otettava huomioon eläintutkimusten tulokset ja kliininen kokemus valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä, jotta hoidon turvallisuus sikiölle voidaan arvioida.

Lopinaviiria/ritonaviiria on arvioitu yli 3000 raskaana olevalla naisella, joista yli 1000 oli ensimmäisellä raskauskolmanneksella.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset tiedot on kerätty retroviruslääkityksen raskaudenaikaista käyttöä koskevaan rekisteriin, joka on perustettu tammikuussa 1989. Yli 1000 naista on altistunut lopinaviirille/ritonaviirille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eikä altistuksen ole havaittu suurentavan kehityshäiriöriskiä. Kehityshäiriöiden esiintyvyys millä tahansa raskauskolmanneksella tapahtuneen lopinaviirialtistuksen jälkeen on samaa luokkaa kuin muullakin väestöllä.

Kehityshäiriöissä ei ole havaittu johdonmukaisuutta, joka viittaisi yhteiseen etiologiaan. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen perusteella on epätodennäköistä, että valmiste suurentaa epämuodostumariskiä ihmisellä. Lopinaviiria voidaan käyttää raskauden aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi.

Imetys

Rottatutkimuksissa todettiin, että lopinaviiri erittyy maitoon. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon ihmisellä. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-tartunnan saaneet naiset imettävät, jottei infektiotarttuisi lapseen.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kertoa, että Lopinavir / Ritonavir Accord -hoidon aikana on ilmoitettu pahoinvointia (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta on tutkittu yli 2600 potilaalla faasin II–IV kliinisissä tutkimuksissa, joissa yli 700 potilasta sai 800/200 mg (6 kapselia tai 4 tablettia) kerran päivässä. Joissakin tutkimuksissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin NRTI-lääkkeiden lisäksi yhdessä efavirensin tai nevirapiinin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä lopinaviiri/ritonaviiri-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hypertriglyseridemia ja hyperkolesterolemia. Ripulin riski voi olla suurentunut, kun lopinaviiria/ritonaviiria otetaan kerran päivässä. Ripulia, pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä hoidon alussa, kun taas hypertriglyseridemiaa ja hyperkolesterolemiaa saattaa esiintyä myöhemmin. 7 % faasien II–IV tutkimusten tutkimushenkilöistä keskeytti osallistumisensa hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien vuoksi.

On tärkeää huomata, että haimatulehduksia on ilmoitettu lopinaviiria/ritonaviiria saavilla potilailla,

myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Lisäksi lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu harvoin PR-välin suurenemista (ks. kohta 4.4).

b. Haittavaikutustaulukko

Aikuisilla ja lapsilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset:

Haittavaikutuksina on todettu seuraavia tapahtumia. Yleisyysluokitus kattaa kaikki ilmoitetut keskivaikkeitä tai vaikeita tapahtumia riippumatta siitä, arvioitiinko kyseisen tapahtuman olleen syy-yhteydessä hoitoon vai ei. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vahvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: erittäin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

| Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen aikuispotilaille ilmenneet haittavaikutukset | | |
|---|----------------------------------|--|
| Elinjärjestelmä | Esiintyvyys | Haittavaikutus |
| Infektiot | Erittäin yleiset Yleiset | Ylähengitystieinfektiot Alahengitystieinfektiot, ihoinfektiot kuten selluliitti, follikuliitti, furunkkelit |
| Veri ja imukudos | Yleiset | Anemia, leukopenia, neutropenia, lymfadenopatia |
| Immuunijärjestelmä | Yleiset Melko harvinaiset | Yliherkkyys, mm. nokkosihottuma ja angioödeema Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä |
| Umpieritys | Melko harvinaiset | Hypogonadismi |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Yleiset Melko harvinaiset | Veren glukoositasapainon häiriöt kuten diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, painon lasku, ruokahaluttomuus Painon nousu, ruokahalun suureneminen |
| Psyykkiset häiriöt | Yleiset Melko harvinaiset | Ahdistuneisuus Epänormaalit unet, libidon heikkeneminen |
| Hermosto | Yleiset Melko harvinaiset | Päänsärky (myös migreeni), neuropatia (myös perifeerinen neuropatia), heitehuimaus, unettomuus Aivoverenkierron häiriöt, kouristukset, makuhäiriöt, makuaistin häviäminen, vapina |
| Silmät | Melko harvinaiset | Näköhäiriöt |
| Kuulo ja tasapainoelin | Melko harvinaiset | Korvien soiminen, kiertoahuimaus |
| Sydän | Melko harvinaiset | Ateroskleroosi (mm. sydäninfarkti), eteis-kammiokatkos, trikuspidaaliläpän vuoto, |
| Verisuonisto | Yleiset Melko harvinaiset | Hypertensio Syvä laskimotromboosi |

| | | |
|---|-------------------|---|
| Ruoansulatuselimistö | Erittäin yleiset | Ripuli, pahoinvointi |
| | Yleiset | Haimatulehdus ¹ , oksentelu, ruokatorven refluksitauti, gastroenteriitti ja koliitti, vatsakipu (ylä- ja alavatsalla), vatsan pullotus, dyspepsia, peräpukamat, ilmavaivat |
| | Melko harvinaiset | Ruoansulatuskanavan verenvuodot kuten ruoansulatuskanavan haavaumat, duodeniitti, gastriitti ja verenvuoto peräaukosta, stomatiitti ja suun haavaumat, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ummetus, suun kuivuminen |
| Maksa ja sappi | Yleiset | Hepatiitti (mm. ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen suureneminen) |
| | Melko harvinaiset | Ikterus, rasvamaksa, hepatomegalia, kolangiitti, hyperbilirubinemia |
| Iho ja ihonalainen kudος | Yleiset | Ihottuma mm. makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus/ihottuma, mm. ekseema ja seborrooinen dermatiitti, yöhikoilu, kutina |
| | Melko harvinaiset | Alopesia, hiussuonitulehdus, vaskuliitti |
| | Harvinainen | Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleiset | Lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, mm. nivelkipu ja selkäkipu, lihasten häiriöt, mm. heikkous ja spasmit |
| | Melko harvinaiset | Rabdomyolyysi, osteonekroosi |
| Munuaiset ja virtsatiet | Melko harvinaiset | Alentunut kreatiinipuhdistuma, nefriitti, hematuria |
| | Tuntematon | Munuaiskivitauti |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Yleiset | Erektiohäiriöt, kuukautishäiriöt – amenorrea, menorragia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleiset | Uupumus, mm. astenia |

¹ Ks. kohta 4.4: haimatulehdus ja rasva-arvot.

c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Cushingin oireyhtymää on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria ja inhaloitavaa tai nenään annosteltavaa flutikasonipropionaattia. Sitä voi esiintyä myös käytettäessä muita CYP3A-välitteisesti metaboloituvia kortikosteroideja, esim. budesonidia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Proteaasinestäjiä käytettäessä on ilmoitettu kreatiiniinaasiarvon (CK) suurenemista, lihaskipua, myosiittia ja harvinaisina tapauksina rabdomyolyysia, etenkin, kun proteaasinestäjiä on käytetty yhdessä NRTI-lääkkeiden kanssa.

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

HIV-positiivisilla potilailla, joilla on antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa vaikea immuunivajaus, voi esiintyä oireettomien tai residuaalisten opportunisti-infektioiden aiheuttamia tulehdusreaktioita. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktiivisissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi, ja ne voivat ilmentyä monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat käyttäneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkiä aikoja. Ilmiön esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

d. Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusprofiili oli vähintään 2-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohdan b taulukko).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Kokemukset lopinaviirin/ritonavirin yliannostuksesta ihmisellä ovat toistaiseksi vähäisiä.

Koirilla havaittuja haitallisia kliinisiä oireita olivat kuolaaminen, oksentelu ja ripuli/poikkeava uloste. Hiirellä, rotalla tai koiralla havaittuja toksisuusoireita olivat aktiiviteetin lasku, ataksia, nälkiintyminen, kuivuminen ja vapinat.

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yliannostuksen hoidon tulee käsittää yleiset tukitoimenpiteet mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

Tarvittaessa imeytymättömän vaikuttavan aineen eliminaatioon käytetään oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Lääkehiilen antoa voidaan myös käyttää apuna imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamisessa. Koska liponaviiri/ritonaviri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä määriä vaikuttavaa ainetta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR10.

Vaikutusmekanismi: Lopinaviiri saa aikaan Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen antiviraalisen vaikutuksen. Lopinaviiri on HIV-1- ja HIV-2-proteaasin estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan gag-pol-polyproteiinin esiastetta, jolloin muodostuu epäkypsiä, ei-

infektiivisiä viruksia.

Vaikutukset sydänsähkökäyrään: QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 39 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittausa 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurimmat keskimääräiset (95 % ylempään luottamusväliin sidotut) erot lumelääkkeeseen verrattuna olivat 3,6 (6,3) annoksella 400/100 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 13,1 (15,8) supratherapeutisella annoksella 800/200 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Suurella lopinaviiri/ritonaviiriannoksella (800/200 mg kahdesti vuorokaudessa) indusoitu QRS-välin piteneminen tasolta 6 ms tasolle 9,5 ms vaikutti QT-väliä pidentävästi. Päivänä 3 tutkittavien lopinaviiri/ritonaviiri-altistukset olivat näillä kahdella annostuksella noin 1,5- ja 3-kertaiset verrattuna kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettavilla lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksilla saavutettaviin vakaan tilan altistuksiin. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt 60 ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,6–24,4 ms lääkkeenantoa seuraavien 12 tunnin aikana. Suurin todettu PR-väli oli 286 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta (ks. kohta 4.4).

Antiviraalinen vaikutus in vitro: Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta HIV:n laboratorio- ja kliinisiin kantoihin testattiin *in vitro* akuutisti infektoiduissa lymfoblastisolulinjoissa ja ääreisveren lymfosyyteissä. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC50-keskiarvo viittä eri HIV-1-laboratoriokantaa vastaan oli 19 nM. Jos ihmisen seerumia ei ollut, lopinaviirin IC50-keskiarvo HIV-1IIIB:ta vastaan MT4-soluissa oli 17 nM, ja jos ihmisen 50 %:sta seerumia oli, vastaava luku oli 102 nM. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC50-keskiarvo oli 6,5 nM useiden kliinisten HIV-1-isolaattien kohdalla.

Resistenssi

Resistenssin valikoituminen in vitro: HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys lopinaviirille on heikentynyt, on valittu *in vitro*. HIV-1-virusta on käsitelty *in vitro* pelkällä lopinaviirilla sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä käyttäen pitoisuuksia, jotka edustavat lopinaviiri/ritonaviirihoidon yhteydessä havaittuja vaihtelevia plasman pitoisuuksia. Näissä käsittelyissä valikoituneiden virusten genotyypin ja fenotyypin analyysi viittaa siihen, että ritonaviirin läsnäolo ei näillä pitoisuuksilla vaikuta mainittavasti lopinaviirille resistenttien virusten valikoitumiseen. Kaikkiaan fenotyyppien ristiresistenssin selvittäminen *in vitro* lopinaviirin ja muiden proteaasimestäjien välillä viittaa siihen, että lopinaviiriherkkyyden väheneminen korreloi läheisesti ritonaviiri- ja lopinaviiriherkkyyden vähenemiseen mutta ei korreloinut läheisesti herkkyuden vähenemiseen amprenaviirille, sakinaviirille ja nelfinaviirille.

Resistenssianalyysi potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä: Kliinisissä tutkimuksissa, joissa analysoitiin rajallinen määrä virusisolaatteja, lopinaviiri-resistenssin valikoitumista ei ole todettu potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä ja joilla ei ole lähtötilanteessa merkittävä resistenssiä proteaasimestäjille. Ks. jäljempää yksityiskohtaiset tiedot kliinisistä tutkimuksista.

Resistenssianalyysi potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasimestäjähoitoa: Lopinaviiri-resistenssin valikoitumista potilailla, joiden aiempi proteaasimestäjähoito oli epäonnistunut, tutkittiin analysoimalla eri ajankohdina otettuja virusisolaatteja 19 potilaalta, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasimestäjähoitoa. Nämä potilaat oli kerätty kahdesta faasin II ja yhdestä faasin III tutkimuksesta, ja heillä oli joko saavutettu vain epätäydellinen virologinen suppressio tai virusmäärä oli noussut uudelleen (rebound) alkuvaiheen onnistuneen lopinaviirin/ritonaviirin hoitovasteen jälkeen. Lähtötilanteen ja rebound-ajankohdan välillä *in vitro* resistenssi voimistui (määritelty uusien mutaatioiden kehittymiseksi tai lopinaviirin fenotyypin herkkyuden kaksinkertaiseksi muutokseksi). Resistenssin voimistuminen oli yleisintä potilailla, joiden lähtötilanneisolaateissa oli useita proteaasimestäjiin liittyviä mutaatioita, mutta joiden lopinaviiriherkkyys lähtötilanteessa oli alle

40-kertaisesti alentunut. Yleisimmin kehittyvät mutaatiot olivat V82A, I54V ja M46I. Lisäksi havaittiin mutaatioita L33F, I50V ja V32I yhdessä I47V/A-mutaatioiden kanssa. Näiden 19 isolaatin kohdalla IC₅₀:n todettiin suurentuneen 4,3-kertaiseksi verrattuna lähtötilanteen isolaatteihin (6,2-kertaisesta 43-kertaiseksi verrattuna villiin HIV-tyyppiin).

Genotyypikorrelaatit, joiden fenotyypin herkkyys lopinaviirille on heikentynyt muiden proteaasimestäjien käytön kautta. Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta arvioitiin *in vitro* kaikkiaan 112 kliinisen isolaatin osalta. Isolaatit olivat peräisin potilailta, joilla yhden tai useamman proteaasimestäjän käyttö oli tuloksetonta. Tässä kartoituksessa seuraaviin HIV-proteaasin mutaatioihin liittyi heikentynyt herkkyys lopinaviirille *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviirin EC₅₀:n mediaani sellaisia isolaatteja vastaan, joissa oli 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 ja 8 - 10 mutaatiota yllämainituissa aminohappokohdissa oli vastaavasti 0,8, 2,7, 13,5 ja 44,0 kertaa suurempi kuin viljelellä HIV-muotoja vastaan mitattu EC₅₀.

Kaikissa 16 viruksessa, joiden herkkyuden muutos oli > 20-kertainen, oli mutaatiot kohdissa 10, 54, 63 sekä 82 ja/tai 84. Lisäksi niiden mediaani oli 3 aminohappomutaatiota kohdissa 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Edellä kuvattujen mutaatioiden lisäksi mutaatioita V32I ja I47A on todettu lopinaviiriherkkydeltään alentuneissa virusisolaateissa, jotka ovat peräisin aiempaa proteaasimestäjähoitoa saaneilta potilailta, joiden virusmäärä nousi (rebound) lopinaviiri/ritonaviri-hoidon aikana. Myös mutaatioita I47A ja L76V on todettu lopinaviiriherkkydeltään alentuneissa rebound virusisolaateissa lopinaviiri/ritonavirihoitoa saaneilla potilailla.

Eri mutaatioiden tai mutaatioprofiilien merkitystä koskevat johtopäätökset muuttuvat, kun aiheesta saadaan lisää tietoa. On suositeltavaa, että resistenssitutkimustulosten analyysissä käytetään aina ajantasaista tulkintajärjestelmää.

Lopinaviirin/ritonaviriin antiviraalinen vaikutus potilailla aiemman epäonnistuneen

proteaasimestäjähoiton jälkeen: Lopinaviiriherkkyuden heikkenemisen kliinistä merkitystä *in vitro* on tutkittu arvioimalla virologista vastetta lopinaviiri/ritonavirihoitolle viruksen lähtötason genotyyppiin ja fenotyyppiin nähden 56 potilaalla, joilla aiempi monta proteaasimestäjää käsittävä hoito ei ole tuottanut tulosta. Lopinaviirin EC₅₀ näitä 56 virusisolaattia vastaan oli lähtötasoon nähden 0,6–96 kertaa suurempi kuin villillä HIV-muotoa vastaan. Potilaiden saatua 48 viikon ajan hoitona lopinaviiria/ritonaviriä, efavirentsiä ja nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaensyymien estäjiä, plasman HIV:n RNA-kopioita oli ≤400/ml seuraavasti: 93 %:lla (25/27), 73 %:lla (11/15) ja 25 %:lla (2/8) potilaista, joiden lopinaviiriherkkyuden heikkeneminen lähtötasosta oli vastaavasti < 10-kertainen, 10–40-kertainen ja > 40-kertainen. Lisäksi virologinen vaste todettiin 91 %:lla (21/23), 71 %:lla (15/21) ja 33 %:lla (2/6) potilaista, joilla oli 0–5, 6–7 ja 8–10 mutaatiota edellä mainituista HIV-proteaasin mutaatioista, joihin liittyy heikentynyt lopinaviiriherkkyys *in vitro*. Koska nämä potilaat eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiria/ritonaviriä eivätkä efavirentsiä, osa vasteesta voi johtua efavirentsin antiviraalisesta vaikutuksesta etenkin potilailla, joilla on lopinaviirille erittäin resistentti virus. Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää, joka ei saanut lopinaviiria/ritonaviriä.

Ristiresistenssi: Muiden proteaasimestäjien teho isolaatteihin, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui lopinaviiri/ritonavirihoiton aikana potilailla, jotka olivat aiemmin käyttäneet proteaasimestäjiä: Ristiresistenssiä muille proteaasimestäjille analysoitiin tutkimalla aiemmin proteaasimestäjiä käyttäneiltä potilailta saatuja 18 rebound-isolaattia, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui kolmessa lopinaviirilla/ritonaviriilla tehdyssä faasin II ja yhdessä faasin III tutkimuksessa. IC₅₀-arvon mediaani lopinaviirille näissä 18 isolaatissa oli lähtötilanteessa 6,9-kertainen ja rebound-hetkellä 63-kertainen verrattuna villin HIV-tyypin IC₅₀-arvoon. Yleisesti ottaen rebound-isolaatit säilyivät merkittävästi ristiresistentteinä indinaviirille, sakinaviirille ja atansanaviirille (jos ristiresistenssiä oli ollut jo lähtötilanteessa) tai niihin kehittyi tällainen ristiresistenssi rebound-ajankohtaan mennessä. Amprenaviirin aktiivisuuden todettiin heikentyneen hieman; sen IC₅₀-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 3,7-kertainen, mutta rebound-isolaattien kohdalla 8-kertainen. Isolaattien herkkyys tipranaviirille säilyi: IC₅₀-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 1,9-kertainen verrattuna villiin HIV-tyyppiin ja rebound-hetkellä 1,8-kertainen. Lisätietoa tipranaviirin käytöstä lopinaviirille resistentin HIV-1-infektion hoidossa (mm. vastetta ennustavista genotyyppitekijöistä), ks. Aptivuksen valmisteyhteenveto.

Kliinisten tutkimusten tulokset

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksia (muihin antiretrovirusaineisiin yhdistettynä) biologisiin markkereihin (plasman HIV RNA -pitoisuus ja CD4+-T-solut) on tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin 48–360 viikon ajan.

Aikuiset

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa

Tutkimus M98-863 oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 653 potilasta, jotka eivät olleet saaneet antiretrovirushoitoa ja jossa verrattiin lopinaviiria/ritonaviiria (400/100 mg kahdesti päivässä) nelfinaviiriin (750 mg kolme kertaa päivässä), kun molempia käytettiin yhdessä stavudiniinin ja lamivudiinin kanssa. CD4+-T-solujen määrä lähtötilanteessa oli keskimäärin 259 solua/mm³ vaihteluväli: 2–949 solua/mm³ ja plasman HIV-1-RNA-arvo lähtötilanteessa keskimäärin 4,9 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli: 2,6–6,8 log₁₀ kopiota/ml).

Taulukko 1

| Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-863 | | |
|---|--|-------------------------------|
| | Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 326) | Nelfinaviiri (N = 327) |
| HIV-RNA < 400 kopiota/ml* | 75 % | 63 % |
| HIV-RNA < 50 kopiota/ml*† | 67 % | 52 % |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm ³) | 207 | 195 |

* hoitoaikomusanalyysi, jossa tietojen puuttuminen on laskettu hoidon virologiseksi epäonnistumiseksi

† p < 0,001

Potilaita, joiden HIV-RNA-arvo oli hoitoviikkojen 24 ja 96 välillä yli 400 kopiota/ml, oli nelfinaviiriryhmässä 113 ja lopinaviiri-/ritonaviiriryhmässä 74. Resistenssitutkimuksia varten pystyttiin monistamaan 96:n nelfinaviiriryhmän potilaan ja 51:n lopinaviiri-/ritonaviiriryhmän potilaan virusisolaatit. Nelfinaviiriresistenssiä (määritelmä: proteaasissa mutaatio D30N tai L90M) todettiin 41 potilaalla 96:sta (43 %). Lopinaviiriresistenssiä (määritelmä: proteaasissa jokin primaarinen tai aktiivisen kohdan mutaatio, ks. edellä) todettiin 0 potilaalla 51:stä (0 %). Lopinaviiriresistenssin puuttuminen vahvistettiin fenotyypianalyysillä.

Tutkimus M05-730 oli avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa kerran vuorokaudessa 800/200 mg:n annoksena käytettävän lopinaviirin/ritonaviirin, tenofoviirisoproksii lifumaraatin ja emtricitabiinin yhdistelmää verrattiin kahdesti vuorokaudessa 400/100 mg:n annoksena käytettävän lopinaviirin/ritonaviirin, tenofoviirisoproksii lifumaraatin ja emtricitabiinin yhdistelmään 664 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aiempia antiretroviraalisia hoitoja. Lopinaviirin/ritonaviiri ja tenofoviirin farmakokineettisen yhteisvaikutuksen (ks. kohta 4.5) vuoksi tämän tutkimuksen tuloksia ei ehkä voi täysin yleistää koskemaan muita lopinaviirin/ritonaviirin kanssa käytettäviä lääkeyhdistelmiä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan lopinaviiria/ritonaviiria joko 800/200 mg kerran vuorokaudessa (n = 333) tai 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 331). Ryhmien sisäinen jatkostratifiointi (tabletit tai pehmeät kapselit) tehtiin suhteessa 1:1. Potilaat saivat joko tabletteja tai pehmeitä kapseleita 8 viikon ajan, minkä jälkeen kaikki potilaat siirtyivät käyttämään tabletteja kerran tai kahdesti vuorokaudessa tutkimuksen loppuun asti.

Potilaat saivat emtricitabiinia 200 mg kerran vuorokaudessa ja tenofoviirisoproksii lifumaraattia 300 mg kerran vuorokaudessa (vastaten 245 mg tenofoviirisoproksiiä). Tutkimussuunnitelman mukaan kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun yhdenveroisuus kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun nähdessä katsottiin osoitetuksi, mikäli hoitovasteprosenteissa todetun eron (kerran vuorokaudessa miinus kahdesti vuorokaudessa) 95 % luottamusvälin [lv] alaraja ei ole

enemmän kuin miinus 12 % viikolla 48. Tutkimukseen rekrytoitujen potilaiden keski-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli 19–71 v). Heistä 75 % oli valkoihaisia ja 78 % miehiä. Lähtötilanteessa potilaiden CD4+-T-soluarvo oli keskimäärin 216 solua/mm³ (vaihteluväli 20–775 solua/mm³) ja plasman HIV-1 RNA-arvo keskimäärin 5,0 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,7–7,0 log₁₀ kopiota/ml).

Taulukko 2

| Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 ja viikolla 96 | | | | | | |
|---|---------------------|---------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| | Viikko 48 | | | Viikko 96 | | |
| | 1x vrk | 2x vrk | Ero [95 % lv] | 1x vrk | 2x vrk | Ero [95 % lv] |
| NC= hoidon epäonnistuminen | 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] |
| Havainnot | 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] |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm ³) | 186 | 198 | | 238 | 254 | |

Viikkoon 96 mennessä saatavilla oli genotyyppitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 25:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 26:lta lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä yhdelläkään potilaalla ei todettu lopinaviiriresistenssiä. Lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä todettiin tutkimuksen aikana kehittynyt lopinaviiriresistenssi yhdellä potilaalla, jolla oli lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasimestäjille.

Pitkäaikainen virologinen vaste lopinaviirille/ritonaviirille (yhdistettynä käänteiskopioijaentsyymin estäjälääkkeisiin) on todettu myös pienessä faasin II tutkimuksessa (M97-720) 360 viikon hoidon aikana. 100 potilasta hoidettiin alun perin lopinaviirilla/ritonaviirilla tutkimuksessa (jossa 51 potilasta sai 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa ja 49 potilasta sai joko 200/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai 400/200 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Kaikki potilaat siirtyivät avoimeen lopinaviiri/ritonaviiri-tutkimukseen annoksella 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa viikkojen 48 ja 72 välillä. Tutkimuksen keskeytti 39 potilasta (39 %). 16 heistä (16 %) keskeytti hoidon haittatapahtumien vuoksi, ja yksi haittatapahtuma oli yhteydessä potilaan kuolemaan. 61 potilasta vei tutkimuksen loppuun (35 potilasta saivat suositellun 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa annoksen koko tutkimuksen ajan).

Taulukko 3

| Tulokset viikolla 360: tutkimus M97-720 | |
|--|--|
| | Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 100) |
| HIV-RNA < 400 kopiota/ml | 61 % |
| HIV-RNA < 50 kopiota/ml | 59 % |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm ³) | 501 |

360 hoitoviikkoa kestäneessä tutkimuksessa 28 potilaan HIV-RNA-määrä oli vahvistetusti yli 400 kopiota/ml. Näistä 19 potilaan virusisolaatit pystyttiin genotyyppittämään. Tyypityksessä ei havaittu primaarisia eikä aktiivisen kohdan proteaasimutaatioita (aminohapot kohdissa 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90), eikä fenotyypeissä havaittu resistenssiä proteaasimestäjille.

Aiemmin antiretrovirushoitoa saaneet potilaat

M06-802 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa verrattiin lopinaviiri/ritonaviiri-tablettien kerran päivässä ja kahdesti päivässä toteutetun annostelun turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista aktiivisuutta. Tutkimukseen osallistui 599 potilasta, joilla oli havaittavia virusmääriä meneillään olleen hoidon aikana. Potilaita ei ollut aikaisemmin hoidettu lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan lopinaviiri/ritonaviiri-tabletteja joko 800/200 mg kerran päivässä (n = 300) tai 400/100 mg kaksi kertaa päivässä (n = 299). Potilailla oli käytössään vähintään kaksi tutkijan valitsemaa nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijan estäjää. Tutkimukseen osallistunutta potilasjoukkoa oli hoidettu jonkin verran proteaasineistäjillä, yli puolet potilaista ei ollut koskaan aikaisemmin saanut proteaasineistäjää ja noin 80 % :lla potilaista oli viruskanta, jossa oli alle kolme proteaasineistäjiin liittyvää mutaatiota. Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli 21–73 vuotta), 51 % potilaista oli valkoihoisia ja 66 % potilaista oli miehiä. Lähtötason CD4+-T-solumäärän keskiarvo oli 254 solua/mm³ (vaihteluväli 4–952 solua/mm³) ja plasman lähtötason HIV-1 RNA:n keskiarvo oli 4,3 log₁₀ kopiota/ml (vaihteluväli 1,7–6,6 log₁₀ kopiota/ml). Noin 85 % :lla potilaista virusmäärä oli alle 100 000 kopiota/ml.

Taulukko 4

| Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 (tutkimus 802) | | | |
|---|----------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| | Annostelu kerran päivässä | Annostelu 2 kertaa päivässä | Ero [95 % lv] |
| NC = hoidon epäonnistuminen | 171/300 (57 %) | 161/299 (53,8 %) | 3,2 % [-4,8 %, 11,1 %] |
| Havainnot | 171/225 (76,0 %) | 161/223 (72,2 %) | 3,8 % [-4,3 %, 11,9 %] |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm ³) | 135 | 122 | |

Viikkoon 48 mennessä saatavilla oli genotyyppitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 75:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 75:ltä lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Uusia primaarisia proteaasineistäjämutaatioita (kodonit 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) todettiin lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 6 potilaalla 75:stä (8 %) ja lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 12 potilaalla 77:stä (16 %).

Käyttö lapsilla

M98-940 oli avoin lopinaviirin/ritonaviirin liuosmuotoa koskeva tutkimus, joka käsittää 100 aiemmin antiretroviraaleilla hoitamattomia (44 %) ja antiretrovirushoitoa saanutta (56 %) lapsipotilasta. Kukaan potilaista ei ollut saanut NNRTI:ta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 230 mg lopinaviiria/57,5 mg ritonaviiria/m² tai 300 mg lopinaviiria/75 mg ritonaviiria/m². Aiemmin hoitamattomat potilaat saivat myös nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä. Aiemmin hoidetut potilaat saivat nevirapiinia sekä enimmillään kahta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää. Näiden kahden annostason turvallisuutta, tehokkuutta ja farmakokineettistä profiilia arvioitiin kolmen hoitoviikon jälkeen kullakin potilaalla. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat annostasolla 300/75 mg/m². Potilaiden keski-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 6 kuukautta – 12 vuotta) ja 14 potilasta oli alle 2-vuotiaita ja 6 potilasta oli vuoden vanhoja tai nuorempia. Lähtötason CD4+-T-soluarvon keskiarvo oli 838 solua/mm³ ja plasman HIV-1 RNA:n 4,7 log₁₀ kopiota/ml.

Taulukko 5

| Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-940 | | |
|---|---|--|
| | Ei aiempaa antiretroviraalista hoitoa (N = 44) | Aiempiä antiretroviraalisia hoitoja (N = 56) |
| HIV-RNA < 400 kopiota/ml | 84 % | 75 % |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm ³) | 404 | 284 |

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa verrattiin 100 mg/25 mg lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa toteutetun annostelun farmakokineettistä profiilia, tehoa ja turvallisuutta. Annostus perustui painoon, ja hoito oli osa antiretroviraalista yhdistelmähoitoa HIV-tartunnan saaneilla lapsilla, joilla oli saavutettu virologinen vaste (n = 173). Lapset soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat iältään < 18 vuotta, painoivat ≥ 15 kg, saivat lopinaviiria/ritonaviiria sisältävää antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, HIV-1-RNA-arvo oli ollut < 50 kopiota/ml vähintään 24 viikon ajan ja jos he pystyivät nielemään tabletteja. 100 mg/25 mg lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kahdesti vuorokaudessa annostelun teho ja turvallisuus pediatriassa potilailla (n = 87) olivat viikon 48 kohdalla yhdenmukaiset aiempien aikuisilla ja pediatriassa potilailla toteutettujen tutkimusten teho- ja turvallisuushavaintojen kanssa, jotka koskivat lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä kahdesti vuorokaudessa. 48 viikkoa kestävä seurannan aikana virusmäärä nousi vahvistetusti uudelleen (> 50 kopiota/ml) useammin niillä pediatriassa potilailla, jotka saivat lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja kerran vuorokaudessa (12 %) verrattuna kahdesti vuorokaudessa tabletteja saaneisiin potilaisiin (8 %, p=0,19). Tämä johtui pitkälti huonommasta hoitoon sitoutumisesta tabletteja kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä. Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua puoltavia tehotietoja vahvistaa farmakokineettisten parametrien ero, joka puoltaa merkittävästi annostelua kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

5.2 Farmakokineetiikka

Yhtä aikaa ritonaviirin kanssa annetun lopinaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ja HIV-tartunnan saaneilla potilailla; tuntuja eroja näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu. Lopinaviiri metaboloituu käytännössä täysin CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta. Ritonaviiri estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa lopinaviirin pitoisuutta plasmassa. Eri tutkimuksissa lopinaviirin/ritonaviirin annostasolla 400/100 mg kahdesti päivässä saavutetaan keskimääräinen plasman vakaan tilan lopinaviiripitoisuus, joka on 15–20-kertainen ritonaviiriin nähden HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa ovat alle 7 % verrattuna ritonaviiriannokseen 600 mg kahdesti päivässä. Lopinaviirin antiviraalinen EC₅₀ *in vitro* on noin 10-kertaa alhaisempi ritonaviiriin verrattuna. Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus perustuu siis lopinaviiriin.

Imeytyminen: Annettaessa lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400/100 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan ilman ruokailurajoitusta lopinaviirin \pm SD plasmapitoisuuskeskiarvo (C_{max}) oli 12,3 \pm 5,4 mikrog/ml, ja se saavutettiin noin 4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen vakaan tilan pienin pitoisuus ennen aamuannosta oli 8,1 \pm 5,7 mikrog/ml. Lopinaviirin AUC oli 12 tunnin annosvälillä keskimäärin 113,2 \pm 60,5 mikrog·h/ml. Ritonaviirin kanssa samassa valmisteessa olevan lopinaviirin absoluuttista hyötyosuutta ihmisellä ei ole vahvistettu.

Ruokailun vaikutus oraaliseen imeytymiseen: Lopinaviiri/ritonaviiri-tablettien (400/100 mg) kerta-annoksen antamiseen aterian jälkeen (runsaasti rasvaa, 872 kcal, joista 56 % rasvasta) ei liittynyt merkitseviä C_{max}- ja AUC-arvon muutoksia verrattuna tilanteeseen, jossa lääke annettiin paaston jälkeen. Siksi lopinaviiri/ritonaviiri-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Lopinaviiri/ritonaviiri-tableteilla todettu farmakokineettinen vaihtelu on kaikissa ruokailuolosuhteissa pienempää kuin pehmeillä lopinaviiri/ritonaviiri-kapseleilla.

Jakautuminen: Vakaassa tilassa lopinaviiri sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98–99 %:sesti. Lopinaviiri sitoutuu sekä alfa-1 happamaan glykoproteiiniin (AAG) että albumiiniin, mutta sen hakuisuus AAG:hen on suurempi. Vakaassa tilassa lopinaviirin sitoutuminen proteiiniin pysyy vakiona mittausalueella, joka saavutetaan antamalla 400/100 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti päivässä, ja se on samankaltainen terveillä ja HIV-positiivisilla potilailla.

Biotransformaatio: Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että lopinaviirin metabolia on ensisijaisesti oksidatiivista. Lopinaviiri metaboloituu laajalti maksan sytokromi-P450-järjestelmän kautta, lähes yksinomaan CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta. Ritonaviiri on potentti CYP3A:n estäjä, joka estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa siten plasman lopinaviiripitoisuutta. Ihmisellä ¹⁴C-lopinaviiria käyttäen tehty tutkimus osoitti, että 89 % lopinaviirin/ritonaviirin kerta-annoksen 400/100 mg jälkeen mitatusta plasman radioaktiivisuudesta oli peräisin kanta-aineesta. Vähintään 13 lopinaviirin oksidatiivista metaboliittia on tunnistettu ihmisellä. Antiviraalisesti vaikuttavat päämetaboliitit ovat 4-okso- ja 4-hydroksimetaboliitin muodostama epimeerinen pari, mutta ne muodostavat vain vähäisen osan plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ritonaviirin on osoitettu indusoivan metabolisia entsyymejä ja siten omaa metaboliaansa ja todennäköisesti lopinaviirin aineenvaihduntaa. Ennen annosta mitattavat lopinaviiripitoisuudet pienenevät ajan myötä annon jatkuessa ja vakiintuvat noin 10 päivän – 2 viikon kuluttua.

Eliminaatio

400/100 mg ¹⁴C-lopinaviiri/ritonaviiriannoksen jälkeen noin 10,4 ± 2,3 % annetusta ¹⁴C-lopinaviiriannoksesta erittyy virtsaan ja 82,6 ± 2,5 % ulosteeseen. Muuttumattoman lopinaviirin osuus oli noin 2,2 % annetusta annoksesta virtsassa ja 19,8 % ulosteessa. Toistuvassa annostelussa alle 3 % lopinaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Lopinaviirin tehokas (ylin - alin) puoliintumisaika 12 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 5–6 tuntia, ja lopinaviirin ilmeinen oraalinen puhdistuma (CL/F) on 6–7 l/h.

Kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu: kerran vuorokaudessa otetun lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempia antiretroviraalisia hoitoja. Lopinaviiria/ritonaviiria (annoksena 800/200 mg) annettiin yhdessä emtricitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa. Kaikki lääkkeet otettiin kerran vuorokaudessa. Kun lopinaviiria/ritonaviiria annettiin toistuvasti 800/200 mg annoksina kerran vuorokaudessa ja ilman ateriarajoituksia 2 viikon ajan (n = 16), lopinaviirin huippupitoisuus (C_{max}-keskiarvo ± keskihajonta) oli 14,8 ± 3,5 µg/ml noin 6 tuntia lääkkeenannon jälkeen. Vakaan tilan keskimääräinen minimipitoisuus ennen aamuannosta oli 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinaviirin AUC-arvo 24 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 206,5 ± 89,7 µg·h/ml.

Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun verrattuna kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu pienentää C_{min}/C_{alin}-arvoja 50 %.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat:

Alle 2-vuotiaista lapsista farmakokineettistä tietoa on rajoitetusti. Lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuoksen farmakokinetiikkaa annoksella 300/75 mg/m² kahdesti päivässä ja 230/57,5 mg/m² kahdesti päivässä on tutkittu kaikkiaan 53 lapsipotilaalla, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen. Keskimäärin lopinaviirin vakaan tilan AUC oli 72,6 ± 31,1 mikrog·h/ml, C_{max} 8,2 ± 2,9 mikrog/ml ja C_{min} 3,4 ± 2,1 mikrog/ml sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuosta 230/57,5 mg/m² kahdesti päivässä ilman nevirapiinia (n = 12); vastaavat tulokset olivat 85,8 ± 36,9 mikrog·h/ml, 10,0 ± 3,3 mikrog/ml ja 3,6 ± 3,5 sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet 300/75 mg/m² kahdesti päivässä nevirapiinin kera (n = 12). Annostasolla 230/57,5 mg/m² kahdesti päivässä ilman nevirapiinia ja 300/75 mg/m² kahdesti päivässä nevirapiinin kanssa saavutettiin samanlaiset lopinaviirin pitoisuudet plasmassa kuin aikuispotilailla, jotka saivat 400/100 mg kahdesti päivässä ilman nevirapiinia.

Sukupuoli, rotu ja ikä:

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä. Ikään tai sukupuoleen liittyviä farmakokinetiikan eroja ei ole havaittu aikuispotilailla. Rodusta johtuvia farmakokinetiikan eroja ei ole havaittu.

Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen:

Avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 12 HIV-tartunnan saanutta raskaana olevaa naista, jotka olivat alle 20. raskausviikolla ja joilla oli käytössä kombinaatioantiretroviraalihoito, saivat aluksi lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg/100 mg (kaksi 200 mg/50 mg tablettia) kaksi kertaa päivässä raskausviikolle 30 saakka. Raskausviikolla 30 annosta nostettiin 500 mg/125 mg:aan (kaksi 200 mg/50 mg tablettia sekä yksi 100 mg/25 mg tabletti) kahdesti päivässä kunnes oli kulunut 2 viikkoa synnytyksestä. Lopinaviirin plasmakonsentraatiot mitattiin neljästi 12 tunnin ajalta toisella raskauskolmanneksella (raskausviikoilla 20–24), kolmannella raskauskolmanneksella annosnoston jälkeen (raskausviikolla 32) sekä 8 viikon kuluttua synnytyksestä. Annosnosto ei johtanut merkitsevään plasman lopinaviirikonsentraation nousuun.

Toisessa avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 19 HIV-tartunnan saaneelle raskaana olevalle naiselle annettiin lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg/100 mg kahdesti päivässä osana kombinaatioantiretroviraalilääkitystä ennen hedelmöitymistä ja raskauden aikana. Plasman kokonaislopinaviiripitoisuuden sekä vapaan pitoisuuden farmakokineettinen analyysi tehtiin verikokeiden avulla. Verikokeet otettiin ennen lääkettä sekä 12 tunnin ajanjaksolta toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella, syntymähetkellä sekä 4–6 viikkoa synnytyksen jälkeen (naisilta, jotka jatkoivat hoitoa synnytyksen jälkeen).

HIV-1-tartunnan saaneiden raskaana olevien naisten kahdesti päivässä annosteltujen lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg -tablettien farmakokineettiset tiedot on esitetty taulukossa 6 (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6

| Lopinaviirin keskimääräiset (%CV) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit HIV-tartunnan saaneilla raskaana olevilla naisilla | | | |
|--|--|---------------------------------------|---|
| Farmakokineettinen parametri | 2. raskauskolmannes n = 17* | 3. raskauskolmannes n = 23 | Synnytyksen jälkeen n = 17** |
| AUC ₀₋₁₂ µg·h/ml | 68,7 (20,6) | 61,3 (22,7) | 94,3 (30,3) |
| C _{max} | 7,9 (21,1) | 7,5 (18,7) | 9,8 (24,3) |
| C _{ennen annosta} µg/ml | 4,7 (25,2) | 4,3 (39,0) | 6,5 (40,4) |
| * n = 18 (C _{max}) | | | |
| ** n = 16 (C _{ennen annosta}) | | | |

Munuaisten vajaatoiminta:

Lopinaviiriin/ritonaviiriin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska lopinaviiriin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, kokonaispuhdistuman vähenemistä ei kuitenkaan ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Maksan vajaatoiminta:

Moniannostutkimuksessa lopinaviirilla/ritonaviirilla (400/100 mg kahdesti päivässä) verrattiin lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien HIV-potilaiden lopinaviiriin vakaan tilan farmakokineettisiä parametrejä sellaisiin HIV-potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Lopinaviiriin kokonaispitoisuuksissa havaittiin rajallista suurenemista (noin 30 %), mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvia annoksia käyttäen tehdyt toksisuustutkimukset jrsijöillä ja koirilla osoittivat tärkeimmiksi kohde-elimiksi maksan, munuaiset, kilpirauhasen, pernan ja veren punasolut. Maksamuutokset osoittivat solujen turpoamista ja fokaalista degeneraatiota. Näitä muutoksia aiheuttavat pitoisuudet olivat verrattavissa kliiniseen pitoisuuteen ihmisellä tai sitä vähäisempiä, mutta eläimillä käytetyt annokset olivat yli 6-kertaisia kliiniseen annossuositukseen nähden. Lievää munuaistubulusten degeneraatiota

todettiin hiirillä, joilla lopinaviiri/ritonaviiripitoisuus oli vähintään kaksinkertainen ihmisen pitoisuussuosituksen nähden; rotalla ja koiralla ei munuaisvaikutusta ilmennyt. Seerumin tyroksiinin aleneminen lisäsi TSH:n vapautumista, jolloin seurauksena oli follikkelisolujen hypertrofia rotan kilpirauhasessa. Muutokset korjaantuivat, kun vaikuttavan aineen käyttö lopetettiin, eikä niitä esiintynyt hiirellä eikä koiralla. Coombs-negatiivista anisosytoosia ja poikilosytoosia esiintyi rotalla mutta ei hiirellä eikä koiralla. Pernan laajentumaa ja histiosytoosia tavattiin rotalla mutta ei muilla lajeilla. Seerumin kolesteroli kohosi jyrksijöillä mutta ei koirilla, ja triglyseridit kohosivat vain hiirellä.

In vitro tutkimuksissa kloonatut ihmisen sydämen kaliumkanavat (HERG) salpoutuivat 30 % :sti lopinaviiri/ritonaviiripitoisuuden ollessa suurin tutkittu. Tämä lopinaviiripitoisuus on 7-kertainen verrattuna tyypilliseen kokonaispitoisuuteen plasmassa ja 15-kertainen verrattuna vapaan lopinaviirin huippupitoisuuteen plasmassa ihmisellä suurinta suositeltavaa hoitoannosta käytettäessä. Nämä lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät kuitenkaan viivästyttäneet repolarisaatiota Purkinjen säikeissä koiralla. Pienemmät lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät salvanneet kaliumkanavia (HERG) merkittävästi. Tutkittaessa jakaantumista kudoksiin rotalla käyttäen radioaktiivisesti merkittyä lopinaviiria ei todettu vaikuttavan aineen merkittävää kertymistä sydämeen; sydämeistä 72 tunnin aikana mitattu AUC-arvo oli noin 50% plasmasta mitatusta AUC-arvosta. Tämän perusteella voidaan olettaa, etteivät lopinaviiripitoisuudet sydämessä ole merkittävästi suurempia kuin plasmassa.

Koirilla on EKG-rekisteröinnissä havaittu U-aaltoja PR-välin pitenemisen ja bradykardian yhteydessä. Näiden vaikutusten uskotaan johtuvan elektrolyytitasapainon häiriöstä. Näiden prekliinisten tietojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämän lääkkeen mahdollisia sydänvaikutuksia ihmisellä ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Rotilla tavattiin embryofetotoksisuutta (tiineyden keskeytyminen, sikiöiden elinkyvyn heikkeneminen, sikiöiden huono painonkehitys, luustomuutosten lisääntyminen) ja postnataalista kehitystoksisuutta (poikasten eloonjääneisyyden väheneminen) emolle toksisilla annostuksilla. Systemaattinen altistus lopinaviirille/ritonaviirille emolle toksisilla ja kehitystoksisilla annostuksilla oli vähäisempi kuin aiottu terapeuttinen altistus ihmisellä.

Pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset lopinaviirilla/ritonaviirilla hiirillä osoittivat ei-perimämyrkyllisen, mitogeenisen induktion maksatumoreissa, millä yleisesti katsotaan olevan vähän merkitystä ihmisen riskin kannalta. Rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisia vaikutuksia. Lopinaviiri/ritonaviiri ei osoittautunut mutageeniseksi tai klastogeeniseksi useissa in vitro ja in vivo tutkimuksissa, joihin kuuluivat Amesin bakteerin käänteismutaatiotesti, hiiren lymfomatesti, hiiren mikrotumatesti ja ihmisen lymfosyyttien kromosomiberraatiotesti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin sisältö:

Kopovidoni
Sorbitaanilauraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (polyetyleeniglykoli 400)
Hydroksipropyyliseelluloosa (E463)
Talkki (E553b)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Makrogoli (polyetyleeniglykoli 3350)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Polysorbaatti 80 (E433)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

HDPE-purkit ja PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoiset HDPE-purkit, joissa on 2 g silikageeliä kuivatusaineena ja jotka on suljettu valkoisella propyleenikierrekorkilla. Yhdessä purkissa on 120 tablettia.

Saatavilla on kaksi pakkauskokoa:

- yksi 120 tabletin purkki
- kolme 120 tabletin purkkia (360 tablettia)

Läpipainopakkaukset

Kolme pakkauskokoa on saatavilla:

- PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, jossa on 60 kalvopäällysteistä tablettia.
- PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, jossa on 120 kalvopäällysteistä tablettia.
- PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, jossa on 40 kalvopäällysteistä tablettia. Yhdessä pakkauksessa on kolme pahvikotelo (120 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

MTnr: 34364

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.03.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14.04.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.01.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir tillsammans med 50 mg ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter är gula, ovala, bikonvexa filmdragerade tabletter (längd: 19,0 mm, bredd: 10,2 mm), präglade med "H" på den ena sidan och "L3" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lopinavir/Ritonavir Accord är indicerat för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn över 2 år i kombination med andra antiretrovirala medel.

Valet av Lopinavir/Ritonavir Accord för att behandla proteashämmareförfarna hiv-1-infekterade patienter bör baseras på individuell testning av virusresistens samt resultat från patientens tidigare behandlingar (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Lopinavir/Ritonavir Accord bör förskrivas av läkare med vana av behandling av hiv - infektioner.

Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

Dosering

Vuxna och ungdomar: Den rekommenderade standarddoseringen av Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter är 400/100 mg (två 200/50 mg) tabletter två gånger dagligen som tas med eller utan mat. Hos vuxna patienter, i de fall då dosering en gång dagligen anses nödvändigt för omhändertagandet av patienten, kan Lopinavir/Ritonavir Accord ges som 800/200 mg (fyra 200/50 mg tabletter) en gång dagligen med eller utan mat. Användningen av dosering en gång dagligen ska begränsas till de vuxna patienter som endast har mycket få proteashämmare (PI)- associerade mutationer (dvs färre än 3 PI-mutationer i linje med kliniska studieresultat, se avsnitt 5.1 för fullständig beskrivning av populationen) och ska överväga risken för lägre ihållande virussuppression (se avsnitt 5.1) och en högre risk för diarré (se avsnitt 4.8) jämfört med den rekommenderade doseringen 2 gånger dagligen. En oral lösning finns tillgänglig för patienter som har svårigheter att svälja.

Pediatrik population (från 2 år och uppåt):

Vuxendosering av Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter (400/100 mg två gånger dagligen) kan användas för barn som väger 40 kg eller mer eller med en kroppsytta* större än 1,4 m². Tabletter med styrkan 200/50 mg är inte lämpliga för barn som väger mindre än 40 kg eller med en kroppsytta* mellan 0,5 och 1,4 m². Baserat på tillgänglig data bör Lopinavir/Ritonavir Accord en gång dagligen inte ges till pediatrika patienter (se avsnitt 5.1).

* Kroppsytan kan beräknas med följande ekvation

$$\text{Kroppsytta (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}) / 3600}$$

Barn under två år: Säkerhet och effekt för Lopinavir/Ritonavir Accord för barn under 2 år har inte fastställts. Tillgänglig data finns i avsnitt 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Samtidig administrering: Efavirenz eller nevirapin

Följande tabell innehåller riktlinjer för dosering av Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter i kombination med efavirenz eller nevirapin. Doseringen är baserad på kroppsytta hos barn.

| Pediatrik doseringsguide vid samtidig administrering med efavirenz eller nevirapin | |
|---|--|
| Kroppsytta (m ²) | Rekommenderad lopinavir/ritonavir dosering (mg) två gånger dagligen. |
| ≥ 0,5 till < 0,8 | 200/50 mg |
| ≥ 0,8 till < 1,2 | 300/75 mg* |
| ≥ 1,2 till < 1,4 | 400/100 mg |
| ≥ 1,4 | 500/125 mg* |

Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter får inte tuggas, brytas eller krossas.

*Denna dos kan inte uppnås med denna produkt eftersom användningen av styrkan 100/25 mg är nödvändig. Tillgänglighet av lopinavir/ritonavir 100/25 mg från andra märken bör kontrolleras.

Nedsatt leverfunktion: Hos hiv-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens, har en ökning med ca 30% i lopinavir-exponering setts men förväntas inte vara av klinisk relevans. (se avsnitt 5.2). Inga data finns tillgängliga hos patienter med svår leverinsufficiens. Lopinavir/Ritonavir Accord ska inte ges till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion: Eftersom njurclearance av lopinavir och ritonavir är försumbar, förväntas inte förhöjda plasmakoncentrationer hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom lopinavir och ritonavir är starkt proteinbundna, är det osannolikt att de kan elimineras i signifikant utsträckning genom hemodialys eller peritonealdialys.

Graviditet och postpartum

- Inga dosjusteringar krävs för lopinavir/ritonavir under graviditet och postpartum.
- Administrering av lopinavir/ritonavir en gång dagligen rekommenderas inte till gravida kvinnor p.g.a. avsaknad av farmakokinetisk och klinisk data.

Administreringssätt

Lopinavir/Ritonavir Accord administreras oralt och ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas. Lopinavir/Ritonavir Accord tabletter kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig leverinsufficiens.

Lopinavir/Ritonavir Accord innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A. Lopinavir/Ritonavir Accord får inte administreras tillsammans med läkemedel vars clearance i hög grad är beroende av CYP3A och för vilka ökade plasmakoncentrationer associeras med allvarliga och/eller livshotande händelser. Till dessa läkemedel hör:

| Läkemedelsgrupp | Läkemedel inom gruppen | Förklaring |
|---|------------------------|---|
| Läkemedel för vilka nivåerna ökade då de gavs samtidigt | | |
| Alfa 1-adrenoreceptor | Alfuzosin | Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin som kan leda till svår hypotension. Administrering tillsammans med alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5). |
| Kärlvidgande läkemedel | Ranolazin | Ökade plasmakoncentrationer av ranolazin, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5). |
| Antiarytmika | Amiodaron, dronedaron | Ökade plasmakoncentrationer av amiodaron och dronedaron. Risken för arytmier eller andra allvarliga biverkningar ökar därmed (se avsnitt 4.5). |
| Antibiotika | Fusidinsyra | Ökade plasmakoncentrationer av fusidinsyra. Samtidig administrering med fusidinsyra är kontraindicerad vid dermatologiska infektioner (se avsnitt 4.5). |
| Cancerläkemedel | Neratinib | Ökade plasmakoncentrationer av neratinib vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5). |
| | Venetoklax | Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.5). |
| Giktmedel | Kolkicin | Ökade plasmakoncentrationer av kolkicin. Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5). |
| Antihistaminer | Astemizol, terfenadin | Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Risken för allvarliga arytmier ökar därmed (se avsnitt 4.5). |
| Antipsykotika/ Neuroleptika | Lurazidone | Ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5). |
| | Pimozid | Ökade plasmakoncentrationer av pimozid. Risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av detta läkemedel ökar därmed (se avsnitt 4.5). |
| | Quetiapin | Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin som |

| | | |
|---|---|---|
| | | kan leda till koma. Administrering tillsammans med quetiapin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5). |
| Ergotalkaloider | Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin | Ökade plasmakoncentrationer av ergotaminderivat som orsakar akut ergot-toxicitet, inkluderande vasospasm och Ischemi (se avsnitt 4.5). |
| Medel som påverkar gastrointestinal motilitet | Cisaprid | Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Risken för allvarliga arrytmier ökar därmed med detta läkemedel (se avsnitt 4.5). |
| Direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C-virus | Elbasvir/grazoprevir | Ökad risk för alanintransaminas (ALAT) höjning (se avsnitt 4.5). |
| | Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir med eller utan dasabuvir | Ökade plasmakoncentrationer av paritaprevir och därmed ökad risk för alanintransaminas (ALAT) höjning (se avsnitt 4.5). |
| Lipidmodifierande medel HMG Co-A-reduktashämmare | Lovastatin, simvastatin | Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; risken för myopati inkluderande rabdomyolys ökar därmed (se avsnitt 4.5). |
| Hämmare av mikrosomalt triglycerid transferprotein (MTTP) | Lomitapid | Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt 4.5). |
| Fosfodiesteras (PDE5) hämmare | Avanafil | Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt 4.4 och 4.5). |
| | Sildenafil | Kontraindicerat då det endast används för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökade plasmakoncentrationer av sildenafil. Risken för sildenafilassocierade biverkningar (som inkluderar hypotension och synkope) ökar därmed. Se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5 beträffande samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion. |
| | Vardenafil | Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt 4.4 och 4.5). |
| Sedativa/hypnotika | Oralt midazolam, triazolam | Ökade plasmakoncentrationer av oralt midazolam och triazolam. Risken för extrem sedering och andningsdepression med dessa läkemedel ökar därmed. Beträffande försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5 |
| Minskade läkemedelsnivåer av lopinavir/ritonavir | | |
| Växtbaserade läkemedel | Johannesört | Växtberedningar som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) på grund av risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter för lopinavir och ritonavir (se avsnitt 4.5). |

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med annan samtidig sjukdom

Nedsatt leverfunktion: Säkerheten och effekten av Lopinavir/Ritonavir Accord har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Lopinavir/Ritonavir Accord är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktions-nedsättning (se avsnitt 4.3). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga ett uppehåll i behandlingen eller om den ska avbrytas.

Förhöjda transaminaser med eller utan förhöjda bilirubinnivåer har rapporterats hos mono-infekterade hiv -1-patienter och hos individer behandlade med post-exponeringsprofylax så tidigt som 7 dagar efter behandlingsstart med lopinavir/ritonavir i kombination med andra antiretrovirala ämnen. Leverdysfunktionen var i vissa fall allvarlig.

Lämplig laboratorieundersökning ska göras före behandlingsstart med lopinavir/ritonavir och noggrann övervakning ska ske under behandling.

Nedsatt njurfunktion: Då renalt clearance av lopinavir och ritonavir är obetydligt förväntas plasmakoncentrationerna ej öka vid njurinsufficiens. Eftersom lopinavir och ritonavir i hög grad är proteinbundna, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt vid hemodialys eller peritoneal dialys.

Hemofili: Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, vilka behandlats med proteashämmare. Till vissa av dessa patienter gavs tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare. Alternativt återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts men verkningsmekanismen inte har klarlagts. Patienter med blödarsjuka ska därför göras uppmärksamma på möjligheten av en ökad blödningsbenägenhet.

Pankreatit

Pankreatit, inklusive utvecklad hypertriglyceridemi har rapporterats hos patienter som får Lopinavir/Ritonavir Accord. I de flesta av dessa fall hade patienterna tidigare känd pankreatit och/eller samtidig behandling med andra läkemedel associerade till pankreatit. En märkbar ökning av triglycerider är en riskfaktor för utveckling av pankreatit. Patienter med avancerad hiv-sjukdom löper risk att få ökade nivåer av triglycerider samt pankreatit.

Pankreatit bör övervägas vid kliniska symtom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (som till exempel förhöjda serumlipas eller –amylasvärden), vilket tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa symtom bör utvärderas och behandlingen med Lopinavir/Ritonavir Accord avbrytas om diagnosen pankreatit ställs (se avsnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärra symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och *Pneumocystis jiroveci pneumoniae*. Varje symtom på inflammation ska utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats förekomma i miljöer med immunrekonstitution; men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandlingen satts in.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Förlängning i PR-intervallet

Lopinavir/ritonavir har visats sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar i PR intervallet hos vissa friska, vuxna personer. Sällsynta rapporter av 2:a och 3:e gradens atrioventrikulärt block hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom och befintliga avvikelser i retledningssystemet eller hos patienter som får läkemedel som förlänger PR-intervallet (såsom verapamil eller atazanavir) har rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir. Lopinavir/Ritonavir Accord ska användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller 7 lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos

i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Läkemedelsinteraktioner

Lopinavir/Ritonavir Accord innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A. Lopinavir/Ritonavir Accord ökar sannolikt plasmakoncentrationen av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A. De ökade plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel kan förstärka eller förlänga deras terapeutiska och ogynnsamma effekter (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Starka CYP3A4-hämmare, så som proteashämmare, kan öka exponeringen av bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med lopinavir/ritonavir undvikas. Om nytan däremot överväger risken, måste samtidig administrering av bedakilin med lopinavir/ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.5 och bedakilins produktresumé).

Samtidig administrering av delamanid och en stark CYP3A-hämmare (såsom lopinavir/ritonavir) kan öka exponeringen för en delamanidmetabolit, vilket har associerats med QTc-förlängning. Om samtidig administrering av delamanid och lopinavir/ritonavir bedöms vara nödvändig, rekommenderas därför mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid (se avsnitt 4.5 och produktresumén för delamanid).

Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kolkicin och starka CYP3A-hämmare, såsom ritonavir. Samtidig administrering med kolkicin är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Lopinavir/Ritonavir Accord tillsammans med:

- tadalafil, indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertoni, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- riociguat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5)
- vorapaxar rekommenderas inte (se avsnitt 4.5)
- fusidinsyra vid osteo-artikulära infektioner rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- salmeterol rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- rivaroxaban rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kombinationen Lopinavir/Ritonavir Accord med atorvastatin rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin anses strikt nödvändig, ska den lägsta möjliga dosen av atorvastatin administreras med noggrann säkerhetsövervakning. Försiktighet måste också iaktas och en sänkning av dosen bör övervägas om Lopinavir/Ritonavir Accord används samtidigt med rosuvastatin. Om behandling med en HMG-CoA reduktashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

PDE5-hämmare: Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion till patienter som behandlas med Lopinavir/Ritonavir Accord måste ske med särskild försiktighet. Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord med dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan ge associerade biverkningar som hypotoni, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt 4.5). Användning av avanafil eller vardenafil tillsammans med lopinavir/ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Användning av sildenafil som behandling av pulmonell arteriell hypertoni tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Accord är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Särskild försiktighet måste iaktas när Lopinavir/Ritonavir Accord och läkemedel som man vet inducerar förlängning av QT-tiden, såsom klorfeniramin, kinidin, erytromycin och klaritromycin, förskrivs. Lopinavir/Ritonavir Accord kan öka koncentrationerna av de samtidigt administrerade läkemedlen och detta kan resultera i en ökning av hjärtbiverkningar som är associerade med dessa läkemedel. Hjärtbiverkningar har rapporterats med Lopinavir/Ritonavir Accord i prekliniska studier; därför kan effekter av Lopinavir/Ritonavir Accord på hjärtat ej uteslutas (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord tillsammans med rifampicin rekommenderas inte. Rifampicin i kombination med Lopinavir/Ritonavir Accord orsakar en kraftig minskning av lopinavirkoncentrationerna, vilket i sin tur kan minska den terapeutiska effekten av lopinavir signifikant. Adekvat exponering för lopinavir/ritonavir kan uppnås när en högre dosering av Lopinavir/Ritonavir Accord används, men detta associeras med större risk för lever- och gastrointestinaltoxicitet. Därför ska samtidigadministrering undvikas om den inte bedöms vara absolut nödvändig (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Accord och flutikazon eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4, såsom budesonid och triamcinolon rekommenderas inte, såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna av de kortikosteroida systemeffekterna, inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (se avsnitt 4.5).

Övrigt

Lopinavir/Ritonavir Accord botar inte en hiv-infektion eller aids. Personer som tar Lopinavir/Ritonavir Accord kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är associerade med hiv och aids.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lopinavir/Ritonavir Accord innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A *in vitro*. Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A kan medföra ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga dess terapeutiska och ogynnsamma effekter. Lopinavir/Ritonavir Accord hämmar inte CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.3).

Lopinavir/Ritonavir Accord har *in vivo* visats inducera sin egen metabolism och öka metabolismen av en del läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-enzym (inklusive CYP2C9 och CYP2C19) och genom glukuronidering. Detta kan leda till minskade plasmakoncentrationer och en potentiell minskning av effekten hos samtidigt administrerade läkemedel.

Läkemedel som är kontraindicerade speciellt på grund av förväntad grad av interaktion och risk för allvarliga biverkningar, anges i avsnitt 4.3.

Alla interaktionsstudier, då inget annat sägs, utfördes med Lopinavir/Ritonavir Accord kapslar, vilket ger uppskattningsvis 20 % lägre exponering av lopinavir än med 200/50 mg tablettarna.

Kända och teoretiska interaktioner med utvalda antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel finns listade i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan Lopinavir/Ritonavir Accord och samtidigt administrerade läkemedel finns listade i tabellen nedan (ökning visas som "↑", sänkning som "↓", ingen förändring som "↔", en gång dagligen som "QD", två gånger dagligen som "BID" och tre gånger dagligen som "TID").

Såvida inget annat nämns, har studier som beskrivs nedan utförts med den rekommenderade dosen av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg två gånger dagligen).

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|--|
| Antiretroviralt läkemedel | | |
| <i>Nukleosid/Nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTI)</i> | | |
| Stavudin, Lamivudin | Lopinavir: ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga. |
| Abakavir, Zidovudin | Abakavir, Zidovudin: Koncentrationer kan sänkas beroende på ökad glukoronidering p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Den kliniska signifikansen av sänkt abakavir och zidovudin koncentrationer är okänd. |
| Tenofovirdisoproxil-fumarat (DF), 300 mg QD (motsvarande 245 mg tenofovirdisoproxil) | Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga. Högre tenofovir-koncentrationer kan öka risken för tenofovirrelaterade biverkningar, inklusive njursjukdomar. |
| <i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTI)</i> | | |
| Efavirenz, 600 mg QD | Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42% | Dosering av Lopinavir/Ritonavir Accord ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då den ges samtidigt med efavirenz. Lopinavir/Ritonavir Accord ska inte administreras en gång dagligen i kombination med efavirenz. |
| Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID) | Lopinavir: ↔ (Jämfört med dosering 400/100 mg BID administrerat ensamt) | |
| Nevirapin, 200 mg BID | Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51% | Dosering av Lopinavir/Ritonavir Accord ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då den ges samtidigt med nevirapin. Lopinavir/Ritonavir Accord ska inte administreras en gång dagligen i kombination med nevirapin. |
| Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablett 400/100 mg BID) | Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga. |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|--|--|
| Rilpivirin (lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID) | Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hämmning av CYP3A) | Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Accord med rilpivirin ger en ökad plasmakoncentration av rilpivirin, men inga dosjusteringar är nödvändiga. |
| <i>Hiv CCR5-antagonister</i> | | |
| Maravirok | Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Beroende på CYP3A hämmning av lopinavir/ritonavir. | Dosen av maravirok ska sänkas till 150 mg två gånger dagligen under samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord 400/100 mg två gånger dagligen. |
| <i>Integrashämmare</i> | | |
| Raltegravir | Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔ | Ingen dosjustering är nödvändig. |
| <i>Samtidig administrering med andra hiv-proteashämmare (PI)</i> Enligt gällande behandlingsrekommendationer, är dubbel terapi med proteashämmare generellt sett inte rekommenderad. | | |
| Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID) | Fosamprenavir: Amprenavir koncentrationer minskar signifikant. | Samtidig administrering av högre doser av fosamprenavir (1400 mg BID) med lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) för proteashämmarefarna patienter resulterade i en högre frekvens av gastrointestinala biverkningar och höjningar i triglycerider med den kombinerade regimen utan ökning i virologisk effekt, då den jämfördes med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte. Lopinavir/Ritonavir Accord ska inte administreras en gång dagligen i kombination med amprenavir. |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|---|
| Indinavir, 600 mg BID | Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-faldig C _{max} : ↓ (jämfört med indinavir 800 mg TID ensamt) Lopinavir: ↔ (i förhållande till historisk jämförelse) | Den lämpliga doseringen för denna kombination gällande effekt och säkerhet har inte säkerställts. |
| Sakvinavir 1000 mg BID | Sakvinavir: ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga |
| Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID) | Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47% | Samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte. |
| <i>Magsyrereducerande medel</i> | | |
| Omeprazol (40 mg QD) | Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga. |
| Ranitidin (150 mg singel dos) | Ranitidin: ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga. |
| <i>Alfa 1-adrenoreceptorantagonist:</i> | | |
| Alfuzosin | Alfuzosin: På grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av alfuzosin öka. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och alfuzosin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) eftersom alfuzosinrelaterad toxicitet, inkluderande hypotension, kan öka. |
| <i>Analgetika</i> | | |
| Fentanyl | Fentanyl: Ökad risk för biverkningar (andningsdepression, sedering) beroende på en högre plasma koncentration pga CYP3A4 hämning av lopinavir/ritonavir. | Noggrann övervakning av biverkningar (andningsdepression men även sedering) rekommenderas då fentanyl ges samtidigt som Lopinavir/Ritonavir Accord. |
| <i>Kärlvidgande medel</i> | | |
| Ranolazin | På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av ranolazin öka. | Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). |
| <i>Antiarytmika</i> | | |
| Amiodaron, Dronedaron | Amiodaron, Dronedaron: Koncentrationerna kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och amiodaron eller dronedaron är kontraindicerat (se avsnitt 4.3) eftersom det kan finnas ökad risk för arrytmi eller andra allvarliga biverkningar. |
| Digoxin | Digoxin: | Vid samadministrering av |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|--|---|---|
| | Plasma koncentrationer kan öka beroende på P-glykoprotein hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. Den ökade digoxin nivån kan sjunka med tiden då P-gp-induktion utvecklas. | Lopinavir/Ritonavir Accord och digoxin rekommenderas försiktighet och, om möjligt, terapeutisk läkemedelsövervakning av digoxinkoncentrationerna. Särskild försiktighet ska iaktas då man skriver ut Lopinavir/Ritonavir Accord till patienter som tar digoxin eftersom den akut hämmande effekten av ritonavir på P-gp förväntas signifikant höja digoxinnivåerna. Insättning av digoxin hos patienter som redan står på Lopinavir/Ritonavir Accord förväntas resultera i lägre än förväntade höjningar av digoxinkoncentrationer. |
| Bepridil, systemiskt lidokain och kinidin | Bepridil, systemiskt lidokain och kinidin: Koncentrationer kan öka då de ges samtidigt med lopinavir/ritonavir. | Försiktighet ska iaktas och, om det är möjligt, terapeutisk läkemedelsövervakning av läkemedelskoncentrationerna. |
| <i>Antibiotika</i> | | |
| Klaritromycin | Klaritromycin: Måttlig ökning i klaritromycin AUC förväntas på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | För patienter med nedsatt njurfunktion (CrCL <30 ml/min) ska en dosreducering av klaritromycin övervägas (se avsnitt 4.4). Försiktighet ska utövas då klaritromycin ges tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Accord till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. |
| <i>Cancerläkemedel och kinashämmare</i> | | |
| Abemaciclib | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir. | Samtidig administrering av abemaciclib och Lopinavir/Ritonavir Accord bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciclib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med abemaciclib ska bevakas. |
| Apalutamid | Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av lopinavir/ritonavir. | Minskad exponering av Lopinavir/Ritonavir Accord kan resultera i potentiell förlust av virologiskt svar. Dessutom kan samtidig administrering av |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|---|
| | Serumkoncentrationer av apalutamid kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. | apalutamid och Lopinavir/Ritonavir Accord leda till allvarliga biverkningar, inklusive kramper, på grund av högre apalutamidnivåer. Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Accord och apalutamid rekommenderas inte. |
| Afatinib (Ritonavir 200 mg, två gånger dagligen) | Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Graden av ökning beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Beror på hämning av BCRP (bröstcancerresistensprotein/ABC G2) och akut hämning av P-gp, orsakad av lopinavir/ritonavir. | Administrering av afatinib med Lopinavir/Ritonavir Accord ska göras med försiktighet. Se produktresumén för afatinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med afatinib ska bevakas. |
| Ceritinib | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av lopinavir/ritonavir. | Administrering av ceritinib med Lopinavir/Ritonavir Accord ska göras med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med ceritinib ska bevakas. |
| De flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, vinkristin, vinblastin | De flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, även vinkristin och vinblastin: Risk för ökat antal biverkningar beroende på högre serumkoncentrationer beroende på CYP3A hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Noggrann monitorering av toleransen med dessa cytostatika. |
| Enkorafenib | Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av enkorafenib och Lopinavir/Ritonavir Accord kan öka exponeringen av enkorafenib, vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och Lopinavir/Ritonavir Accord bör undvikas. Om nyttan att använda Lopinavir/Ritonavir Accord överväger risken, ska patienter övervakas noggrant |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|--|---|
| | | med avseende på säkerhet. |
| Fostamatinib | Ökad exponering för R406, metaboliten av fostamatinib. | Samtidig administrering av fostamatinib och Lopinavir/Ritonavir Accord kan öka exponeringen för R406, metaboliten av fostamatinib, vilket resulterar i dosrelaterade biverkningar som levertoxicitet, neutropeni, hypertoni eller diarré. Läs produktresumén för fostamatinib för rekommendationer om dosreduktion om sådana biverkningar uppstår. |
| Ibrutinib | Serumkoncentrationen kan öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av ibrutinib och Lopinavir/Ritonavir Accord kan öka exponeringen av ibrutinib, vilket kan öka risken för toxicitet inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och Lopinavir/Ritonavir Accord bör undvikas. Om nyttan att använda Lopinavir/Ritonavir Accord överväger riskerna så skall ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten skall noga monitoreras för eventuell toxicitet. |
| Neratinib | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir. | Samtidig användning av neratinib och Lopinavir/Ritonavir Accord är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3). |
| Venetoklax | På grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir, som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som har slutfört dostitreringsfasen och dagligen tar samma dos av venetoklax, ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % vid samtidig användning med en stark CYP3A-hämmare (se |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|--|--|---|
| | | produktresumén för venetoklax för doseringsanvisning). Patienter ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet förknippad med venetoklax. |
| <i>Antikoagulantia</i> | | |
| Warfarin | Warfarin: Koncentrationer kan påverkas vid samtidig administrering med lopinavir/ritonavir beroende på CYP2C9-induktion. | Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) övervakas. |
| Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg två gånger dagligen) | Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} ↑ 55% Beroende på hämning av CYP3A och P-gp på lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av rivaroxaban och Lopinavir/Ritonavir Accord kan öka exponering för rivaroxaban vilket kan öka risken för blödning. Användningen av rivaroxaban rekommenderas inte hos patienter som samtidig får behandling med Lopinavir/Ritonavir Accord (se avsnitt 4.4). |
| Vorapaxar | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A, orsakad av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av vorapaxar och Lopinavir/Ritonavir Accord rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för vorapaxar). |
| <i>Antiepileptika</i> | | |
| Fenytoin | Fenytoin: Steady state-koncentrationer var måttligt reducerade beroende på CYP2C9 och CYP2C19 Induktion p.g.a. Lopinavir/Ritonavir Accord. Lopinavir: Koncentrationer är reducerade beroende på CYP3A-induktion p.g.a. fenytoin. | Försiktighet ska utövas då fenytoin administreras med Lopinavir/Ritonavir Accord. Fenytoinnivåer ska övervakas då samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord sker. Vid samtidig administrering med fenytoin, förväntas en ökning av dosen av Lopinavir/Ritonavir Accord. Dosjustering har inte utvärderats i klinisk användning. Lopinavir/Ritonavir Accord ska inte administreras en gång dagligen i kombination med fenytoin. |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|--|---|--|
| Karbamazepin och fenobarbital | <p>Karbamazepin: Serumkoncentrationer kan öka beroende på CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Serumkoncentrationer kan minska beroende på CYP3A-induktion av karbamazepin och fenobarbital.</p> | <p>Försiktighet ska utövas då karbamazepin eller fenobarbital administreras med Lopinavir/Ritonavir Accord.</p> <p>Karbamazepin- och fenobarbital-nivåer ska monitoreras vid samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord. Vid samtidig administrering med karbamazepin eller fenobarbital förväntas en ökning av dosen av Lopinavir/Ritonavir Accord. Dosjustering har inte utvärderats i klinisk användning. Lopinavir/Ritonavir Accord ska inte administreras en gång dagligen i kombination med karbamazepin och fenobarbital.</p> |
| Lamotrigin och valproat | <p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Beroende på induktion av lamotrigin glukuronidation</p> <p>Valproat: ↓</p> | <p>Patienter ska noga monitoreras för sänkta VPA-effekter då Lopinavir/Ritonavir Accord och valproinsyra och valproat ges samtidigt.</p> <p><u>Hos patienter som påbörjar eller avslutar Lopinavir/Ritonavir Accord under tiden de tar underhållsdos av lamotrigin:</u> Lamotrigin dosen kanske behöver ökas då Lopinavir/Ritonavir Accord läggs till eller sänkas om Lopinavir/Ritonavir Accord avslutas; därför ska plasmanivåerna kontrolleras, speciellt före och under 2 veckor efter insättning eller utsättning av Lopinavir/Ritonavir Accord, för att se ifall dosjustering av lamotrigin behövs.</p> <p><u>Hos patienter som använder Lopinavir/Ritonavir Accord och som påbörjar lamotrigin:</u> Inga dosjusteringar till den rekommenderade dosökningen av lamotrigin behövs.</p> |
| <i>Antidepressiva och ångestdämpande medel</i> | | |
| Trazodon singeldos | Trazodon: | Det är inte känt ifall |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|--|---|
| (Ritonavir, 200 mg BID) | AUC: ↑ 2,4-faldig Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope sågs vid samtidig administrering av trazodon och ritonavir. | kombinationen av Lopinavir/Ritonavir Accord orsakar en liknande ökning i trazodonexponering. Kombinationen ska användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon ska övervägas. |
| <i>Svampmedel</i> | | |
| Ketokonazol och itraconazol | Ketokonazol, itraconazol: Serumkoncentrationer kan öka beroende på CYP3A-hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Höga doser av ketokonazol och itraconazol (> 200 mg/dag) rekommenderas inte. |
| Vorikonazol | Vorikonazol: Koncentrationer kan minska. | Samtidig administrering av vorikonazol och låga doser ritonavir (100 mg BID), såsom innehållet i Lopinavir/Ritonavir Accord ska undvikas såvida inte en utvärdering av nytta/risk för patienten rättfärdigar användningen av vorikonazol. |
| <i>Giktmedel</i> | | |
| Kolkicin enkeldos (Ritonavir 200 mg två gånger dagligen) | Kolkicin: AUC : ↑ 3-faldig C _{max} : ↑ 1,8-faldig På grund av P-glykoprotein transporthämning och/eller CYP3A4-hämning av ritonavir. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och kolkicin till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion är kontraindicerat på grund av en potentiell ökning av kolkicin-relaterade, allvarliga och/eller livshotande reaktioner, såsom neuromuskulär toxicitet (inklusive rabdomyolys) (se avsnitt 4.3 och 4.4). En reduktion av kolkicindosen eller ett avbrott i kolkicinbehandlingen rekommenderas till patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med Lopinavir/Ritonavir Accord är nödvändig. Läs produktresumén för kolkicin. |
| <i>Antihistaminer</i> | | |
| Astemizol Terfenadin | Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A4-hämning av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och astemizol och terfenadin är kontraindicerat eftersom dessa substanser kan öka risken för allvarlig arrytm (se avsnitt 4.3). |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|--|--|
| <i>Läkemedel mot infektioner</i> | | |
| Fusidinsyra | Fusidinsyra: Koncentrationer kan ökas till följd av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och fusidinsyra är kontraindicerat vid dermatologiska indikationer på grund av ökad risk för biverkningar relaterade till fusidinsyra, främst rabdomyolys (se avsnitt 4.3). Då det används vid osteo-artikulära infektioner, när samtidig administrering är oundviklig, rekommenderas starkt en noggrann klinisk monitorering med avseende på muskulära biverkningar (se avsnitt 4.4). |
| <i>Antimykobakteriell behandling</i> | | |
| Bedakilin (singeldos) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, flerdos) | Bedakilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ En mer uttalad effekt på plasmaexponering av bedakilin kan observeras under långvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. CYP3A4-hämning sannolikt på grund av lopinavir/ritonavir. | På grund av risken för bedakilinrelaterade biverkningar ska kombinationen av bedakilin och Lopinavir/Ritonavir Accord undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidig administrering av bedakilin med Lopinavir/Ritonavir Accord ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.4 och bedakilins produktresumé). |
| Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) | Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (aktiv metabolit av delamanid): AUC: ↑ 30% En mer uttalad effekt av exponeringen för DM-6705 kan observeras vid långvarig, samtidig administrering med lopinavir/ritonavir. | Om samtidig administrering av delamanid och Lopinavir/Ritonavir Accord bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid, på grund av risken för QTc-förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid). |
| Rifabutin, 150 mg QD | Rifabutin (moderssubstans och aktiv 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑ 5,7-faldig C _{max} : ↑ 3,5-faldig | När det ges tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Accord är den rekommenderade dosen av rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (till |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|--|---|
| | | <p>exempel måndag-onsdag-fredag).</p> <p>Ökad övervakning av rifabutin-relaterade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit, är motiverad då en ökad exponering för rifabutin kan förväntas. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där dosen 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras.</p> <p>Observera att en dosering på 150 mg två gånger per vecka kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin, vilket därmed leder till en risk för rifamycin-resistens och behandlingssvikt.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Accord behöver inte dosjusteras.</p> |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|--|--|---|
| Rifampicin | Lopinavir: Stora sänkningar i lopinavir-koncentrationer kan observeras beroende på CYP3A-induktion p.g.a. rifampicin. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord tillsammans med rifampicin rekommenderas inte då sänkningen av lopinavir-koncentrationer i sin tur märkbart kan sänka lopinavirs terapeutiska effekt. En dosjustering av Lopinavir/Ritonavir Accord 400 mg/400 mg (dvs. Lopinavir/Ritonavir Accord 400 mg/100 mg + ritonavir 300 mg) två gånger dagligen har kompenserat för den CYP 3A4-inducerande effekten av rifampicin. En sådan dosjustering kan dock vara sammankopplad med ALT/AST-höjningar och med ökning av gastrointestinala problem. Därför ska denna kombination undvikas såvida den inte anses vara strikt nödvändig. Om denna kombination anses vara oundviklig kan en ökad dos av Lopinavir/Ritonavir Accord med 400 mg/400 mg två gånger dagligen administreras tillsammans med rifampicin under noggrann terapeutisk övervakning och säkerhetsövervakning. Dosen av Lopinavir/Ritonavir Accord ska titreras upp endast efter att rifampicin har initierats (se avsnitt 4.4). |
| <i>Antipsykotika</i> | | |
| Lurasidon | På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av lurasidon öka. | Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). |
| Pimozid | På grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av pimozid öka. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och pimozid är kontraindicerat eftersom denna substans kan öka risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.3). |
| Kvetiapin | På grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir förväntas | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|---|
| | koncentrationerna av quetiapin öka. | quetiapin är kontraindicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka. |
| <i>Bensodiazepiner</i> | | |
| Midazolam | Oralt midazolam: AUC: ↑ 13-faldig Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4-faldig Beroende på CYP3A-hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Lopinavir/Ritonavir Accord får inte administreras tillsammans med oralt midazolam (se avsnitt 4.3). Försiktighet ska utövas vid samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och parenteralt midazolam. Om Lopinavir/Ritonavir Accord ges samtidigt som parenteralt midazolam ska detta ske på intensivvårdsavdelning eller liknande som kan säkerställa noggrann klinisk monitorering och lämplig medicinsk omvårdnad vid eventuell andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam ska övervägas speciellt om mer än en singeldos av midazolam administreras. |
| <i>Beta2-adrenoceptoragonister (långverkande)</i> | | |
| Salmeterol | Salmeterol: Koncentrationerna förväntas öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar som associeras med salmeterol, inkluderande QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi. Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och salmeterol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). |
| <i>Kalciumkanalblockerare</i> | | |
| Felodipin, nifedipin och nikardipin | Felodipin, nifedipin och nikardipin: Koncentrationer kan öka beroende på CYP3A-hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Klinisk monitorering av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Lopinavir/Ritonavir Accord. |
| <i>Kortikosteroider</i> | | |
| Dexametason | Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka beroende på CYP3A induktion p.g.a. dexametason. | Klinisk monitorering av antiviral effekt rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Lopinavir/Ritonavir Accord. |
| Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt | Flutikasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen: | Större effekter kan förväntas då flutikason propionat inhaleras |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|--|
| flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon | Plasma koncentrationer ↑ Kortisol nivåer ↓ 86% | Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjuresuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A, t.ex. budesonid och triamcinolon. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och dessa glukokortikoider, såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden ska övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t.ex. beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider ska ske, kan den behöva ske successivt under en längre period. |
| <i>Fosfodiesteras (PDE5)-hämmare</i> | | |
| Avanafil (ritonavir 600 mg BID) | Avanafil: AUC: ↑ 13-faldig Beroende på CYP3A4-hämning av lopinavir/ritonavir. | Användning av avanafil tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Accord är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|--|---|---|
| Tadalafil | Tadalafil: AUC: ↑ 2-faldig Beroende på CYP3A4- hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Vid behandling av pulmonell arteriell hypertoni: Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och sildenafil är |
| Sildenafil | Sildenafil: AUC: ↑ 11-faldig Beroende på CYP3A4-hämning av lopinavir/ritonavir. | kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och tadalafil rekommenderas inte. Vid erektil dysfunktion: Särskild försiktighet måste iakttas vid förskrivning av sildenafil eller tadalafil till patienter som får Lopinavir/Ritonavir Accord, med ökad monitorering med avseende på biverkningar som hypotension, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt 4.4). Vid samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord får inte sildenafildosen överskrida 25 mg på 48 timmar och tadalafildosen får inte överskrida 10 mg på 72 timmar. |
| Vardenafil | Vardenafil: AUC: ↑ 49-faldig Beroende på CYP3A hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Användning av vardenafil tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Accord är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). |
| <i>Ergotalkaloider</i> | | |
| Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin | Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och ergotalkaloider är kontraindicerat eftersom det kan leda till akut ergototoxicitet, inklusive vasospasm och ischemi (se avsnitt 4.3). |
| <i>Motilitetsstimulerande medel</i> | | |
| Cisaprid | Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord och cisaprid är kontraindicerat eftersom substansen kan öka risken för allvarliga arrytmier (se avsnitt 4.3). |
| <i>HCV direktverkande antivirala läkemedel</i> | | |
| Elbasvir/gazoprevir (50/200 mg en gång dagligen) | Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gånger C _{max} : ↑ 1,87-gånger | Samtidig administrering av elbasvir/gazoprevir med Lopinavir/Ritonavir Accord är |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|--|
| | <p>C₂₄: ↑ 3,58-gånger</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gånger C_{max}: ↑ 6,31-gånger C₂₄: ↑ 20,70-gånger (kombination av mekanismer inklusive CYP3A-hämning)</p> <p>Lopinavir: ↔</p> | kontraindicerat (se avsnitt 4.3). |
| Glekaprevir/pibrentasvir | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och Lopinavir/Ritonavir Accord är inte rekommenderat på grund av en ökad risk för ALAT-höjningar associerade med ökad glekaprevirexponering. |
| <p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg en gång dagligen + 400 mg två gånger dagligen)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen</p> | <p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gånger C_{max}: ↑ 2,04-gånger C_{dalvärde}: ↑ 2,36-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p> | <p>Samtidig administrering är kontraindicerat.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen administrerades med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir. Liknande effekter på de direktverkande antivirala läkemedlen och lopinavir observerades när 400/100 mg lopinavir/ritonavir administrerades två gånger dagligen (se avsnitt 4.3).</p> |
| <p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg en gång dagligen)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen.</p> | <p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-gånger C_{max}: ↑ 4,76-gånger C_{dalvärde}: ↑ 12,33-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer)</p> <p>Lopinavir: ↔</p> | |
| Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir | Serumkoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B1/3-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. Endast ökningen i voxilaprevir-exponeringen anses dock kliniskt relevant. | Det är inte rekommenderat att administrera Lopinavir/Ritonavir Accord tillsammans med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. |

HCV Proteashämmare

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|--|
| Simeprevir 200 mg dagligen (ritonavir 100 mg BID) | Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-gånger C _{max} : ↑ 4,7-gånger C _{min} : ↑ 14,4-gånger | Det rekommenderas inte att administrera Lopinavir/Ritonavir Accord och simeprevir samtidigt. |
| <i>Naturmedicinska preparat</i> | | |
| Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) | Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka beroende på induktion av CYP3A p.g.a. Johannesört. | Naturmedicinska preparat innehållande Johannesört får inte kombineras med lopinavir och ritonavir. Om patienten redan tar johannesört, ska det sättas ut och om möjligt kontrolleras virusmängden. Lopinavir- och ritonavirnivåerna kan stiga när johannesört sätts ut. Dosen av Lopinavir/Ritonavir Accord kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättandet av johannesört (se avsnitt 4.3). Därför kan Lopinavir/Ritonavir Accord börja tas utan risk 2 veckor efter utsättandet av Johannesört. |
| <i>Immunosuppressiva preparat</i> | | |
| Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) och takrolimus | Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus: Koncentrationer kan öka beroende CYP3A-hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | En mer frekvent monitorering av de terapeutiska koncentrationerna rekommenderas tills nivåerna av dessa läkemedel i blod har stabiliserats. |
| <i>Lipidsänkare</i> | | |
| Lovastatin och simvastatin | Lovastatin, simvastatin: Märkbart förhöjda plasmakoncentrationer beror på CYP3A-hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Eftersom förhöjda koncentrationer av HMG-CoA reductashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med Lopinavir/Ritonavir Accord kontraindicerad (se avsnitt 4.3). |
| <i>Lipidmodifierande medel</i> | | |
| Lomitapid | CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning av lopinavir/ritonavir. | Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Accord med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för lomitapid) (se avsnitt 4.3). |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|---|---|
| Atorvastatin | Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-faldig C _{max} : ↑ 4,7-faldig Beroende på CYP3A-hämning p.g.a. lopinavir/ritonavir. | Kombinationen av Lopinavir/Ritonavir Accord med atorvastatin rekommenderas inte. Om användningen av atorvastatin anses vara strikt nödvändig ska den lägsta möjliga dosen av atorvastatin administreras med noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4). |
| Rosuvastatin, 20 mg QD | Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-faldig C _{max} : ↑ 5-faldig Även om rosuvastatin metaboliseras dåligt av CYP3A4, observerades en ökning av plasmakoncentrationerna. Denna interaktionsmekanism kan vara ett resultat av hämning av transportprotein. | Försiktighet ska utövas och sänkta doser ska övervägas då Lopinavir/Ritonavir Accord ges samtidigt med rosuvastatin (se avsnitt 4.4). |
| Fluvastatin eller pravastatin | Fluvastatin, pravastatin: Ingen klinisk relevant interaktion förväntas. Pravastatin metaboliseras inte av CYP450. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9 | Om behandling med en HMG-CoA-reduktashämmare är indicerad rekommenderas fluvastatin eller pravastatin. |
| <i>Opioider</i> | | |
| Buprenorfin, 16 mg QD | Buprenorfin: ↔ | Inga dosjusteringar är nödvändiga. |
| Metadon | Metadon: ↓ | Monitorering av plasmakoncentrationer av metadon rekommenderas. |
| <i>Orala preventivmedel</i> | | |
| Etinylöstradiol | Etinylöstradiol: ↓ | I de fall då Lopinavir/Ritonavir Accord ges tillsammans med preventivmedel innehållande etinylöstradiol (oavsett vilken formulering t ex oralt eller plåster), måste ytterligare preventivmetoder användas. |

| Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område | Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism | Klinisk rekommendation avseende samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Accord |
|---|--|---|
| <i>Rökavvänjningsmedel</i> | | |
| Bupropion | Bupropion och dess aktiva metabolit, hydroxybupropion: AUC och C _{max} ↓ ~50% Denna effekt kan bero på induktion av bupropion-metabolism. | Om en samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord tillsammans med bupropion inte kan undvikas, ska detta ske under noggrann klinisk monitorering för bupropion effekt, utan att överskrida den rekommenderade dosen, trots den observerade induktionen. |
| <i>Thyreoideahormonsubstitution</i> | | |
| Levotyroxin | Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga läkemedel och levotyroxin rapporterats. | Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad lopinavir-/ritonavirbehandling. |
| <i>Vasodilaterare</i> | | |
| Bosentan | Lopinavir/ritonavir: Plasmakoncentrationer av lopinavir/ritonavir kan minska till följd av CYP3A4-induktion av bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-faldig C _{max} : ↑ 6-faldig Initialt, bosentan C _{min} : ↑ ca 48-faldig. Till följd av CYP3A4-hämning av lopinavir/ritonavir. | Försiktighet bör iaktas vid administrering av Lopinavir/Ritonavir Accord tillsammans med bosentan. Då Lopinavir/Ritonavir Accord administreras tillsammans med bosentan ska effekten av hiv-behandling monitoreras och patienter bör observeras noga med avseende på bosentan-toxicitet, särskilt under den första veckan då läkemedlen administreras tillsammans. |
| Riociguat | Serumkoncentrationerna kan öka på grund av hämning av CYP3A och P-gp, orsakad av lopinavir/ritonavir. | Samtidig administrering av riociguat och Lopinavir/Ritonavir Accord rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för riociguat) |
| <i>Andra läkemedel</i> | | |
| Baserat på kända metaboliska profiler, förväntas inte kliniskt signifikanta interaktioner mellan Lopinavir/Ritonavir Accord och dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eller flukonazol. | | |

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inför beslut om antiretroviral behandling av gravida kvinnor, ska som en generell regel djurdata liksom klinisk erfarenhet tas i beaktande för att bedöma säkerheten för fostret med den tilltänkta behandlingen.

Lopinavir/ritonavir har utvärderats hos över 3000 gravida kvinnor, varav över 1000 under första trimestern.

I ett övervakningsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry), påbörjat i januari 1989, har inga ökade risker för missbildningar rapporterats vid användning av lopinavir/ritonavir, baserat på data från >1000 kvinnor exponerade under den första trimestern. Prevalensen av missbildningar efter exponering för lopinavir i en given trimester var jämförbar med prevalensen i hiv-negativ population. Inget missbildningsmönster som pekar på en gemensam etiologi sågs. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på dessa data är missbildningsrisken osannolik hos människa. Lopinavir kan användas under graviditeten om det finns kliniskt behov.

Amning

Studier på råttor påvisade att lopinavir utsöndras i mjölk. Det är inte känt huruvida läkemedlet utsöndras i modersmjölk hos människa. För att undvika överföring av hiv är den allmänna rekommendationen att kvinnor som lever med hiv inte ska amma sina barn.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat några effekter på fertilitet. Humandata om effekterna av lopinavir/ritonavir på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter ska informeras om att illamående har rapporterats under pågående behandling med Lopinavir/Ritonavir Accord (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos lopinavir/ritonavir har undersökts hos över 2600 patienter i fas II-IV kliniska prövningar, där över 700 har fått doser av 800/200 mg (6 kapslar eller 4 tabletter) en gång dagligen. I några studier användes lopinavir/ritonavir i kombination med efavirenz eller nevirapin, tillsammans med nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTI).

De vanligaste biverkningarna i samband med lopinavir/ritonavir-behandling under kliniska prövningar var diarré, illamående, kräkningar, hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi. Risken för diarré kan vara större med dosering en gång dagligen med lopinavir/ritonavir. Diarré, illamående och kräkningar kan förekomma i början av behandlingen medan hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi kan förekomma senare.

Biverkningar som utvecklades under behandling ledde till för tidigt avbrytande av studien hos 7% av patienterna i fas II-IV studier.

Det är viktigt att notera att fall av pankreatit rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir, inkluderande de som utvecklat hypertriglyceridemi. Därutöver, har mycket sällsynta öknings i PR intervallet rapporterats under behandling med lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.4).

b. Tabell med biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsföring hos vuxna och pediatrika patienter:

Följande händelser har identifierats som biverkningar. Frekvenskolumnen inkluderar alla rapporterade händelser med måttlig till allvarlig intensitet, oavsett individuell bedömning av orsakssamband.

Biverkningarna redovisas i organsystem. Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter | | |
|---|-----------------|---|
| Organklass | Frekvens | Biverkan |
| Infektioner och infestationer | Mycket vanliga | Övre luftvägsinfektion |
| | Vanliga | Nedre luftvägsinfektion, hudinfektioner inklusive celluliter, follikulit och furunkulos |
| Blodet och lymfsystemet | Vanliga | Anemi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati |
| Immunsystemet | Vanliga | Hypersensitivitet inklusive urtikaria och angioödem |
| | Mindre vanliga | Immunrekonstitutionssyndrom |
| Endokrina systemet | Mindre vanliga | Hypogonadism |
| Metabolism och nutrition | Vanliga | Blodglukosrubbnings inkluderande diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, viktneigung, minskad aptit |
| | Mindre vanliga | Viktuppgång, ökad aptit |
| Psykiska störningar | Vanliga | Ångest |
| | Mindre vanliga | Avvikande drömmar, sänkt libido |
| Centrala och perifera nervsystemet | Vanliga | Huvudvärk (inklusive migrän), neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, insomni |
| | Mindre vanliga | Cerebrovaskulär händelse, konvulsion, dysgeusi, ageusi, tremor |
| Ögon | Mindre vanliga | Nedsatt syn |
| Öron och balansorgan | Mindre vanliga | Tinnitus, vertigo |
| Hjärtat | Mindre vanliga | Ateroskleros såsom hjärtinfarkt, atrioventrikulärt block, tricuspidalisinsufficiens |
| Blodkärl | Vanliga | Hypertoni |
| | Mindre vanliga | Djup ventrombos |

| Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter | | |
|---|---------------------|---|
| Organklass | Frekvens | Biverkan |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Diarré, illamående |
| | Vanliga | Pankreatit ¹ , kräkning, gastroesofagal refluxsjukdom, gastroenterit och kolit, buksmärta (övre och nedre), förstörd buk, dyspepsi, hemorrojder, uppblåsthet |
| | Mindre vanliga | Gastrointestinal blödning inklusive gastrointestinalt magsår, duodenit, gastrit, och rektal blödning, stomatit och orala sår, fekal inkontinens, förstoppning, torr mun |
| Lever och gallvägar | Vanliga | Hepatit inklusive förhöjt AST, ALT och GGT |
| | Mindre vanliga | Gulsot, leversteatos, hepatomegali, kolangit, |
| Hud och subkutan vävnad | Vanliga | Utslag inklusive makulopapulösa utslag, dermatit/utslag inklusive eksem och seborroisk dermatit, nattliga svettningar, pruritus |
| | Mindre vanliga | Alopeci, kapillarit, vaskulit |
| | Sällsynta | Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Vanliga | Myalgi, muskuloskeletal smärta inklusive artralgi och ryggsmärta, muskelrubbningar såsom svaghet och spasmer |
| | Mindre vanliga | Rhabdomyolys, osteonekros |
| Njurar och urinvägar | Mindre vanliga | Sänkt kreatininclearance, nefrit, hematuri |
| | Ingen känd frekvens | Nefrolitiasis |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtlar | Vanliga | Erektill dysfunktion, menstruationsrubbningar, amenorré, menorrhagi |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid | Vanliga | Trötthet inklusive asteni |

¹Se avsnitt 4.4: pankreatit och lipider

c. Beskrivning av utvalda biverkningar

Cushings syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med ritonavir och flutikasonpropionat via inhalation eller nasal administrering; detta skulle även kunna förekomma med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A-systemet t ex budesonid (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ökad kreatininfosfokinas (CPK), myalgi, myosit och mera sällan, rhabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosid omvänttranskriptashämmare.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi (CART) kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats men den rapporterade tiden till debut är mer varierande och dessa händelser kan uppstå många månader efter att behandlingen satts in (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

d. Pediatrisk population

Hos barn som är 2 år och äldre liknar säkerhetsprofilen den som ses hos vuxna (se tabell i avsnitt b).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Hittills är erfarenheten av akut överdosering av lopinavir/ritonavir hos människa begränsad.

De ogynnsamma kliniska tecken som observerats hos hundar inkluderade salivavsöndring, kräkningar och diarré/onormal avföring. De symtom på toxicitet som observerats hos möss, råttor och hundar, inkluderade minskad aktivitet, ataxi, avmagring, uttorkning och tremor.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av Lopinavir/Ritonavir Accord. Behandling vid överdosering av Lopinavir/Ritonavir Accord bör bestå av allmänt understödande åtgärder inklusive kontroll av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Vid behov bör ej absorberad aktiv substans elimineras genom kräkningar eller magsköljning. Aktivt kol kan också ges för att avlägsna ej absorberad aktiv substans. Eftersom lopinavir/ritonavir är högggradigt proteinbundet, är det osannolikt att dialys skulle avlägsna läkemedlet framgångsrikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer, ATC-kod: J05AR10

Verkningsmekanism: Lopinavir har den virushämmande aktiviteten hos Lopinavir/Ritonavir Accord. Lopinavir är en hämmare av hiv -1- och hiv -2-proteas. Hämmning av hiv -proteas förhindrar klyvning av gag-polypolyprotein, vilket leder till produktion av omoget, icke-infektiöst virus.

Effekter på elektrokardiogram: QTcF intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossover studie hos 39 friska vuxna, med 10 mätningar över 12 timmar på dag 3. Högsta skillnaden i medelvärde för QTcF (95% övre konfidensintervall) från placebo var 3,6 (6,3) och 13,1 (15,8) för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen respektive supratherapeutiska doser på 800/200 mg två gånger dagligen. Den inducerade förlängningen i QRS intervallet från 6 ms till 9,5 ms med högsta dosen lopinavir/ritonavir (800/200 mg två gånger dagligen) bidrar till QT-förlängningen. De två doseringsregimerna resulterade dag 3 i exponeringar ungefär 1,5- och 3-faldigt högre än de som sågs med rekommenderad lopinavir/ritonavir-dosering en gång dagligen eller två gånger dagligen vid steady state. Inga personer fick en ökning i QTcF på ≥ 60 ms från baslinjen eller ett QTcF intervall som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln av 500 ms.

Måttliga förlängningar av PR intervallet sågs även hos personer som fick lopinavir/ritonavir i samma studie på dag 3. Medelvärde på förändringarna från baslinjen i PR intervallet varierade från 11,6 ms till 24,4 ms under 12-timmars intervallet efter dosering. Maximalt PR intervall var 286 ms och inget andra eller tredje gradens hjärtblock observerades (se avsnitt 4.4).

Virushämmande aktivitet in vitro: Den virushämmande aktiviteten hos lopinavir *in vitro* mot laboratorie- och kliniska hiv -stammar utvärderades i akut infekterade lymfoblastcellinjer respektive perifera blodlymfocyter. Utan humant serum var genomsnittligt EC50 för lopinavir mot fem olika hiv -1 laboriestammar 19 nM. Utan och med 50 % humant serum var genomsnittligt EC50 för lopinavir mot hiv -1IIIB hos MT4-celler 17 nM respektive 102 nM. Utan humant serum var genomsnittligt EC50 för lopinavir 6,5 nM mot flera hiv -1 kliniska isolat.

Resistens

In vitro-selektion av resistens

Isolat av hiv -1 med reducerad känslighet för lopinavir har selekterats *in vitro*. Hiv -1 har passerats *in vitro* med lopinavir ensamt och med lopinavir plus ritonavir vid koncentrationer som representerar de plasmakoncentrationsintervaller som observerats under behandling med lopinavir/ritonavir. Genotypisk och fenotypisk analys av virus som selekterats i de här passagerna talar för att närvaron av ritonavir vid dessa koncentrationer inte mätbart påverkar selektionen av lopinavir-resistenta virus. Sammanfattningsvis tyder *in vitro* fenotypning av korsresistensen mellan lopinavir och andra proteashämmare på att nedsatt känslighet mot lopinavir är starkt korrelerad till nedsatt känslighet mot ritonavir och indinavir, men icke starkt korrelerat till nedsatt känslighet mot amprenavir, saquinavir och nelfinavir.

Resistensanalys i ARV-naiva patienter

I kliniska studier med ett begränsat antal analyserade isolat, har resistensselektion för lopinavir inte observerats hos naiva patienter som saknar signifikant proteashämmarresistens vid baslinjen. Se vidare den detaljerade beskrivningen av de kliniska studierna.

Resistensanalys i PI-erfarna patienter

Urvalet av resistens mot lopinavir i patienter som fallerat tidigare proteashämmarbehandling karakteriserades genom att analysera de longitudinella isolaten från 19 proteashämmar-erfarna patienter i 2 Fas II och en Fas III studier. Dessa patienter hade antingen haft ofullständig virologisk suppression eller viral återuppblossning ("rebound") efter att initialt ha svarat på lopinavir/ritonavir, och uppvisade ökande resistens *in vitro* mellan baslinjen och återuppblossningen (definierat som tillkommande av nya mutationer eller 2-faldig förändring i den fenotypa känsligheten för lopinavir). Ökande resistens var vanligast i patienter där baslinje-isolaten hade flera proteashämmar-associerade mutationer, men <40-faldigt minskad känslighet för lopinavir vid baslinjen. Mutationerna V82A, I54V och M46I var de vanligast förekommande. Mutationerna L33F, I50V och V32I kombinerad med I47V/A sågs också. De 19 isolaten visade en 4,3-faldig ökning i IC50 jämfört med baslinje-isolaten (från 6,2- till 43-faldig, jämfört med vildtypsvirus).

Genotypiska korrelerat av minskad fenotypisk känslighet för lopinavir hos virus som selekterats av andra proteashämmare. Den virushämmande aktiviteten av lopinavir *in vitro* mot 112 kliniska isolat som tagits

från patienter med misslyckad behandling med en eller fler proteashämmare, utvärderades. Inom denna panel, associerades följande mutationer hos hiv -proteas med minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V och L90M. Den mediana EC50 för lopinavir mot isolat med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 och 8 - 10 mutationer vid aminosyrarpositionerna ovan, var 0,8, 2,7 13,5 respektive 44,0-faldigt högre än EC50 mot vildtyp- hiv. De 16 virustyperna som uppvisade > 20-faldig förändring av känsligheten innehöll alla mutationer vid positionerna 10, 54, 63 plus 82 och/eller 84. Dessutom innehöll de ett genomsnitt av 3 mutationer vid aminosyrarpositionerna 20, 24, 46, 53, 71 och 90. Utöver de mutationer som beskrivs ovan, har mutationerna V32I och I47A observerats i rebound-isolat med reducerad lopinavir- känslighet från proteashämmare-erfarna patienter som får lopinavir/ritonavir-behandling och mutationerna I47A och L76V har observerats i rebound-isolat med reducerad lopinavir-känslighet från patienter som får lopinavir/ritonavir-behandling.

Slutsatser angående betydelsen av särskilda mutationer eller mutationsmönster omvärderas vid ytterligare data och det rekommenderas att alltid anlita aktuella tolkningssystem vid analys av testresultat av resistens.

Lopinavir/ritonavirs antivirala aktivitet hos patienter som ej svarat på terapi med proteashämmare

Den kliniska relevansen av minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir har undersökts genom att den virologiska responsen på lopinavir/ritonavir-behandling med avseende på virusgenotyp och -fenotyp vid basnivån har utvärderats hos 56 patienter som inte svarat på tidigare behandling med multipla proteashämmare. Lopinavirs EC50 mot de 56 utgångsvirusisolaten sträckte sig från 0,6 till 96-faldigt högre än EC50 mot vildtyp- hiv. Efter 48 veckors behandling med lopinavir/ritonavir, efavirenz och nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare observerades plasma- hiv RNA \leq 400 kopior/ml hos 93 % (25/27), 73% (11/15) och 25% (2/8) av patienterna med respektive < 10-faldig, 10 till 40-faldig, och > 40-faldig minskad känslighet för lopinavir på utgångsnivån. Dessutom observerades virologisk respons hos 91 % (21/23), 71% (15/21) och 33 % (2/6) av patienterna med 0 - 5, 6 - 7, och 8 - 10 mutationer av ovannämnda mutationer hos hiv -proteas associerat med minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir. Eftersom dessa patienter inte tidigare exponerats för vare sig lopinavir/ritonavir eller efavirenz, kan en del av svaret tillskrivas den antivirala aktiviteten hos efavirenz, särskilt hos patienter med kraftigt lopinavirresistent virus. Studien innehöll ingen kontrollarm för patienter som inte får lopinavir/ritonavir.

Korsresistens

Övriga proteashämmares aktivitet mot isolat som utvecklade ökande resistens mot lopinavir efter lopinavir/ritonavir-behandling i proteashämmare-erfarna patienter: Befintligheten av korsresistens mot andra proteashämmare analyserades i 18 rebound-isolat som hade visat utvecklande av resistens mot lopinavir under tre Fas II och en Fas III-studier med lopinavir/ritonavir hos proteashämmare-erfarna patienter. Medelökningen av lopinavirs IC50 i dessa 18 isolat vid baslinjen och återuppblussningen var 6,9- respektive 63-faldig, jämfört med vildtypsvirus. I allmänhet antingen bibehöll (om de var korsresistenta vid baslinjen) eller utvecklade isolaten signifikant korsresistens mot indinavir, saquinavir och atazanavir. Måttliga sänkningar av amprenaviraktivitet noterades, med en från 3,7- till 8-faldig medianökning av IC50 i baslinje- respektive rebound-isolaten. Isolaten behöll sin känslighet för tipranavir med en medianökning av IC50 i baslinje- respektive rebound-isolaten med 1,9- och 1,8-faldigt, jämfört med vildtypsvirus. Se Aptivis produktresumé för ytterligare information om användningen av tipranavir, inklusive genotypa prediktorer av behandlingssvar, i behandling av lopinavir-resistent hiv -1-infektion.

Kliniska resultat

Effekterna av lopinavir/ritonavir (i kombination med andra antiretrovirala medel) på biologiska markörer (hiv RNA:s plasmanivåer och antal CD4+ T-celler) har undersökts i 48 till 360-veckors, kontrollerade studier med lopinavir/ritonavir.

Användning hos vuxna

Patienter utan tidigare antiretroviral terapi

Studien M98-863 var en randomiserad, dubbelblind prövning på 653 för antiretroviralt behandlings-naiva patienter, vilken undersökte lopinavir/ritonavir (400/100 mg två gånger dagligen) jämfört med

nelfinavir (750 mg tre gånger dagligen) plus stavudin och lamivudin. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+ T-celler var 259 celler/mm³ (intervall: 2 till 949 celler/mm³) och genomsnittligt plasmaingångsvärde för hiv -1 RNA var 4,9 log₁₀ kopior/ml (intervall: 2,6 till 6,8 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 1

| Resultat vecka 48: Studie M98-863 | | |
|--|------------------------------------|---------------------------|
| | Lopinavir/ritonavir (N=326) | Nelfinavir (N=327) |
| hiv RNA < 400 kopior/ml* | 75% | 63% |
| hiv RNA < 50 kopior /ml*† | 67% | 52% |
| Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³) | 207 | 195 |

* "intent to treat analys" i vilken patienter som saknar värden bedöms som virologiska misslyckanden

† p<0,001

Ett hundratretton nelfinavir-behandlade patienter och 74 lopinavir/ritonavir-behandlade patienter hade ett hiv RNA över 400 kopior/ml under behandling från vecka 24 till vecka 96. Av dessa, kunde isolat från 96 nelfinavir-behandlade patienter och 51 lopinavir/ritonavir-behandlade patienter amplificeras för resistenstestning. Resistens mot nelfinavir, definierat som närvaron av D30N eller L90M-mutationen i proteas, sågs hos 41/96 (43%) patienter. Resistens mot lopinavir, definierat som närvaro av primära eller "active site"-mutationer i proteas (se ovan), sågs hos 0/51 (0%) patienter. Frånvaron av lopinavirresistens bekräftades genom fenotypisk analys.

Studie M05-730 var en randomiserad, öppen, multicenter studie som jämförde behandling med lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen plus tenofovir DF och emtricitabin jämfört med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen plus tenofovir DF och emtricitabin hos 664 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter. Beroende på den farmakokinetiska interaktionen mellan lopinavir/ritonavir och tenofovir (se avsnitt 4.5) kanske resultaten från denna studie inte är strikt extrapolära då andra behandlingar används med lopinavir/ritonavir. Patienter randomiserades i en 1:1 ratio för att antingen få lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen (n = 333) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen (n = 331).

Ytterligare stratifiering inom varje grupp var 1:1 (tablett jämfört med mjuk kapsel). Patienter gavs antingen tablett eller mjuk kapsel under 8 veckor, efter detta så fick alla patienter tablettformuleringen en gång dagligen eller två gånger dagligen under återstoden av studien. Patienter gavs emtricitabin 200 mg en gång dagligen och tenofovir DF 300 mg en gång dagligen (motsvarande 245 mg tenofoviridisoproxil). Protokolldefinierad non-inferiority av en gång dagligen dosering jämfört med två gånger dagligen dosering, demonstrerades om den lägre gränsen av det 95% konfidensintervallet för skillnaden i proportion av patienter som svarade (en gång dagligen minus två gånger dagligen) exkluderade -12% vid vecka 48. Medelåldern hos patienterna som ingick i studien var 39 år (intervall: 19 till 71); 75% var kaukasier och 78% var män. Genomsnittligt utgångsvärde för antal CD4+ T-celler var 216 celler/ mm³ (intervall: 20 till 775 celler/mm³) och genomsnittligt utgångsvärde för hiv -1 RNA plasma var 5,0 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,7 till 7,0 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 2

| Virologiskt svar från patienter i studien vid vecka 48 och vecka 96 | | | | | | |
|--|-----------------|------------|--------------------------|-----------------|------------|--------------------------|
| | Vecka 48 | | | Vecka 96 | | |
| | QD | BID | Skillnad [95% CI] | QD | BID | Skillnad [95% CI] |
| NC= Failure | 257/333 | 251/331 | 1,3 % | 216/333 | 229/331 | -4,3% |

| | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| | (77,2%) | (75,8%) | [-5,1; 7,8] | (64,9%) | (69,2%) | [-11,5; 2,8] |
| Observerade data | 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] |
| Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³) | 186 | 198 | | 238 | 254 | |

Efter 96 veckor, fanns resultat från genotypisk resistenstestning från 25 patienter i QD-gruppen och från 26 patienter i BID-gruppen vilka hade ofullständigt virologiskt svar. I QD-gruppen visade ingen patient lopinavirresistens, och i BID-gruppen visade 1 patient, som hade signifikant proteashämmasresistens vid baslinjen, ytterligare lopinavirresistens.

Bibehållet virologiskt svar till lopinavir/ritonavir (i kombination med nukleosid/nukleotid-analoger) har också setts i en liten fas II-studie (M97-720) under 360 veckors behandling. Etthundra patienter var från början behandlade med lopinavir/ritonavir i studien (inklusive 51 patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen och 49 patienter som antingen fick 200/100 mg två gånger dagligen eller 400/200 mg två gånger dagligen). Alla patienter bytte till den öppna lopinavir/ritonavir-armen med dosen 400/100 mg två gånger dagligen mellan vecka 48-72. Trettionio patienter (39%) avbröt studien, inklusive 16 (16%) som avbröt beroende på biverkningar, varav en var associerad med ett dödsfall. Sextioen patienter fullföljde studien (35 patienter fick den rekommenderade dosen 400/100 mg två gånger dagligen genom hela studien).

Tabell 3

| Resultat vecka 360: Studie M97-720 | |
|--|----------------------------|
| | Lopinavir/ritonavir |
| hiv RNA < 400 kopior/ml | 61% |
| hiv RNA < 50 kopior/ml | 59% |
| Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³) | 501 |

Efter 360 veckors behandling, genomfördes lyckad genotypanalys på virala isolat från 19 av 28 patienter med bekräftad hiv RNA över 400 kopior/ml, och visade inga primära eller "active site"- mutationer i proteas (aminosyror i position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 och 90) eller fenotypisk proteashämmasresistens.

Patienter med tidigare antiretroviral terapi

M06-802 var en randomiserad öppen studie som jämförde säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet vid dosering en gång dagligen respektive två gånger dagligen av lopinavir/ritonavir-tabletter till 599 patienter med påvisbara virushalter under pågående antiviral behandling. Patienterna hade inte tidigare behandlats med lopinavir/ritonavir. De randomiserades i ratio 1:1 för att få antingen lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen (n = 299). Patienterna behandlades med minst två nukleosid/nukleotid analoger valda av prövningsledaren. Den inkluderade gruppen var måttligt PI-erfarna; mer än hälften av patienterna hade aldrig tidigare fått PI och omkring 80% av patienterna hade en virussort med mindre än 3 PI mutationer. Medelåldern på de inkluderade patienterna var 41 år (21-73 år); 51% var kaukasier and 66% var män.

Medelvärde på antalet CD4+ T-celler vid studiestart var 254 celler/mm³ (4 till 952 celler/mm³) och medelvärdet på hiv -1 RNA-nivåer vid studiestart var 4,3 log₁₀ kopior/ml (1,7 till 6,6 log₁₀ kopior/ml). Omkring 85% av patienterna hade <100 000 kopior/ml.

Tabell 4

| Virologiskt svar från patienter i studie 802 vid vecka 48 | | | |
|--|--------------------|--------------------|------------------------------|
| | QD | BID | Skillnad [95% CI] |
| NC= Failure | 171/300 (57%) | 161/299 (53,8%) | 3,2% [-4,8%, 11,1%] |
| Observerade data | 171/225 (76,0%) | 161/223 (72,2%) | 3,8% [-4,3%, 11,9%] |
| Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³) | 135 | 122 | |

Efter 48 veckor, fanns resultat från genotypisk resistenstestning från 75 patienter i QD-gruppen och från 75 patienter i BID-gruppen vilka hade ofullständigt virologiskt svar. I QD-gruppen visade 6/75 (8%) patienter nya primära proteashämmarmutationer (kodon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), likaså gjorde 12/77 (16%) patienter i BID-gruppen.

Pediatrisk användning

M98-940 var en öppen studie av lopinavir/ritonavir i flytande formulering givet till 100 antiretroviralnaiva (44 %) och erfarna (56 %) pediatriska patienter. Samtliga patienter var icke-nukleosid omvänt- transkriptas-hämmare-naiva. Patienterna randomiserades antingen till 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naiva patienter fick också nukleosid omvänt transkriptas-hämmare. Erfarna patienter fick nevirapin plus upp till två nukleosid omvänt- transkriptas-hämmare. De två dosregimernas säkerhet, effekt och farmakokinetiska profiler utvärderades hos varje patient efter 3 veckors behandling. Därefter fortsatte samtliga patienter med dosen på 300/75 mg per m². Patienterna hade en medelålder av 5 år (intervall: 6 månader till 12 år) med 14 patienter yngre än 2 år och 6 patienter 1 år eller yngre. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+ T-celler var 838 celler/mm³ och genomsnittligt plasmaingångsvärde för hiv -1 RNA var 4,7 log₁₀ kopior/ml.

Tabell 5

| Resultat vecka 48: Studie M98-940 | | |
|--|---------------------------------------|--|
| | Antiretroviralnaiva (N=44) | Antiretrovirale rfarna (N=56) |
| hiv RNA < 400 kopior/ml | 84% | 75% |
| Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³) | 404 | 284 |

KONCERT/PENTA 18 är en prospektiv, randomiserad, öppen multicenterstudie som utvärderade den farmakokinetiska profilen, effekten och säkerheten vid dosering två gånger dagligen jämfört med dosering en gång dagligen av lopinavir/ritonavir-tabletter på 100 mg/25 mg som doserades efter vikt som en del av kombinerad antiretroviral behandling (cART) hos HIV-1-infekterade barn (n = 173) med virologisk

suppression. Barn lämpade för studien var <18 år, vägde ≥ 15 kg, behandlades med cART som inkluderade lopinavir/ritonavir, HIV-1-ribonukleinsyra (RNA) <50 kopior/ml under minst 24 veckor och kunde svälja tablett. Vecka 48 var effekten och säkerheten, med dosering två gånger dagligen (n = 87) av lopinavir/ritonavir-tabletter på 100 mg/25 mg i den pediatrika populationen, likvärdig med effekten och säkerheten enligt tidigare genomförda studier på vuxna och pediatrika patienter som fått lopinavir/ritonavir två gånger dagligen. Andelen patienter med bekräftad viral återuppblossning >50 kopior/ml under 48 veckors uppföljning var högre hos pediatrika patienter som fick lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen (12 %) än hos patienter som fick tablett två gånger dagligen (8 %, p = 0,19), främst på grund av att gruppen som fick tablett en gång dagligen i lägre grad fortsatte med studien. Skillnad i farmakokinetiska parametrar förstärker påtagligt de effektdata som visar på att dosering två gånger dagligen är gynnsam (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Lopinavirs farmakokinetiska egenskaper vid samtidig administrering med ritonavir har utvärderats hos friska (vuxna) frivilliga och hos hiv-infekterade patienter. Inga påtagliga skillnader observerades mellan de två grupperna. Lopinavir metaboliseras i stort sett helt via CYP3A. Ritonavir hämmar metabolismen av lopinavir och höjer därmed plasmanivåerna av lopinavir. I studierna ger administrering av lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen genomsnittliga plasmakoncentrationer av lopinavir vid steady-state som är 15 till 20-faldigt högre än ritonavirets hos hiv-infekterade patienter. Plasmanivåerna av ritonavir är lägre än 7 % av de som fås efter en ritonavirdos på 600 mg två gånger dagligen. Lopinavirs antivirala EC₅₀ *in vitro* är cirka 10-faldigt lägre än för ritonavir. Därför beror lopinavir/ritonavirs antivirala aktivitet på lopinavir.

Absorption

Multipel dosering med 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 2 veckor och utan måltidsrestriktioner gav maximal plasmakoncentration (C_{max}) av lopinavir på i genomsnitt \pm SD 12,3 \pm 5,4 mikrog/ml, vilket inträffade cirka 4 timmar efter administreringen. Genomsnittlig C_{min} - koncentration vid steady state före morgondosen var 8,1 \pm 5,7 mikrog/ml. Lopinavirs AUC under ett 12-timmars doseringsintervall var i genomsnitt 113,2 \pm 60,5 mikrog μ g timme/ml. Den absoluta biotillgängligheten för lopinavir tillsammans med ritonavir hos människor har inte fastställts.

Effekten av föda på oral absorption

Administrering av engångsdos 400/100 mg lopinavir/ritonavir tablett under icke-fastande förhållanden (høgt fettinnehåll, 872 kcal, 56% från fett) jämfört med fastande tillstånd, resulterade inte i några signifikanta skillnader i C_{max} och AUC_{inf}. Lopinavir/ritonavir tablett kan därför tas med eller utan föda. Lopinavir/ritonavir tablett har också visat mindre farmakokinetisk variabilitet under alla måltidsförhållanden jämfört med lopinavir/ritonavir mjuka kapslar.

Distribution

Vid steady state är lopinaviret cirka 98–99 % bundet till serumproteiner. Lopinavir binder till både alfa-1-syra glykoprotein (AAG) och albumin. Det har dock en högre affinitet till AAG. Vid steady state är lopinavirs proteinbindning konstant inom observerat koncentrationsintervall efter 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen och jämförbar mellan friska och hiv-positiva personer.

Metabolism

In vitro-experiment med humana levermikrosomer indikerar att lopinavir i första hand undergår oxidativ metabolism. Lopinavir metaboliseras i hög grad via det hepatiska cytokrom P450-systemet, nästan uteslutande av isoenzymet CYP3A. Ritonavir är en potent CYP3A-hämmare som hämmar metabolismen av lopinavir varför den höjer lopinavirs plasmanivåer. En ¹⁴C-lopinavirstudie på människor visade att 89 % av plasmaradioaktiviteten efter en singeldos på 400/100 mg lopinavir/ritonavir härrörde från den aktiva moderssubstanten. Minst 13 oxidativa metaboliter av lopinavir har identifierats hos människa. Det epimeriska paret 4-oxo och 4-hydroxymetabolit är de viktigaste metaboliterna med antiviral aktivitet men omfattar endast minimala mängder total plasmaradioaktivitet. Ritonavir har visats inducera metabola enzymer, vilket leder till induktion av den egna metabolismen och sannolikt induktion av lopinavirs metabolism. Lopinavirkoncentrationer före dos avtar med tiden vid multipel dosering och stabiliseras efter cirka 10 dagar till 2 veckor.

Eliminering

Efter en 400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavirdos återfanns cirka $10,4 \pm 2,3$ % och $82,6 \pm 2,5$ % av en administrerad dos av ^{14}C -lopinavir i urin respektive faeces. Oförändrat lopinavir svarade för cirka 2,2 % och 19,8 % av den administrerade dosen i urin respektive faeces. Efter upprepad dosering utsöndras mindre än 3 % av lopinavirdosen oförändrad i urinen. Lopinavirs effektiva (topp till dal) halveringstid under ett 12-timmars doseringsintervall var i genomsnitt 5–6 timmar, och lopinavirs orala clearance (CL/F) är 6 till 7 l/timme.

Dosering en gång dagligen: Farmakokinetiken av en gång dagligen dosering av lopinavir/ritonavir har utvärderats hos hiv-infekterade patienter, som var behandlingsnaiva för antiretroviral behandling. lopinavir/ritonavir 800/200 mg administrerades i kombination med emtricitabin 200 mg och tenofovir DF 300 mg som en del av en gång dagligen regimen. Upprepad dosering med 800/200 mg lopinavir/ritonavir en gång dagligen under 2 veckor utan matrestriktioner (n=16) gav en genomsnittlig \pm SD maximal plasmakoncentration av lopinavir (C_{\max}) på $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g}/\text{ml}$, som uppstod ungefär 6 timmar efter administrering. Genomsnittlig dalkoncentration vid steady-state före morgondosen var $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g}/\text{ml}$. AUC för lopinavir över ett 24 timmars doseringsintervall gav medelvärdet $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$.

Som jämförelse till en behandlingsregim med dosering två gånger dagligen (BID) är en gång dagligen dosering associerad med en sänkning av C_{\min}/C_{dal} värdena med ungefär 50%.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Det finns begränsat med farmakokinetiska data från barn under 2 år. Farmakokinetiken hos lopinavir/ritonavir oral lösning 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen och 230/57,5 mg/m^2 två gånger dagligen har studerats hos totalt 53 pediatrika patienter, 6 månader till 12 år gamla. Lopinavirets genomsnittliga AUC, C_{\max} , och C_{\min} vid steady-state var $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g h}/\text{ml}$, $8,2 \pm 2,9$ respektive $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g}/\text{ml}$ efter lopinavir/ritonavir oral lösning 230/57,5 mg/m^2 två gånger dagligen utan nevirapin (n=12) och var $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g h}/\text{ml}$, $10,0 \pm 3,3$ respektive $3,6 \pm 3,5$ mikrog/ml efter 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen med nevirapin (n=12). Regimen 230/57,5 mg/m^2 två gånger dagligen utan nevirapin och regimen 300/75 mg/m^2 två gånger dagligen med nevirapin gav plasmakoncentrationer av lopinavir liknande de som sågs hos vuxna patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen utan nevirapin.

Kön, ras och ålder

Farmakokinetiken för lopinavir/ritonavir har inte studerats hos äldre. Inga ålders- eller könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos vuxna patienter. Farmakokinetiska skillnader på grund av ras har inte identifierats.

Graviditet och postpartum

I en öppen farmakokinetisk studie fick 12 hiv-infekterade gravida kvinnor som var mindre än 20 veckor gågna och som fick kombinerad antiviral behandling initialt 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir (två 200/50 mg tabletter) två gånger dagligen upp till graviditetsvecka 30. Därefter ökades dosen till 500/125 mg (två 200/50 mg tabletter plus en 100/25 mg tablett) två gånger dagligen fram till 2 veckor postpartum. Plasmakoncentrationerna för lopinavir mättes över fyra 12-timmars perioder under andra trimestern (graviditetsvecka 20-24), tredje trimestern innan dosen ökades (graviditetsvecka 32) och 8 veckor postpartum. Dosökningen resulterade inte i högre plasmakoncentrationer för lopinavir.

I en annan öppen farmakokinetisk studie, fick 19 hiv-infekterade gravida kvinnor 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen som del i en antiviral kombinationsterapi innan konception och under graviditeten. Ett antal blodprov togs innan dosering och i intervall om 12 timmar i andra trimestern, tredje trimestern, vid födseln, och 4-6 veckor postpartum (hos kvinnor som fortsatte behandlingen efter förlossningen) för farmakokinetisk analys av totala och obundna

plasmaconcentrationer av lopinavir.

Farmakokinetisk data från hiv -1 infekterade gravida kvinnor som får 400/100 mg lopinavir/ritonavir tabletter två gånger dagligen presenteras i tabell 6 (se avsnitt 4.2)

Tabell 6

| Medel (%CV) Steady-State farmakokinetiska parametrar av lopinavir hos hiv-infekterade gravida kvinnor. | | | |
|---|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Farmakokinetisk parameter | 2a trimestern n = 17* | 3e trimestern n = 23 | Postpartum n = 17** |
| AUC ₀₋₁₂ µg timme/ml | 68,7 (20,6) | 61,3 (22,7) | 94,3 (30,3) |
| C _{max} | 7,9 (21,1) | 7,5 (18,7) | 9,8 (24,3) |
| C _{predos} µg/ml | 4,7 (25,2) | 4,3 (39,0) | 6,5 (40,4) |
| * n = 18 för C _{max} | | | |
| ** n = 16 för C _{predos} | | | |

Njurinsufficiens

Farmakokinetiken för lopinavir/ritonavir har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Eftersom lopinavirs renala clearance emellertid är försumbar, förväntas inte en minskning av totalt kroppsclarence hos patienter med njurinsufficiens.

Leverinsufficiens

De farmakokinetiska parametrarna vid steady state av lopinavir hos hiv-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens jämfördes med de hiv-infekterade patienter med normal leverfunktion i en multipel-dosstudie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen. En begränsad ökning av totala lopinavir-koncentrationer på ungefär 30% har observerats men tros inte ha någon klinisk relevans (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på gnagare och hundar med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är lever, njure, sköldkörtel, mjälte och cirkulerande röda blodkroppar. Leverförändringar indikerade cellulär svullnad med fokal degeneration. Emedan den exponering som framkallade dessa förändringar var jämförbar med, eller låg under, human klinisk exponering, var doseringen till djur mer än 6 gånger den rekommenderade kliniska dosen. Lindrig tubulär degeneration i njuren inskränkte sig till möss som exponerats för minst dubbla rekommenderade humana exponeringen.

Njuren var opåverkad hos råttor och hundar. Reducerat serumtyroxin ledde till en ökad frisättning av TSH med follikulär cellhypertrofi i sköldkörteln hos råttor som följd. Dessa förändringar var reversibla vid utsättning av den aktiva substansen och sågs ej hos möss och hundar. Coombs-negativ anisocytos och poikilocytos observerades hos råttor men inte hos möss eller hundar. Förstorad mjälte med histiocytos sågs hos råttor men inte i något annat djurslag. Serumkolesterol var förhöjt hos gnagare men inte hos hundar, medan triglyceriderna däremot endast var förhöjda hos möss.

I *in vitro*-studier hämmades klonade humana kaliumkanaler med 30% vid de högsta test-koncentrationerna för lopinavir/ritonavir. Detta motsvarar en lopinavirexponering 7 gånger högre än den totala och 15 gånger högre än den fria högsta plasmakoncentrationen som nås i människor vid den högsta rekommenderade terapeutiska dosen. Däremot visade liknande koncentrationer lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsfördröjning i hundhjärt-Purkinjefibrer. Lägre koncentrationer lopinavir/ritonavir gav ingen signifikant kalium (HERG)-flödesblockad. Studier på vävnadsdistribution som gjorts i råttor tyder inte på signifikant retention av aktiv substans i hjärtmuskeln; AUC efter 72 timmar var ungefär 50 % av uppmätt AUC i plasma. Därför är det rimligt att förvänta att nivåerna av lopinavir i hjärtmuskeln inte skulle vara signifikant högre än plasmanivåerna.

Hos hund har prominenta U vågor i elektrokardiogrammet observerats associerade till förlängning av PR-intervall och bradykardi. Dessa effekter förmodas bero på elektrolytstörningar.

Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är inte känd, men en potentiell effekt på hjärtat hos människa kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hos råttor observerades embryo/fostertoxicitet (missfall, minskad fosterlivsduglighet, minskad kroppsvikt hos fostret, ökad förekomst av skelettvariationer) och postnatal utveckling av toxicitet (minskad överlevnad hos ungar) vid för moderdjuret toxiska doser. Den systemiska exponeringen för lopinavir/ritonavir vid doser toxiska för moderdjuret och fosterutvecklingen, var lägre än den avsedda terapeutiska exponeringen till människa.

Långtidscarcinogenicitetsstudier med lopinavir/ritonavir hos möss visade på en icke genotoxisk, mutagen induktion av lever tumörer, generellt ansett att ha liten relevans för risken hos människa. Karcinogenicitetsstudier hos råttor visade inte på några tumörframkallande observationer.

Lopinavir/ritonavir har inte funnits vara mutagen eller klastogen i ett batteri av *in vitro* och *in vivo* assays inklusive Ames bakteriella revers mutationsassay, mus lymfomassay, mus mikronukleustest och kromosom aberrationsassay hos humana lymfocyter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettinnehåll:

Kopovidon Sorbitanlaurat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Makrogol (Polyetylen glykol 400)
Hydroxypropylcellulosa (E463)
Talk (E553b)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Makrogol (Polyetylen glykol 3350)
Gul järnoxid (E172)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

HDPE-burkar och PVC/PVDC/Al-blister: 2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vita HDPE (high density polyethylene)-burkar som innehåller 2 g kiselgel som torkmedel, förslutna med vita lock av propylen. Varje burk innehåller 120 tabletter.

Två förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- 1 burk med 120 tabletter

- 3 burkar med 120 tabletter (360 tabletter)

Blisters förpackningar:

Tre förpackningsstorlekar finns tillgängliga:

- PVC/PVDC/Al-blisters i en kartong med 60 filmdragerade tabletter.
- PVC/PVDC/Al-blisters i en kartong med 120 filmdragerade tabletter.
- PVC/PVDC/Al-blisters i en kartong med 40 filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 3 kartonger (120 tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 34364

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.03.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 14.04.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.01.2023