

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinavir + Ritonavir Sandoz, 200 mg + 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru (*Lopinavirum*) i 50 mg rytonawiru (*Ritonavirum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o wymiarach 19,00 × 10,20 mm, z wytłoczonym symbolem „H” po jednej stronie i „L3” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lopinavir + Ritonavir Sandoz w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Wybór produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorem proteazy, powinien opierać się na indywidualnych badaniach oporności wirusa oraz analizie prowadzonego w przeszłości leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz powinni przepisywać lekarze z doświadczeniem w leczeniu zakażeń HIV. Tabletki powlekane produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać ani rozkruszać.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Standardową zalecaną dawką produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz jest 400 mg + 100 mg (dwie tabletki powlekane o mocy 200 mg + 50 mg) dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez. U dorosłych pacjentów, gdy podczas leczenia konieczne jest stosowanie produktu leczniczego raz na dobę, produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz można podawać w dawce 800 mg + 200 mg (cztery tabletki powlekane o mocy 200 mg + 50 mg) raz na dobę, z jedzeniem lub bez. Podawanie produktu raz na dobę należy ograniczyć tylko do dorosłych pacjentów z bardzo małą liczbą mutacji opornych na inhibitor proteazy (PI) (tzn. mniej niż 3 mutacje oporne na PI zgodnie z wynikami badań klinicznych, pełna charakterystyka populacji patrz punkt 5.1) oraz uwzględnić ryzyko słabszego utrzymywania się zahamowania replikacji wirusa (patrz punkt 5.1) i większe ryzyko wystąpienia biegunki (patrz punkt 4.8) niż podczas zalecanego zwykle dawkowania dwa razy na dobę. Dla pacjentów, którzy mają trudności w połykaniu, jest dostępny roztwór doustny. Roztwór doustny zawierający lopinawir z rytonawirem można zastosować u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tabletek powlekanych.

Dzieci i młodzież (w wieku co najmniej 2 lat)

U dzieci o masie ciała 40 kg lub większej albo o powierzchni ciała (pc.)* większej niż 1,4 m² można stosować dawkę produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz stosowaną u dorosłych (400 mg + 100 mg dwa razy na dobę). Niżej przedstawiono zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg lub o powierzchni ciała między 0,5 i 1,4 m², mogących połykać tabletki powlekane. Dla dzieci, które nie mogą połknąć tabletek powlekanych, dostępne mogą być inne postacie farmaceutyczne. Nie oceniano dawkowania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz raz na dobę u dzieci.

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć stosując następujący wzór:

$$\text{pc. [m}^2\text{]} = \sqrt{(\text{wzrost [cm]} \times \text{masa ciała [kg]} / 3600)}$$

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lopinawir + Ritonawir Sandoz u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale nie można określić zaleceń dotyczących dawkowania.

Leczenie skojarzone: efawirenz lub newirapina

Poniższa tabela zawiera zalecenia dotyczące dawkowania tabletek powlekanych zawierających lopinawir z rytonawirem, stosowanych w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną, określone w zależności od powierzchni ciała u dzieci.

Zalecenia dotyczące dawkowania lopinawiru z rytonawirem u dzieci podczas leczenia skojarzonego z efawirenzem lub newirapiną	
Powierzchnia ciała [m ²]	Zalecana dawka lopinawiru z rytonawirem [mg] dwa razy na dobę*
≥0,5 do <0,8	200 mg + 50 mg
≥0,8 do <1,2	300 mg + 75 mg [†]
≥1,2 do <1,4	400 mg + 100 mg
≥1,4	500 mg + 125 mg [†]

* Tabletek powlekanych produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz nie wolno żuć, łamać ani kruszyć.

[†] Ponieważ tabletek powlekanych produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz nie można przełamywać, takiej dawki nie można podać stosując ten produkt leczniczy.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów zakażonych HIV z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększenie ogólnego wpływu lopinawiru na organizm o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Ciąża i okres po porodzie

- Modyfikacja dawki lopinawiru z rytonawirem w okresie ciąży i po porodzie nie jest konieczna.
- Kobietom w ciąży nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem raz na dobę ze względu na brak danych farmakokinetycznych i klinicznych.

Sposób podawania

Tabletki powlekane produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz podaje się doustnie. Należy połykać je

w całości, bez żucia, łamania lub rozkruszania. Produkt leczniczy można stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.

Ciężka niewydolność wątroby.

Lopinawir + Ritonawir Sandoz zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawiru z rytonawirem nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A i których zwiększenie stężenia w osoczu może spowodować ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. Do tych produktów leczniczych należą:

Grupa terapeutyczna	Produkty lecznicze w tej grupie	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia jednocześnie stosowanego produktu leczniczego		
Antagonista receptora adrenergicznego alfa-1	Alfuzosyna	Zwiększone stężenie alfuzosyny, mogące prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne stosowanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenia ranolazyny w osoczu, co może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmyczne	Amiodaron, dronedaron	Zwiększone stężenie amiodaronu i dronedaronu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenie kwasu fusydowego w osoczu. Jednoczesne stosowanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane w zakażeniach dermatologicznych (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Wenetoklaks	Zwiększone stężenie wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza na początku podawania leku i w trakcie zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Zwiększone stężenie kolchicyny w osoczu. Możliwość ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te leki.
Leki przeciwpsychotyczne, neuroleptyki	Lurazydon	Zwiększone stężenia lurazydonu w osoczu, co może zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).

	Pimozyd	Zwiększone stężenie pimozydu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń hematologicznych lub innych ciężkich działań niepożądanych tego leku.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenie kwetiapiny w osoczu, mogące prowadzić do śpiączki. Jednoczesne stosowanie z kwetiapiną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenie pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń krwionośnych i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększone stężenie cyzaprydu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Nasilone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), patrz punkt 4.5.
	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Zwiększone stężenie parytaprewiru w osoczu, stąd nasilone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), patrz punkt 4.5.
Inhibitory reduktazy HMG Co-A	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększone stężenia w osoczu lowastatyny i symwastatyny. Dlatego zwiększa się ryzyko miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenie awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany, gdy stosowany tylko w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zwiększone stężenie sildenafilu w osoczu. Dlatego zwiększa się ryzyko działań niepożądanych sildenafilu (w tym niedociśnienia tętniczego i omdlenia). Podawanie w kojarzeniu z sildenafilem u pacjentów z zaburzeniami wzrodu, patrz punkty 4.4 i 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenie wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5)
Leki uspokajające, leki nasenne	Podawany doustnie midazolam, triazolam	Zwiększone stężenia w osoczu podawanego doustnie midazolamu i triazolamu. Dlatego zwiększa się ryzyko skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te leki. Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5.
Zmniejszenie stężenia produktów leczniczych zawierających lopinawir z rytonawirem		
Leki ziołowe	Ziele dziurawca	Leki ziołowe zawierające ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) powodują ryzyko zmniejszenia stężenia w osoczu i osłabienia działania klinicznego lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności lopinawiru z rytonawirem u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Stosowanie produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C poddawanych skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej ryzyko ciężkich i groźących zgonem niepożądanych reakcji ze strony wątroby jest zwiększone. W razie jednoczesnego leczenia przeciwwirusowego z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej, dlatego stan tych pacjentów należy kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. W razie wystąpienia objawów nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia.

U pacjentów zakażonych wyłącznie HIV-1 oraz u osób leczonych profilaktycznie po narażeniu odnotowano zwiększoną aktywność aminotransferaz ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub bez takiego zwiększenia już po 7 dniach po rozpoczęciu leczenia lopinawirem z rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W niektórych przypadkach zaburzenia czynności wątroby były poważne.

Przed rozpoczęciem leczenia lopinawirem z rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne, a podczas leczenia prowadzić dokładną kontrolę.

Zaburzenia czynności nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny, dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne usunięcie ich w znacznym stopniu z organizmu metodą hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Hemofilia

U leczonych inhibitorami proteazy pacjentów z hemofilią typu A i B opisywano występowanie zwiększonego krwawienia, w tym samoistnych wylewów krwi do skóry i do jam stawowych. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie inhibitorami proteazy kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Przepuszczalnie istnieje związek przyczynowy, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy uprzedzić o możliwości wystąpienia nasilonego krwawienia.

Zapalenie trzustki

Opisywano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem, również u tych, u których rozwinęła się hipertriglicydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) otrzymywali jednocześnie inne produkty lecznicze, których podawanie wiązano z zapaleniem trzustki. Znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów jest czynnikiem ryzyka rozwoju zapalenia trzustki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV może wystąpić ryzyko podwyższenia stężenia triglicerydów i zapalenia trzustki.

W razie wystąpienia objawów klinicznych (nudności, wymioty, ból brzucha) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (zwiększona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy), należy brać pod uwagę możliwość rozpoznania zapalenia trzustki. Pacjentów, u których wystąpią te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy zbadać i w razie rozpoznania zapalenia trzustki - zaprzestać podawania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz (patrz punkt 4.8).

Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje takie obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego należy ocenić i w razie konieczności wdrożyć leczenie.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas ich pojawienia się jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Wprawdzie etiologię tego schorzenia uznaje się za wieloczynnikową (w tym związaną ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, zwiększonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Pacjentom należy poradzić, aby zwrócili się do lekarza w razie bóli w stawach, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że lopinawir z rytonawirem powodują u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u otrzymujących lopinawir z rytonawirem pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wydłużające odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir), w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas terapii przeciwretrowirusowej może wystąpić zwiększenie masy ciała i stężenia lipidów oraz glukozy we krwi. Takie zmiany mogą częściowo być związane z kontrolą przebiegu choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów istnieją w niektórych przypadkach dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, zaś w odniesieniu do masy ciała nie ma przekonujących dowodów na związek jej zmiany z żadnym konkretnym leczeniem. Przy kontrolowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia lipidowe należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Interakcje z produktami leczniczymi

Produkt leczniczy Lopinawir + Ritonawir Sandoz zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawir + Ritonawir Sandoz może zwiększać stężenie w osoczu produktów leczniczych, które są metabolizowane głównie przez CYP3A. Takie zwiększenie w osoczu stężenia jednocześnie podawanych leków może nasilać lub wydłużać ich działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększyć ekspozycję na bedakilinę, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia związanych z nią działań niepożądanych. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania bedakiliny i lopinawiru z rytonawirem. Jeśli jednak korzyści z takiego połączenia przeważają nad ryzykiem, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Zaleca się częstsze kontrolowanie zapisu EKG i kontrolowanie aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego bedakilinę).

Jednoczesne stosowanie delamanidu i silnego inhibitora CYP3A (jak lopinawir z rytonawirem) może zwiększyć ekspozycję na metabolit delamanidu, co wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc. Jeśli więc jednoczesne stosowanie delamanidu i lopinawiru z rytonawirem jest konieczne, zaleca się bardzo częste kontrolowanie EKG w trakcie całej terapii delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego delamanid).

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A (jak rytonawir) zgłaszano zagrożające życiu i powodujące zgon interakcje lekowe. Jednoczesne stosowanie z kolchicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Niezalecane jest podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z:

- tadalafil, stosowanym w leczeniu nadciśnienia płucnego (patrz punkt 4.5);
- riocyguatem (patrz punkt 4.5);
- worapaksarem (patrz punkt 4.5);
- kwasem fusydowym, stosowanym w leczeniu zakażeń kostno-stawowych (patrz punkt 4.5);
- salmeterolem (patrz punkt 4.5);
- rywaroksabanem (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz w skojarzeniu z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować przebieg leczenia pod względem bezpieczeństwa. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki podczas stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z rozuwastatyną. Jeśli wskazane jest stosowanie inhibitora reduktazy HMG-CoA, zaleca się podawanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sylденаfil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń wzroku pacjentom otrzymującym produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz. Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z tymi produktami leczniczymi znacznie zwiększy ich stężenie, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzrodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu i lopinawiru z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie syldenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego i produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz i produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT, takie jak chlorofeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Lopinavir + Ritonavir Sandoz rzeczywiście może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych, powodując nasilenie ich związanych z sercem działań niepożądanych. Działania niepożądane na serce opisywano w badaniach nieklinicznych lopinawiru z rytonawirem, dlatego obecnie nie można wykluczyć możliwości niepożądanego działania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz razem z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana razem z lopinawirem z rytonawirem powoduje znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru, co może być przyczyną istotnego osłabienia działania leczniczego lopinawiru. Odpowiedni całkowity wpływ lopinawiru z rytonawirem na organizm można osiągnąć stosując większą dawkę produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz, ale wiąże się to z większym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę i układ pokarmowy. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania, chyba że jest to uznane za bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A4, takich jak budezonid i triamcynolon, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają możliwe ryzyko układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Inne

Produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV ani AIDS. Choć wykazano, że skuteczna supresja wirusa w wyniku leczenia przeciwretrowirusowego znacząco zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć pewnego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi. U osób przyjmujących produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz nadal mogą rozwijać się zakażenia lub inne choroby związane z zakażeniem HIV i z AIDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lopinavir + Ritonavir Sandoz zawiera lopinawir i rytonawir, które w warunkach *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Jednoczesne podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz i produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP3A może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu, co może nasilić lub wydłużyć ich działanie lecznicze i niepożądane. W klinicznie znaczących stężeniach lopinawir z rytonawirem nie hamuje aktywności CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że *in vivo* lopinawir z rytonawirem indukuje swój własny metabolizm i zwiększa biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy cytochromu P450 (w tym CYP2C9 i CYP2C19) oraz w procesie glukuronidacji. Może to spowodować zmniejszenie stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych i zmniejszenie ich skuteczności.

Po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu zgłaszano przypadki wskazujące na możliwość interakcji między produktami leczniczymi zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną. U pacjentów otrzymujących lewotyroksynę należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia rytonawirem.

W punkcie 4.3 wymieniono produkty lecznicze, których jednoczesne podawanie z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz jest przeciwwskazane ze względu na spodziewane znaczne interakcje oraz ciężkie działania niepożądane.

Wszystkie badania interakcji, jeśli nie podano inaczej, przeprowadzono stosując lopinawir z rytonawirem w kapsułkach, co zapewnia o około 20% mniejszy ogólny wpływ lopinawiru na organizm niż po podaniu w tabletkach o mocy 200 mg + 50 mg.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela interakcji

W poniższej tabeli wymieniono interakcje między lopinawirem z rytonawirem a podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi. Zastosowano następujące symbole: zwiększenie „↑”, zmniejszenie „↓”, bez zmiany „↔”, raz na dobę „QD”, dwa razy na dobę „BID” i trzy razy na dobę „TID”.

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych niżej stosowano lopinawir z rytonawirem w zalecanej dawce (tzn. 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę).

Produkt leczniczy podawany w skojarzeniu wg grupy terapeutycznej	Wpływ na stężenia produktu leczniczego Średnia geometryczna [%] zmiany AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące jednoczesnego podawania z produktem Lopinawir + Ritonawir Sandoz
<i>Leki przeciwvirusowe</i>		
<i>Nukleozydowe i nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Stawudyna, lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą się zmniejszyć w wyniku nasilenia glukuronidacji przez lopinawir z rytonawirem.	Kliniczne znaczenie zmniejszenia stężenia abakawiru i zydowudyny nie jest znane.
Tenofowir, 300 mg QD	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinawir: ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna. Większe stężenia tenofowiru mogą nasilać jego działania niepożądane, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg QD	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Dawkę produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz podawanego w skojarzeniu z efawirenzem należy zwiększyć do 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę. Produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz stosowanego w skojarzeniu z efawirenzem nie należy podawać raz na dobę.
Efawirenz, 600 mg QD (Lopinawir + rytonawir 500 mg +125 mg BID)	Lopinawir: ↔ (w porównaniu z dawką 400 mg/100 mg BID w monoterapii)	
Newirapina, 200 mg BID	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Dawkę produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz podawanego w skojarzeniu z newirapiną należy zwiększyć do 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę. Produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz stosowanego w skojarzeniu z newirapiną nie należy podawać raz na dobę.
<u>Etrawiryna</u> (Lopinawir + rytonawir tabletki 400 mg + 100 mg BID)	Etrawiryna: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Rylpiwiryna (Lopinawir + rytonawir	Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74%	Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem i rylpiwiryny powoduje

<p>kapsułki 400 mg + 100 mg BID)</p>	<p>C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔</p> <p>(hamowanie aktywności izoenzymów CYP3A)</p>	<p>zwiększenie stężenia ryłpiwiryny w osoczu, ale zmiana dawki nie jest konieczna.</p>
<p><i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i></p>		
<p>Marawirok</p>	<p>Marawirok: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97%</p> <p>Na skutek zahamowania aktywności CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.</p>	<p>Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas stosowania razem z produktem Lopinawir + Ritonawir Sandoz w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę.</p>
<p><i>Inhibitor integrazy</i></p>		
<p>Raltegrawir</p>	<p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30% Lopinawir: ↔</p>	<p>Zmiana dawki nie jest konieczna.</p>
<p><i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, zasadniczo nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.</p>		
<p>Fosamprenawir + rytonawir (700 mg + 100 mg BID)</p> <p>(Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg BID)</p> <p>lub</p> <p>Fosamprenawir (1400 mg BID)</p> <p>(Lopinawir + rytonawir 533 mg + 133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenawir: stężenie amprenawiru jest znacząco zmniejszone.</p>	<p>W porównaniu ze stosowaniem fosamprenawiru z rytonawirem w standardowych dawkach, podawanie zwiększonych dawek fosamprenawiru (1400 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem (533 mg + 133 mg dwa razy na dobę) pacjentom leczonym uprzednio inhibitorami proteazy, powodowało częstsze występowanie żołądkowo-jelitowych działań niepożądanych i zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz stosowanego w skojarzeniu z amprenawirem nie należy podawać raz na dobę.</p>

Indynawir, 600 mg BID	Indynawir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-krotne C _{max} : ↓ (w porównaniu ze stosowaniem indynawiru 800 mg TID w monoterapii) Lopinawir: ↔ (w porównaniu z danymi uzyskanymi w przeszłości)	Nie ustalono odpowiedniego dawkowania tego połączenia leków, uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.
Sakwinawir 1000 mg BID	Sakwinawir: ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Typranawir + rytonawir (500 mg + 100 mg BID)	Lopinawir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
<i>Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinawir: ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Ranitydyna (150 mg w dawce pojedynczej)	Ranitydyna: ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
<i>Antagonista receptora adrenergicznego alfa-1</i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: w wyniku hamowania aktywności CYP3A przez lopinawir z rytonawirem, można oczekiwać zwiększenia się stężenia alfuzosyny.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ze względu na możliwość zwiększenia toksyczności alfuzosyny, w tym niedociśnienia tętniczego.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanyl	Fentanyl: zwiększone ryzyko działań niepożądanych (depresji oddechowej, uspokojenia) na skutek większych stężeń w osoczu spowodowanych przez hamowanie aktywności CYP3A4 przez lopinawir z rytonawirem.	Podczas jednoczesnego stosowania fentanylu i produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz zaleca się uważne kontrolowanie działań niepożądanych, zwłaszcza depresji oddechowej, ale także uspokojenia.
<i>Leki przeciwdławicowe</i>		
Ranolazyna	Spodziewane jest zwiększenie stężenia ranolazyny ze względu na hamowanie CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem i ranolazyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwartmyczne</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: możliwość zwiększenia ich stężeń na skutek hamowania CYP3A4 przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem i amiodaronu lub dronedaronu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań

		niepożądanych.
Digoksyna	Digoksyna: stężenie w osoczu może się zwiększyć na skutek hamowania glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem. W miarę indukowania Pgp zwiększone stężenia digoksyny mogą się z czasem zmniejszyć.	Zaleca się ostrożność i, jeśli to możliwe, monitorowanie stężenia digoksyny podczas jednoczesnego podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz i digoksyny. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz pacjentom stosującym digoksynę, gdyż można spodziewać się silnego, hamującego działania rytonawiru na Pgp, które istotnie zwiększy stężenie digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów otrzymujących produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz prawdopodobnie spowoduje, że zwiększenie stężenia digoksyny będzie mniejsze od oczekiwanego.
Beprydyl, działająca ogólnie lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca ogólnie lidokaina, chinidyna: stężenia mogą się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania z lopinawirem z rytonawirem.	Zaleca się ostrożność i, jeśli to możliwe, monitorowanie stężenia terapeutycznego.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: spodziewane jest umiarkowane zwiększenie AUC na skutek hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (CrCL <30 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podczas stosowania klarytromycyny z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Afatynib (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	Afatynib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Stopień zwiększenia zależy od czasu podawania rytonawiru. W wyniku hamowania BCRP (białka oporności raka piersi/ABCG2) i silnego hamowania glikoproteiny P (P-gp) przez lopinawir z rytonawirem.	Należy zachować ostrożność podczas stosowania afatynibu z lopinawirem/rytonawirem. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki, patrz ChPL zawierającego afatynib. Należy monitorować działania niepożądane związane z stosowaniem afatynibu.
Cerytynib	Stężenie w surowicy może być	Należy zachować ostrożność

	zwiększone na skutek hamowania aktywności CYP3A i P-gp przez lopinawir z rytonawirem.	podczas stosowania cerytynibu z lopinawirem/rytonawirem. Zalecenia dotyczące dostosowania dawki, patrz ChPL zawierającego cerytynib. Należy monitorować działania niepożądane związane z stosowaniem cerytynibu.
Większość inhibitorów kinazy tyrozyny, tj. dazatynib i nilotynib, winkrystyna, winblastyna	Większość inhibitorów kinazy tyrozyny, tj. dazatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania CYP3A4 przez lopinawir z rytonawirem.	Uważne monitorowanie tolerancji leków przeciwnowotworowych.
Ibrutynib	Możliwe jest zwiększenie stężenia w surowicy w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie ibrutynibu i produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz może zwiększyć ekspozycję na ibrutynib prowadząc do zwiększenia ryzyka działania toksycznego, w tym ryzyka zespołu rozpadu guza. Należy unikać jednoczesnego stosowania obu produktów leczniczych. Jeśli korzyść przewyższa ryzyko, a stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz jest konieczne, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy działania toksycznego.
Wenetoklaks	Możliwe jest zwiększenie stężenia w surowicy w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Możliwe jest zwiększenie stężenia wenetoklaksu w surowicy w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem, prowadzące do zwiększenia ryzyka zespołu rozpadu guza na początku podawania leku i w trakcie zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz ChPL zawierającego wenetoklaks). U pacjentów, u których zakończono fazę zwiększania dawki i otrzymują wenetoklaks w stałej dawce dobowej, dawkę wenetoklaksu stosowanego jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A należy

		zmniejszyć o co najmniej 75% (patrz instrukcje dotyczące dawkowania w ChPL zawierającego wenetoklaks). Należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania wenetoklaksu.
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: możliwy wpływ na stężenie podczas jednoczesnego stosowania z lopinawirem z rytonawirem ze względu na indukowanie CYP2C9.	Zaleca się kontrolowanie wartości INR (międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego).
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% W wyniku zahamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie rywaroksabanu i produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz może zwiększyć ogólny wpływ rywaroksabanu na organizm, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz (patrz punkt 4.4).
Worapaksar	Stężenie w surowicy może być zwiększone na skutek hamowania aktywności CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania worapaksaru z lopinawirem/rytonawirem (patrz punkt 4.4 oraz ChPL zawierającego worapaksar).
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Fenytoina	Fenytoina: stężenie w stanie stacjonarnym było umiarkowanie zmniejszone na skutek indukowania izoenzymów CYP2C9 i CYP2C19 przez lopinawir z rytonawirem. Lopinawir: stężenia są zmniejszone na skutek indukowania CYP3A przez fenytoinę.	Należy zachować ostrożność podczas stosowania fenytoiny z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz. Należy kontrolować stężenie fenytoiny stosowanej jednocześnie z lopinawirem z rytonawirem. Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz nie należy podawać raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.
Karbamazepina i fenobarbital	Karbamazepina:	Należy zachować ostrożność

	<p>stężenie w surowicy może się zwiększyć w wyniku zahamowania aktywności CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.</p> <p>Lopinawir: stężenie może się zmniejszyć w wyniku indukowania CYP3A przez karbamazepinę i fenobarbital.</p>	<p>podając karbamazepinę lub fenobarbital z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz.</p> <p>Należy kontrolować stężenie karbamazepiny i fenobarbitalu podczas stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie należy podawać produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.</p>
Lamotrygina i walproinian	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>W wyniku pobudzenia glukuronidacji lamotryginy Walproinian: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz jednocześnie z kwasem walproinowym lub walproinianem należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>Pacjenci, którzy rozpoczynają lub przerywają stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz, przyjmujący jednocześnie lamotryginę w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje się produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz lub jej zmniejszenie, jeśli przerywa się stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz.</p> <p>Dlatego zaleca się regularne oznaczanie stężenia lamotryginy w osoczu, zwłaszcza przed rozpoczęciem leczenia i w</p>

		<p>ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz, w celu ustalenia, czy jest konieczna modyfikacja dawki lamotryginy.</p> <p><u>Pacjenci, którzy przyjmują produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz i rozpoczynają stosowanie lamotryginy:</u> nie jest konieczna zmiana zalecanego stopniowego zwiększania dawki lamotryginy.</p>
<i>Leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe</i>		
<p>Trazodon w dawce pojedynczej (Rytonawir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Podczas jednoczesnego stosowania trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane w postaci nudności, zawrotów głowy, niedociśnienia tętniczego i omdlenia.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z lopinawirem i rytonawirem powoduje podobne zwiększenie ekspozycji na trazodon. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego i rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
<p>Ketokonazol i itraconazol</p>	<p>Ketokonazol, itraconazol: stężenia w surowicy mogą się zwiększyć na skutek zahamowania aktywności CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.</p>	<p>Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (>200 mg na dobę).</p>
<p>Worykonazol</p>	<p>Worykonazol: stężenie może się zmniejszyć.</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego podawania worykonazolu i rytonawiru w małej dawce (100 mg dwa razy na dobę), takiej jak w produkcie Lopinavir + Ritonavir Sandoz, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia stosowanie worykonazolu.</p>
<i>Leki przeciw dnie moczanowej</i>		
<p>Kolchicyna w dawce pojedynczej (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Kolchicyna: AUC: ↑ 3-krotne C_{max}: ↑ 1,8-krotne W wyniku hamowania P-gp i (lub) CYP3A4 przez rytonawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z kolchicyną pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji</p>

		związanych z działaniem kolchicyny, takich jak działanie toksyczne na układ nerwowo-mięśniowy (w tym wystąpienie rabdomiolizy) (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, wymagających leczenia lopinawirem z rytonawirem, zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie jej stosowania. Należy zapoznać się z ChPL zawierającego kolchicynę.
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenie może się zwiększyć w wyniku zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, zwłaszcza rabdomiolizy (patrz punkt 4.3). W przypadku jego stosowania w zakażeniach kostno-stawowych, kiedy jednoczesne podawanie jest nieuniknione, bezwzględnie zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną działań niepożądanych ze strony mięśni (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciw mykobakteriom</i>		
Bedakilina (w dawce pojedynczej) (Lopinawir/rytonawir 400 mg + 100 mg BID, dawki wielokrotne)	Bedakilina: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Wyraźniejszy wpływ na stężenie bedakiliny w osoczu można obserwować podczas długotrwałego stosowania skojarzonego z lopinawirem/rytonawirem. Hamowanie aktywności CYP3A4 prawdopodobnie na skutek działania lopinawiru z rytonawirem.	Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z działaniem bedakiliny, należy unikać jej jednoczesnego stosowania z lopinawirem/rytonawirem. Jeśli korzyść ze skojarzonego leczenia przeważa nad ryzykiem, należy zachować ostrożność. Zaleca się częstsze kontrolowanie EKG i aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz ChPL zawierającego bedakilinę).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinawir/rytonawir 400 mg + 100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (czynny metabolit delamanidu):	Ze względu na ryzyko związanego z DM-6705 wydłużenia odstępu QTc, w razie konieczności jednoczesnego stosowania

	<p>AUC: ↑ 30%</p> <p>Wyraźniejszy wpływ na ekspozycję na DM-6705 można obserwować podczas długotrwałego stosowania skojarzonego z lopinawirem/rytonawirem.</p>	<p>delamanidu i lopinawiru z rytonawirem, zaleca się bardzo częste kontrolowanie EKG w trakcie całej terapii delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz ChPL zawierającego delamanid).</p>
Ryfabutyna, 150 mg QD	<p>Ryfabutyna (lek macierzysty i czynny metabolit 25-O-deacetylorfabutyna):</p> <p>AUC: ↑ 5,7-krotne</p> <p>C_{max}: ↑ 3,5-krotne</p>	<p>Jeśli ryfabutyna stosowana jest z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu, podawanych w wyznaczone dni (np. poniedziałek - środa - piątek). W związku ze spodziewanym zwiększeniem się ogólnego wpływu ryfabutyny na organizm, zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg 3 razy w tygodniu, zaleca się dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu, podawanych w wyznaczone dni. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może być niewystarczająca dla zapewnienia optymalnego wpływu ryfabutyny, co wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności na ryfabutynę i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz.</p>
Ryfampicyna	<p>Lopinawir: można obserwować znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru w wyniku indukowania CYP3A przez ryfampicynę.</p>	<p>Nie zaleca się podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż zmniejszenie się stężenia lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Modyfikacja dawki produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz 400 mg + 400 mg [tzn. Lopinavir + Ritonavir Sandoz (400 mg +</p>

		100 mg) + rytonawir (300 mg)] dwa razy na dobę umożliwia skompensowanie działania ryfampicyny indukującego izoenzym CYP3A4. Taka modyfikacja dawki może się jednak wiązać ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT oraz nasileniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Należy zatem unikać takiego leczenia skojarzonego, jeśli nie jest ono bezwzględnie konieczne. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, zwiększoną dawkę produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz 400 mg + 400 mg dwa razy na dobę można podawać w skojarzeniu z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i działanie lecznicze. Dawkę produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Lurazydon	Spodziewane jest zwiększenie stężenia lurazydonu w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie z lurazydonem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	Spodziewane jest zwiększenie stężenia pimozydu w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz i pimozydu jest przeciwwskazane, gdyż może zwiększyć ryzyko ciężkich zaburzeń układu krwiotwórczego lub innych ciężkich działań niepożądanych pimozydu (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	Spodziewane jest zwiększenie stężenia kwetiapiny w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może nasilić toksyczne działanie kwetiapiny.
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam pozajelitowy:	Produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz nie należy stosować w skojarzeniu z midazolamem podawanym

	AUC: ↑ 4-krotne Na skutek zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić w oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w razie wystąpienia depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć modyfikację dawki midazolamu, zwłaszcza, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.
<i>Agonista receptora adrenergicznego β_2 (długo działający)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: stężenie może się zwiększyć na skutek zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu może spowodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, związanych ze stosowaniem salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i częstoskurczu zatokowego. Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z salmeterolem (patrz punkt 4.4).
<i>Antagoniści wapnia</i>		
Felodypina, nifedypina i nikardypina	Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia mogą się zwiększyć na skutek zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Zaleca się kliniczne monitorowanie działań terapeutycznych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz.
<i>Kortykosteroidy</i>		
Deksametazon	Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszyć na skutek pobudzenia CYP3A przez deksametazon.	Zaleca się kliniczne monitorowanie skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy

		leki te są podawane w skojarzeniu z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz.
Propionian flutykazonu, budezonid, triamcinolon podawane wziewnie, we wstrzyknięciu lub donosowo	Propionian flutykazonu: 50 µg donosowo 4 razy na dobę stężenia w osoczu: ↑ stężenia kortyzolu: ↓ 86%	Podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej należy oczekiwać nasilenia jego działania. Zgłaszano występowanie układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym wziewnie lub donosowo. Takie działanie może również dotyczyć innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu i triamcinolonu. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz i tych glikokortykosteroidów, jeśli spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają możliwego ryzyka układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować ich działania miejscowe i układowe lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto podczas odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy czas.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PEG5)</i>		
Awanafil (rytonawir 600 mg BID)	Awanafil: AUC: ↑ 13-krotne W wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Stosowanie awanafilu z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania CYP3A	<u>W leczeniu nadciśnienia płucnego:</u> jednoczesne stosowanie

	przez lopinawir z rytonawirem.	produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z syldenafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z tadalafilami.
Syldenafil	Syldenafil: AUC: ↑ 11-krotnie W wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	<u>W zaburzeniach wzroku:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz oraz nasilić ich kontrolę ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym niedociśnienia, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzroku (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz nie należy podawać syldenafilu w dawkach większych niż 25 mg w ciągu 48 godzin, a tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg co 72 godziny.
Wardenafil	Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotnie W wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Stosowanie wardenafilu z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Alkaloidy sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Możliwe jest zwiększenie stężenia w surowicy w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane, gdyż może prowadzić do ostrego działania toksycznego alkaloidów sporyszu, w tym skurczu naczyń krwionośnych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).
<i>Leki wpływające na motorykę przewodów pokarmowych</i>		
Cyzapryd	Możliwe jest zwiększenie stężenia w surowicy w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem i alkaloidów sporyszu jest przeciwwskazane, gdyż może zwiększyć ryzyko ciężkich zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.3).

<i>Działające bezpośrednio leki przeciwwirusowe (przeciw HCV)</i>		
Elbaswir/grazoprewir (50 mg + 200 mg QD)	Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotne C _{max} : ↑ 1,87-krotne C ₂₄ : ↑ 3,58-krotne Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotne C _{max} : ↑ 6,1-krotne C ₂₄ : ↑ 20,70-krotne (połączenie mechanizmów, w tym hamowanie CYP3A) Lopinawir: ↔	Jednoczesne stosowanie lopinawiru z rytonawirem i elbaswiru z grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ombitaswir/parytaprewir/ rytonawir + dazabuwir (25 mg +150 mg +100 mg QD + 400 mg BID) Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg BID	Ombitaswir: ↔ Parytaprewir: AUC: ↑ 2,17-krotne C _{max} : ↑ 2,04-krotne C _{trough} : ↑ 2,36-krotne (hamowanie CYP3A/transporterów pompy lekowej) Dazabuwir: ↔ Lopinawir: ↔	Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane. Lopinawir z rytonawirem w dawce 800 mg + 200 mg QD podawano z obitaswirem/parytaprewirem/Rytonawirem z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Wpływ na działające bezpośrednio leki przeciwwirusowe i lopinawir było podobne do obserwowanego po zastosowaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 8400 mg + 100 mg BID (patrz punkt 4.3).
Ombitaswir/parytaprewir/ rytonawir (25 mg +150 mg +100 mg QD) Lopinawir + rytonawir 400 mg + 100 mg BID	Ombitaswir: ↔ Parytaprewir: AUC: ↑ 6,10-krotne C _{max} : ↑ 4,76-krotne C _{trough} : ↑ 12,33-krotne (hamowanie CYP3A/transporterów pompy lekowej) Lopinawir: ↔	
<i>Inhibitory proteazy HCV</i>		
Boceprewir 800 mg trzy razy na dobę	Boceprewir: AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 50% C _{min} : ↓ 57% Lopinawir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↓ 43%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz i boceprewiru.
Symeprewir 200 mg na dobę (rytonawir 100 mg BID)	Symeprewir: AUC: ↑ 7,2-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne C _{min} : ↑ 14,4-krotne	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz i symeprewiru.
Telaprewir 750 mg trzy razy na dobę	Telaprewir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 53% C _{min} : ↓ 52% Lopinawir: ↔	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz i telaprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszyć, gdyż preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny indukują izoenzym CYP3A.	Nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny razem z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli pacjent stosuje już

		<p>preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i, jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenia lopinawiru i rytonawiru mogą się zwiększyć po odstawieniu dziurawca i może być konieczne ponowne dobranie dawki produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego bezpieczne jest rozpoczęcie przyjmowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca.</p>
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimus	Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir z rytonawirem hamuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się częstsze kontrolowanie stężeń terapeutycznych tych leków w osoczu, aż do ich ustabilizowania.
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów w osoczu</i>		
Lowastatyna i symwastatyna	Lowastatyna, symwastatyna: znacząco zwiększone stężenia w osoczu w wyniku zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Ponieważ zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rhabdmiolizę, podawanie ich razem z produktem Lopinavir + Ritonavir Sandoz jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5.9-krotne C _{max} : ↑ 4.7-krotne W wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny uznane jest za bezwzględnie konieczne, należy podawać jej najmniejszą możliwą dawkę i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna, 20 mg QD	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny zasadniczo nie zależy od izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie jej stężenia w osoczu. Mechanizm tej interakcji może	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4).

	wynikać z działania hamującego na białka transportujące.	
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji. Metabolizm prawastatyny nie zależy od izoenzymu CYP450. Metabolizm fluwastatyny częściowo zależy od izoenzymu CYP2C9.	Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie fluwastatyny lub prawastatyny.
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfina, 16 mg raz na dobę	Buprenorfina: ↔	Zmiana dawki nie jest konieczna.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezsokórne), konieczne jest stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży.
<i>Środki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i>		
Bupropion	Bupropion i jego czynny metabolit, hydroksybupropion: AUC i C _{max} ↓ ~50% Działanie to może być wynikiem pobudzenia metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie lopinawiru z rytonawirem i bupropionu uzna się za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując skuteczność kliniczną bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo że obserwuje się indukowanie metabolizmu.
<i>Substytucyjne leczenie hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu rytonawiru do obrotu zgłaszano przypadki wskazujące na możliwość interakcji między rytonawirem a lewotyroksyną.	U pacjentów otrzymujących lewotyroksynę należy kontrolować stężenie TSH przynajmniej w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem z rytonawirem.
<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	Lopinawir + rytonawir: stężenia lopinawiru z rytonawirem w osoczu mogą zmniejszyć się ze względu na indukowanie CYP3A4 przez bozentan. Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 6-krotne Początkowo C _{min} bozentan: ↑	Należy zachować ostrożność stosując produkt Lopinawir + Ritonawir Sandoz z bozentanem. Gdy produkt Lopinawir + Ritonawir Sandoz podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV i uważnie obserwować, czy u

	około 48-krotne. W wyniku zahamowania CYP3A4 przez lopinawir z rytonawirem.	pacjentów nie występują objawy toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.
Riocyguat	Stężenie w surowicy może być zwiększone na skutek hamowania CYP3A i P-gp przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania riocyguatu z lopinawirem/rytonawirem (patrz punkt 4.4 oraz ChPL zawierającego riocyguat).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji między lopinawirem z rytonawirem a dapsonem, trimetoprimem z sulfametoksazolem, azytromycyną lub flukonazolem.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, podejmując decyzję o stosowaniu leków przeciwretrowirusowych u kobiet w ciąży w celu leczenia zakażenia HIV i, w konsekwencji, zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, w ocenie bezpieczeństwa dla płodu należy uwzględnić dane z badań na zwierzętach oraz doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży.

Stosowanie lopinawiru z rytonawirem oceniano u ponad 3000 kobiet w ciąży, w tym ponad 1000 w I trymestrze.

Po wprowadzeniu lopinawiru z rytonawirem do obrotu, na podstawie danych z prowadzonego od stycznia 1989 roku rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry), u ponad 1000 kobiet otrzymujących lopinawir z rytonawirem w I trymestrze ciąży nie odnotowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych związanych z lekiem. Częstość wad wrodzonych po narażeniu na lopinawir w którymkolwiek trymestrze ciąży była porównywalna z częstością obserwowaną w populacji ogólnej. Nie zaobserwowano modelu wad rozwojowych świadczącego o wspólnej etiologii. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Wspomniane dane wskazują, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Lopinawir można stosować w czasie ciąży, jeśli jest to konieczne ze względów klinicznych.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir przenika do mleka samic. Nie wiadomo, czy przenika również do mleka kobiecego. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matka zakażona HIV w żadnym wypadku nie karmiła dziecka piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Nie są dostępne dane dotyczące wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia lopinawirem z rytonawirem notowano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem oceniano w badaniach klinicznych II-IV fazy

u ponad 2600 pacjentów, z których ponad 700 otrzymywało raz na dobę dawkę 800 mg + 200 mg (6 kapsułek lub 4 tabletki). Oprócz nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), w niektórych badaniach stosowano lopinawir z rytonawirem w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lopinawirem z rytonawirem podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicydemia oraz hipercholesterolemia. Ryzyko biegunki może być większe, gdy produkt Lopinavir + Ritonavir Sandoz podaje się raz na dobę. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować na początku leczenia, a hipertriglicydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. U 7% uczestników badań II-IV fazy działania niepożądane związane z leczeniem były przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu.

Należy podkreślić, że u pacjentów otrzymujących lopinawir z rytonawirem odnotowano przypadki zapalenia trzustki, również u pacjentów, u których wystąpiła hipertriglicydemia. Ponadto w czasie stosowania lopinawiru z rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odcinka PR (patrz punkt 4.4).

b. Tabela zestawienia działań niepożądanych

Działania niepożądane notowane u dorosłych pacjentów i u dzieci w badaniach klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu lopinawiru i rytonawiru do obrotu

Następujące reakcje niepożądane uznano za działania niepożądane. Kategoria częstości obejmuje wszystkie notowane działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez względu na ocenę związku przyczynowego w poszczególnych przypadkach. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane o nieznanym częstości odnotowano w okresie po wprowadzeniu lopinawiru z rytonawirem do obrotu.

Działania niepożądane notowane u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu lopinawiru z rytonawirem do obrotu		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, w tym zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie mieszków włosowych i czyrak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
	Niezbyt często	Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hipogonadyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zaburzenia związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi, w tym cukrzyca, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój
	Niezbyt często	Niezwykłe sny, osłabienie libido

Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy (w tym migrena), neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność
	Niezbyt często	Udar mózgu, drgawki, zaburzenia smaku, brak smaku, drżenie
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia spowodowane zmianami miażdżycowymi, takie jak zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, niedomykalność zastawki trójdzielnej
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności
	Często	Zapalenie trzustki ¹ , wymioty, choroba refluksowa przełyku, zapalenie żołądka i jelit, ból brzucha (w nadbrzuszu i w dolnej części brzucha), poszerzenie obwodu brzucha, niestrawność, żylaki odbytu, wzdęcia.
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego, w tym wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i krwotok z odbytnicy, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie jamy ustnej, nietrzymanie kału, zaparcie, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT
	Niezbyt często	Stłuszczenie wątroby, powiększenie wątroby, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
	Częstość nieznana	Żółtaczką
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, w tym wysypka plamkowo-grudkowa, zapalenie skóry z wysypką, w tym wyprysk i łojotokowe zapalenie skóry, poty nocne, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, zapalenie naczyń włosowatych, zapalenie naczyń krwionośnych
	Częstość nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym ból stawów i ból pleców, zaburzenia mięśni, tj. osłabienie siły mięśni i skurcze
	Niezbyt często	Rabdomioliza, martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zapalenie nerek, krwiomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia wzrodu, zaburzenia miesiączkowania – brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, w tym osłabienie

¹ patrz punkt 4.4: „Zapalenie trzustki” i „Zwiększenie stężenia lipidów”

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutyzakonu podawany drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić po zastosowaniu innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A cytochromu P450, np. budesonidu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, zwłaszcza w połączeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, notowano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK), bóle mięśni, zapalenie mięśni oraz (rzadko) rabdomiolizę.

Parametry metaboliczne

Podczas terapii przeciwtretowirusowej może zwiększyć się masa ciała pacjenta oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności może wystąpić na początku skojarzonego leczenia przeciwtretowirusowego (CART) reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), ale czas pojawienia się tych zaburzeń jest bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV lub poddawanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu przeciwtretowirusowemu (CART). Częstość występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

d. Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku 2 lat i starszych jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych (patrz tabela w punkcie b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące ostrego przedawkowania lopinawiru z rytonawirem u ludzi jest ograniczone.

Do niepożądanych objawów klinicznych obserwowanych u psów należą: ślinotok, wymioty oraz biegunka lub nieprawidłowe stolce. U myszy, szczurów i psów obserwowano następujące objawy działania toksycznego: zmniejszenie aktywności, ataksję, wyniszczenie, odwodnienie i drżenia mięśniowe.

Nie ma swoistej odtrutki w przypadku przedawkowania lopinawiru z rytonawirem. Leczenie przedawkowania produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz powinno obejmować ogólne postępowanie podtrzymujące, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta. Jeśli to wskazane, należy usunąć niewchłonięty lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywnego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętego leku. Ponieważ lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu tych substancji czynnych z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego; złożone leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażenia HIV.

Kod ATC: J05AR10

Mechanizm działania

Lopinawir warunkuje przeciwwirusowe działanie produktu Lopinawir + Ritonawir Sandoz. Lopinawir jest inhibitorem proteazy HIV-1 i HIV-2. Zahamowanie proteazy HIV zapobiega rozszczepieniu kompleksu poliproteinowego *gag-pol*, prowadząc do powstawania niedojrzałych, niezdolnych do zakażenia cząsteczek wirusa.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano w randomizowanym krzyżowym badaniu kontrolowanym placebo i substancją czynną (moksyflokscyna w dawce 400 mg raz na dobę), w którym u 39 zdrowych dorosłych wykonano w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górną granicą 95% przedziału ufności) w porównaniu z placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV + r w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę i w grupie otrzymującej większą od leczniczej dawkę 800 mg + 200 mg dwa razy na dobę. Wydłużenie zespołu QRS od 6 ms do 9,5 ms, wywołane podawaniem lopinawiru z rytonawirem w dużej dawce (800 mg + 200 mg dwa razy na dobę), przyczynia się do wydłużenia odstępu QT. Oba schematy dawkowania powodowały zwiększenie ogólnego wpływu na organizm w 3. dniu około 1,5- i 3-krotnie większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanych dawek LPV + r raz na dobę lub dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu z wartością początkową lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu zaobserwowano również w 3. dniu niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących lopinawir z rytonawirem. Średnia zmiana w stosunku do wartości początkowych odcinka PR wynosiła od 11,6 ms do 24,4 ms w ciągu 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 286 ms i nie zaobserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Działanie przeciwwirusowe in vitro

Działanie przeciwwirusowe *in vitro* lopinawiru na laboratoryjne i kliniczne szczepy HIV oceniano w liniach komórek limfoblastycznych w stanie ostrego zakażenia oraz w limfocytach krwi obwodowej. Bez ludzkiej surowicy średnie stężenie (IC_{50}) lopinawiru skutecznie działające na pięć różnych laboratoryjnych szczepów HIV-1 wynosiło 19 nM. Bez ludzkiej surowicy lub w obecności 50% ludzkiej surowicy średnia wartość IC_{50} lopinawiru skutecznie działającego na HIV-1_{IIIB} w komórkach MT4 wynosiła odpowiednio 17 nM i 102 nM. Bez ludzkiej surowicy średnia wartość IC_{50} lopinawiru skutecznie działającego na kilka różnych szczepów wyodrębnionych w warunkach klinicznych HIV-1 wynosiła 6,5 nM.

Oporność

Selekcja oporności in vitro

W warunkach *in vitro* wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem samego lopinawiru oraz lopinawiru z rytonawirem w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu uzyskiwanym podczas leczenia skojarzonego. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach wskazuje, że rytonawir w opisanym stosunku stężeń nie wpływa istotnie na selekcję opornych na lopinawir wirusów.

Podsumowując, z charakterystyki *in vitro* fenotypowej oporności krzyżowej między lopinawirem i innymi inhibitorami proteazy wynika, że zmniejszona wrażliwość na lopinawir ściśle koreluje ze zmniejszeniem wrażliwości na rytonawir i indynawir, ale nie koreluje ściśle ze zmniejszoną

wrażliwością na amprenawir, sakwinawir i nelfinawir.

Analiza oporności u pacjentów niepoddawanych uprzednio leczeniu przeciwretrowirusowemu

W badaniach klinicznych, w których analizowano ograniczoną liczbę wyizolowanych szczepów, nie obserwowano selekcji oporności na lopinawir u nieleczonych uprzednio pacjentów bez istotnej początkowej oporności na inhibitory proteazy. Dodatkowe informacje znajdują się w szczegółowym opisie badań klinicznych.

Analiza oporności u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy

Selekcję oporności na lopinawir u pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia inhibitorem proteazy charakteryzowano na podstawie analizy kolejnych szczepów wyodrębnionych od 19 pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. U pacjentów tych wystąpiła niepełna supresja wirusologiczna lub nawrót wirerii po początkowej odpowiedzi na leczenie lopinawirem z rytonawirem i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wirerii (zdefiniowaną jako wystąpienie nowych mutacji lub dwukrotne zwiększenie fenotypowej oporności na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których szczepy wyodrębnione na początku wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej występowały mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. W przypadku 19 wyodrębnionych szczepów wykazano 4,3-krotne zwiększenie wartości IC_{50} w stosunku do szczepów wyodrębnionych na początku (od 6,2- do 43-krotnego w stosunku do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru na 112 szczepów wyodrębnionych w warunkach klinicznych od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych szczepów następujące mutacje proteazy HIV związane były ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Mediana wartości IC_{50} lopinawiru przeciw izolatom z mutacjami 0-3, 4-5, 6-7 i 8-10 w powyższych pozycjach aminokwasów była odpowiednio 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0-krotnie większa od wartości IC_{50} przeciw HIV typu dzikiego. W przypadku 16 wirusów, które wykazywały ponad 20-krotną zmianę wrażliwości, mutacje wystąpiły w pozycjach 10, 54, 63 plus 82 i (lub) 84. Ponadto wirusy te zawierały średnio 3 mutacje w pozycjach aminokwasów 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Poza mutacjami opisanymi wyżej, mutacje V32I i I47A obserwowano w wyizolowanych po nawrocie wirerii wirusach ze zmniejszoną wrażliwością na lopinawir, pochodzących od pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i otrzymujących aktualnie lopinawir z rytonawirem, a mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wirerii od pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem.

Wnioski dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub schematów mutacji mogą zmieniać się wraz z pojawieniem się dodatkowych danych. Zaleca się, aby podczas analizy wyników testów oporności zawsze korzystać z aktualnych systemów interpretacji.

Działanie przeciwwirusowe produktu Lopinavir + Ritonavir Sandoz u pacjentów leczonych bez powodzenia inhibitorem proteazy

U 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy badano znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir poprzez ocenę wirusologiczną odpowiedzi na stosowanie lopinawiru z rytonawirem, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa. Wartość IC_{50} lopinawiru przeciw 56 początkowym izolatom wirusa była od 0,6 do 96-krotnie większa niż wartość IC_{50} przeciw HIV typu dzikiego. Po 48 tygodniach leczenia lopinawirem z rytonawirem, efawirenzem i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, poziom RNA HIV w osoczu 400 kopii/ml stwierdzono u 93% (25/27), 73% (11/15) i 25% (2/8) pacjentów z początkową wrażliwością na lopinawir zmniejszoną odpowiednio <10 razy, 10 do 40 razy oraz >40 razy. Ponadto odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) pacjentów z mutacjami 0-5, 6-7 oraz 8-10 z powyższych mutacji proteazy HIV, związanymi ze

zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali wcześniej ani lopinawiru z rytonawirem, ani efawirenzu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenzu, zwłaszcza u pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. W badaniu tym nie uczestniczyła grupa kontrolna nieotrzymująca lopinawiru z rytonawirem.

Oporność krzyżowa

Aktywność innych inhibitorów proteazy przeciw wyizolowanym wirusom, w których rozwinęła się narastająca oporność na lopinawir po zastosowaniu leczenia lopinawirem z rytonawirem u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy. Występowanie oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy analizowano w uzyskanych po nawrocie wiremii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań II fazy i jednego badania III fazy lopinawiru z rytonawirem u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wiremii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana) w porównaniu z wirusem typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wiremii albo zachowały oporność (jeśli wykazywały na początku oporność krzyżową), albo rozwinęły istotną oporność krzyżową na indynawir, sakwinawir i atazanawir. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie aktywności amprenawiru, a wartości IC₅₀ dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wiremii zwiększyły się odpowiednio 3,7-krotnie i 8-krotnie (mediana). Wyizolowane wirusy zachowały wrażliwość na typranawir, a wartości IC₅₀ dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wiremii zwiększyły się odpowiednio 1,9-krotnie i 1,8-krotnie (mediana). Charakterystyka Produktu Leczniczego Aptivus zawiera dodatkowe informacje na temat stosowania typranawiru w leczeniu zakażenia HIV-1 opornego na lopinawir, w tym informacje o genotypowych cechach prognozujących odpowiedź na leczenie.

Wyniki badań klinicznych

Wpływ lopinawiru z rytonawirem (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na markery biologiczne (poziom RNA HIV w osoczu oraz liczbę komórek T CD4+) oceniano w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających od 48 do 360 tygodni.

Stosowanie u dorosłych

Pacjenci niepoddawani uprzednio terapii przeciwretrowirusowej

W randomizowanym badaniu M98-863 z podwójnie ślełą próbą uczestniczyło 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych. Badanie oceniało skuteczność lopinawiru z rytonawirem (400 mg + 100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu z nelfinawirem (750 mg trzy razy na dobę) podawanym razem ze stawudyną i lamiwudyną. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 259 komórek/mm³ (zakres: 2 do 949 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,9 log₁₀ kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 1.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863		
	Lopinawir z rytonawirem (N=326)	Nelfinawir (N=327)
RNA HIV <400 kopii/ml*	75%	63%
RNA HIV <50 kopii/ml*†	67%	52%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	207	195

* analiza danych od pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

† p <0,001

U 113 pacjentów leczonych nelfinawirem i 74 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem od 24. tygodnia do 96. tygodnia leczenia łącznie, stwierdzono poziom RNA HIV powyżej 400 kopii/ml. Dane o wirusach z tej grupy wyizolowanych od 96 pacjentów leczonych nelfinawirem i od 51 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem można było uzupełnić o badania oporności. Oporność na nelfinawir, zdefiniowaną jako stwierdzenie w proteazie mutacji D30N lub L90M, zaobserwowano u 41 z 96 (43%) pacjentów. Oporności na lopinawir, zdefiniowanej jako istnienie wszelkich pierwotnych lub czynnych miejsc mutacji w proteazie (patrz powyżej), nie zaobserwowano u żadnego z 51 (0%) pacjentów. Brak oporności na lopinawir potwierdzono analizą fenotypową.

Badanie M05-730 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym u 664 pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano leczenie lopinawirem z rytonawirem w dawce 800 mg + 200 mg raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF (fumarany dizoproksylu tenofowiru) i emtrycytabiną z leczeniem lopinawirem z rytonawirem podawanym w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF i emtrycytabiną. Biorąc pod uwagę interakcję farmakokinetyczną między lopinawirem z rytonawirem a tenofowirem (patrz punkt 4.5), ekstrapolacja wyników tego badania na stosowanie lopinawiru z rytonawirem i z innym leczeniem podstawowym może nie być możliwa. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem w dawce 800 mg + 200 mg raz na dobę (n=333) lub do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę (n=331). W obrębie każdej grupy dokonano dodatkowego podziału w stosunku 1:1 (tabletki lub kapsułki elastyczne). Pacjentom podawano produkt leczniczy w postaci tabletek lub w postaci kapsułek elastycznych przez 8 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali tabletki raz na dobę lub dwa razy na dobę przez pozostały okres badania. Pacjentom podawano emtrycytabinę w dawce 200 mg raz na dobę oraz tenofowir DF w dawce 300 mg raz na dobę. Protokół określał, że podawanie raz na dobę jest porównywalne z podawaniem dwa razy na dobę, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności w 48. tygodniu dla różnicy w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie (raz na dobę minus dwa razy na dobę) nie była mniejsza niż -12%. Średni wiek uczestników badania wynosił 39 lat (zakres: od 19 do 71 lat), 75% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 78%. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 216 komórek/mm³ (zakres: od 20 do 775 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu 5,0 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 7,0 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 2.

Odpowiedź wirusologiczna u uczestniczących w badaniu pacjentów w 48. i 96. tygodniu						
	48. tydzień			96. tydzień		
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	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]
Obserwowane dane	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]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	186	198		238	254	

Do końca 96. tygodnia wyniki genotypowej analizy oporności uzyskano u 25 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i 26 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. U żadnego z pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę nie wykryto oporności na lopinawir, a z grupy otrzymującej produkt dwa razy na dobę u jednego pacjenta z istotną początkową opornością na inhibitory proteazy wykryto dodatkową oporność na lopinawir w czasie udziału w badaniu.

Utrzymującą się odpowiedź wirusologiczną na lopinawir z rytonawirem (w skojarzeniu

z nukleozydowymi lub nukleotydomi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) stwierdzono również w małym badaniu klinicznym II fazy (M97-720) trwającym 360 tygodni. W badaniu tym początkowo stu pacjentów otrzymywało lopinawir z rytonawirem (w tym 51 pacjentów otrzymywało 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę i 49 pacjentów otrzymywało albo 200 mg + 100 mg dwa razy na dobę, albo 400 mg + 200 mg dwa razy na dobę). Między 48. a 72. tygodniem badania wszyscy pacjenci przeszli do fazy otwartej, otrzymując lopinawir z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (39%) przerwało udział w badaniu, w tym 16 (16%) z powodu działań niepożądanych, z których jedno zakończyło się zgonem pacjenta. Badanie ukończyło 61 pacjentów (35 z nich otrzymywało zalecaną dawkę 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę przez cały czas trwania badania).

Tabela 3.

Wyniki w 360. tygodniu: badanie M97-720	
	Lopinawir + rytonawir (N=100)
RNA HIV < 400 kopii/ml	61%
RNA HIV < 50 kopii/ml	59%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	501

W ciągu 360 tygodni leczenia genotypową analizę wyizolowanych wirusów przeprowadzono z powodzeniem u 19 z 28 pacjentów z potwierdzonym poziomem RNA HIV powyżej 400 kopii/ml i nie wykryto pierwotnych ani czynnych miejsc mutacji w proteazie (aminokwasy w pozycjach 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ani fenotypowej oporności na inhibitor proteazy.

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M06-802 było randomizowane, otwarte i porównywało bezpieczeństwo stosowania, tolerancję i działanie przeciwretrowirusowe lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek stosowanych raz i dwa razy na dobę u 599 osób z wykrywalnym mianem wirusa otrzymujących aktualnie leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni lopinawirem z rytonawirem. Losowo przydzielono ich w proporcji 1:1 do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem 800 mg + 200 mg raz na dobę (n=300) lub 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę (n=299). Pacjentom podawano co najmniej dwa wybrane przez badacza nukleozydowe lub nukleotydomi inhibitory odwrotnej transkryptazy. Zakwalifikowana do badania populacja była leczona uprzednio inhibitorami proteazy w umiarkowanym stopniu. Ponad połowa pacjentów nie była nigdy wcześniej leczona inhibitorami proteazy, a u około 80% pacjentów występował szczep z mniej niż 3 mutacjami opornymi na inhibitory proteazy. Średni wiek uczestników badania wynosił 41 lat (zakres: od 21 do 73 lat); 51% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 66%. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 254 komórek/mm³ (zakres: od 4 do 952 komórek/mm³), a średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,3 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 6,6 log₁₀ kopii/ml). U około 85% pacjentów miano wirusa wynosiło <100 000 kopii/ml.

Tabela 4.

Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu u pacjentów uczestniczących w badaniu 802			
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Obserwowane dane	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	135	122	

W ciągu 48 tygodni genotypową analizę oporności uzyskano u 75 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i u 75 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u 6/75 (8%) pacjentów wykryto nowe pierwotne miejsca mutacji związanej ze stosowaniem inhibitora proteazy (kodony 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), podobnie jak u 12/77 (16%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt dwa razy na dobę.

Stosowanie u dzieci

Badanie M98-940 było otwartym badaniem lopinawiru z rytonawirem w postaci płynu, przeprowadzonym u 100 dzieci, które nie otrzymywały (44%) lub otrzymywały (56%) uprzednio leki przeciwwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie otrzymywał wcześniej nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej 230 mg lopinawiru i 57,5 mg rytonawiru na m² pc. lub do grupy otrzymującej 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m² pc. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni, otrzymywali również nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni, otrzymywali newirapinę i jeden lub dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Po 3 tygodniach leczenia u każdego pacjenta oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku oraz profil farmakokinetyczny w obu schematach leczenia. Następnie u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie podając dawkę (300 mg + 75 mg)/m² pc. Średni wiek pacjentów wynosił 5 lat (zakres: od 6 miesięcy do 12 lat), w tym 14 pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, a 6 pacjentów w wieku 1 roku lub młodszych. Średnia początkowa liczba komórek T CD4⁺ wynosiła 838 komórek/mm³, a średni początkowy poziom w osoczu RNA HIV-1 wynosił 4,7 log₁₀ kopii/ml.

Tabela 5.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-940		
	Bez uprzedniego leczenia przeciwwretrowirusowego (N=44)	Po uprzednim leczeniu przeciwwretrowirusowym (N=56)
RNA HIV <400 kopii/ml	84%	75%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4 ⁺ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 jest prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, które oceniało profil farmakokinetyczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem w tabletkach 100 mg + 25 mg dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem raz na dobę. Dawkę ustalano w zależności od masy ciała i stosowano jako składnik złożonej terapii przeciwwretrowirusowej (cART) u zakażonych HIV-1 dzieci, u których osiągnięto supresję wirusologiczną (n=173). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci, jeśli miały mniej niż 18 lat, ich masa ciała wynosiła 15 kg, otrzymywały cART, której składnikiem był lopinawir z rytonawirem, u których miano kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV-1 wynosiło □ 50 kopii/ml przez co najmniej 24 tygodnie i były w stanie połykać tabletki. W 48. tygodniu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki dwa razy na dobę (n=87) u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w tabletkach o mocy 100 mg + 25 mg były zgodne ze skutecznością i bezpieczeństwem stosowania obserwowanymi w badaniach prowadzonych uprzednio u dorosłych i u dzieci oraz młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z potwierdzonym nawrotem wirerii 50 kopii/ml podczas 48-tygodniowego okresu obserwacji był większy u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w tabletkach raz na dobę (12%) niż u pacjentów otrzymujących dawkę dwa razy na dobę (8%, p=0,19), głównie z powodu słabszego stosowania się do zaleconego dawkowania w grupie przyjmującej produkt leczniczy raz na dobę. Dane dotyczące skuteczności leczenia przemawiające na korzyść dawkowania dwa razy na dobę zostały potwierdzone przez różnice w parametrach farmakokinetycznych istotnie wskazujące na przewagę korzyści ze stosowania schematu dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów zakażonych HIV. Między obiema grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Lopinawir jest prawie całkowicie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając jego stężenie w osoczu. W różnych badaniach, po podawaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę pacjentom zakażonym HIV, średnie stężenie lopinawiru w osoczu w stanie stacjonarnym było 15- do 20-krotnie większe niż stężenie rytonawiru. Stężenia rytonawiru w osoczu stanowiły mniej niż 7% stężeń uzyskanych po podawaniu rytonawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę. *In vitro* wartość IC_{50} lopinawiru jest około 10-krotnie mniejsza niż rytonawiru. Zatem przeciwwirusowe działanie lopinawiru z rytonawirem jest wynikiem działania lopinawiru.

Wchłanianie

Po wielokrotnym podawaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, bez ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów, średnie maksymalne stężenie (C_{max}) lopinawiru w osoczu \pm SD w stanie stacjonarnym wyniosło $12,3 \pm 5,4$ μ g/ml i występowało po około 4 godzinach po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne przed podaniem dawki porannej (C_{trough}) wynosiło $8,1 \pm 5,7$ μ g/ml. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio $113,2 \pm 60,5$ μ g•h/ml. U ludzi nie ustalono bezwzględnej dostępności biologicznej lopinawiru stosowanego w jednym preparacie z rytonawirem.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podanie lopinawiru z rytonawirem w tabletkach w pojedynczej dawce 400 mg + 100 mg z posiłkiem (duża zawartość tłuszczu, 872 kcal, z czego 56% z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na czczo wiązało się z nieistotnymi zmianami C_{max} i AUC_{inf} . Dlatego lopinawir z rytonawirem w tabletkach można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Podczas przyjmowania z różnorodnymi posiłkami właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego w postaci tabletek wykazywały mniejszą zmienność niż w kapsułkach elastycznych.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym lopinawir wiąże się z białkami osocza w około 98-99%. Lopinawir wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG), jak i z albuminą, ale jego powinowactwo do AAG jest większe. W stanie stacjonarnym wiązanie lopinawiru z białkami nie zmienia się w całym zakresie stężeń oznaczanych po podaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę i jest podobne u zdrowych ochotników i u osób zakażonych HIV.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że lopinawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie utlenienia. Lopinawir jest metabolizowany głównie w wątrobie z udziałem cytochromu P450, prawie wyłącznie przez CYP3A. Rytonawir jest bardzo silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A, przez co hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając stężenie lopinawiru w osoczu. Badanie u ludzi z zastosowaniem lopinawiru znakowanego ^{14}C wykazało, że po jednorazowym podaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg, 89% radioaktywności w osoczu pochodziło z substancji czynnej. U człowieka zidentyfikowano co najmniej 13 metabolitów lopinawiru będących produktami oksydacji. Główne metabolity lopinawiru to para epimerów o działaniu przeciwwirusowym: 4-okso- i 4-hydroksymetabolit, ale pochodzą z nich śladowe ilości całkowitej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Wykazano, że rytonawir indukuje enzymy metabolizujące, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu i prawdopodobnie również indukcję metabolizmu lopinawiru. W wyniku wielokrotnego podawania leku stężenie lopinawiru oznaczone przed podaniem kolejnej dawki zmniejsza się z czasem i stabilizuje się po około 10-14 dniach.

Wydalenie

Po jednorazowym podaniu ^{14}C lopinawiru z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg, w moczu i kale wykrywa się odpowiednio $10,4 \pm 2,3\%$ i $82,6 \pm 2,5\%$ podanej dawki lopinawiru ^{14}C . W niezmienionej

postaci w moczu i z kałem wydalą się odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalane jest w niezmienionej postaci w moczu. Efektywny okres półtrwania lopinawiru (między wystąpieniem stężenia maksymalnego i minimalnego) w czasie trwającej 12 godzin przerwy w dawkowaniu wynosi średnio 5-6 godzin, a pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lopinawiru wynosi 6 do 7 l/h.

Podawanie raz na dobę

Farmakokinetykę lopinawiru z rytonawirem podawanego raz na dobę oceniano u pacjentów zakażonych HIV, uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo. Lopinawir z rytonawirem w dawce 800 mg + 200 mg podawano w skojarzeniu z emtrycytabiną w dawce 200 mg i tenofowirem DF w dawce 300 mg, stosowanymi jako część schematu dawkowania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania lopinawiru z rytonawirem w dawce 800 mg + 200 mg raz na dobę przez 2 tygodnie (n=16), bez ograniczeń w spożywaniu posiłków, maksymalne stężenie lopinawiru w osoczu (C_{max}) wynosiło $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD), około 6 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym przed podaniem dawki rano, średnie stężenie minimalne wynosiło $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w okresie 24-godzinnej przerwy między podaniem dawek wynosiła średnio $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

W porównaniu ze schematem dawkowania dwa razy na dobę, podawanie raz na dobę wiąże się ze zmniejszeniem wartości C_{min}/C_{trough} o około 50%.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru z rytonawirem w roztworze doustnym w dawce (300 mg + 75 mg)/m² pc. dwa razy na dobę oraz (230 mg + 57,5 mg)/m² pc. dwa razy na dobę badano u 53 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. W stanie stacjonarnym średnie wartości AUC, C_{max} i C_{min} lopinawiru wynosiły odpowiednio $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9$ $\mu\text{g/ml}$ i $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$ po podaniu lopinawiru z rytonawirem w roztworze doustnym w dawce (230 mg + 57,5 mg)/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny (n=12) oraz odpowiednio $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ $\mu\text{g/ml}$ i $3,6 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki (300 mg + 75 mg)/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną (n=12). Po zastosowaniu schematu leczenia dawką (230 mg + 57,5 mg)/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny i dawki (300 mg + 75 mg)/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną, stężenie lopinawiru w osoczu było podobne do stężenia oznaczonego u dorosłych pacjentów leczonych dawką 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę bez newirapiny.

Płeć, rasa i wiek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych lopinawiru z rytonawirem u pacjentów w podeszłym wieku. U dorosłych nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono także różnic zależnych od rasy.

Ciąża i okres po porodzie

W otwartym badaniu farmakokinetycznym 12 kobiet poniżej 20. tygodnia ciąży, zakażonych HIV, otrzymywało skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Początkowo, do 30. tygodnia ciąży, przyjmowały lopinawir z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg (dwie tabletki 200 mg + 50 mg) dwa razy na dobę. W 30. tygodniu ciąży dawkę zwiększono do 500 mg + 125 mg (dwie tabletki 200 mg + 50 mg plus jedna tabletki 100 mg + 25 mg) dwa razy na dobę i stosowano ją do 2 tygodni po porodzie. Stężenie lopinawiru w osoczu oznaczano w czterech trwających 12 godzin okresach podczas II trymestru (tygodnie ciąży 20-24), w III trymestrze przed zwiększeniem dawki (30. tydzień ciąży), w III trymestrze po zwiększeniu dawki (32. tydzień ciąży) i w 8. tygodniu po porodzie. Zwiększenie dawki nie spowodowało istotnego zwiększenia stężenia lopinawiru w osoczu.

W innym otwartym badaniu farmakokinetycznym 19 kobiet w ciąży zakażonych HIV otrzymywało lopinawir z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego podczas ciąży, stosowanego również przed zajściem w ciążę. Przed podaniem dawki oraz w odstępach czasu przez okres 12 godzin, w II i III trymestrze, bezpośrednio po porodzie oraz przez 4-6 tygodni po porodzie (u kobiet, które kontynuowały leczenie po porodzie)

pobrano serie próbek krwi w celu analizy farmakokinetycznej stężeń całkowitego i niezwiązanego lopinawiru w osoczu.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u zakażonych HIV-1 kobiet w ciąży otrzymujących tabletki lopinawiru z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę przedstawiono w tabeli 6 (patrz punkt 4.2).

Tabela 6.

Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych lopinawiru w stanie stacjonarnym u zakażonych HIV kobiet w ciąży			
Parametr farmakokinetyczny	II trymestr n=17*	III trymestr n=23	Po porodzie 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 _{przed podaniem dawki} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

* n=18 dla C_{max}

** n=16 dla C_{przed podaniem dawki}

CV = współczynnik zmienności (ang. *coefficient of variation*)

Niewydolność nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych lopinawiru z rytonawirem u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ w przypadku lopinawiru klirens nerkowy jest nieistotny, zmniejszenie klirensu całkowitego u pacjentów z niewydolnością nerek jest mało prawdopodobne.

Niewydolność wątroby

Parametry farmakokinetyczne lopinawiru w stanie stacjonarnym u pacjentów zakażonych HIV z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby porównano z analogicznymi parametrami u pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby w ramach badania, w którym podawano wielokrotnie lopinawir z rytonawirem w dawce 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia lopinawiru o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności u gryzoni i psów po podaniu dawek wielokrotnych umożliwiły określenie narządów docelowych leku. Są nimi: wątroba, nerki, tarczyca, śledziona i krążące we krwi obwodowej krwinki czerwone. Na zmiany w wątrobie wskazywał obrzęk komórek z ogniskowym zwyrodnieniem. O ile stopień narażenia powodującego te zmiany był porównywalny z narażeniem występującym klinicznie u człowieka lub mniejszy, to dawki podawane zwierzętom były ponad 6-krotnie większe od zalecanej dawki klinicznej. Tylko u myszy narażenie na dawki co najmniej 2-krotnie większe od stosowanych u ludzi powodowało niewielkie zwyrodnienie kanalików nerkowych. Nie stwierdzono zmian w nerkach u szczurów i psów. U szczurów zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy powodowało zwiększenie uwalniania TSH, a w rezultacie przerost komórek pęcherzykowych tarczycy. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i nie występowały u myszy i psów. Anizocytozę i poikilocytozę z ujemnym odczynem Coombsa obserwowano u szczurów, ale nie u myszy ani u psów. Powiększenie śledziony z histiocytozą obserwowano u szczurów, ale nie u innych gatunków. Stężenie cholesterolu w surowicy było zwiększone u gryzoni, ale nie u psów, a stężenie triglicerydów było zwiększone tylko u myszy.

W badaniach *in vitro* największe badane stężenia lopinawiru z rytonawirem powodowały 30% hamowanie sklonowanych ludzkich kanałów potasowych wyizolowanych z mięśnia sercowego (HERG). W tych stężeniach uzyskiwano narażenie na lopinawir odpowiadające 7-krotnej wartości całkowitego stężenia lopinawiru i 15-krotnej wartości maksymalnego stężenia wolnego lopinawiru w osoczu u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej. Z kolei lopinawir z rytonawirem w podobnym stężeniu nie powodował spowolnienia repolaryzacji włókien Purkiniego

w sercu psa. Lopinawir z rytonawirem w mniejszym stężeniu nie powodował istotnego hamowania przepływu jonów potasowych (HERG). Badania dystrybucji leku w tkankach szczurów nie wskazały istotnej retencji substancji czynnej w mięśniu sercowym. Po 72 godzinach wartość AUC w mięśniu sercowym wynosiła około 50% wartości AUC mierzonej w osoczu. Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że stężenie lopinawiru w mięśniu sercowym nie będzie istotnie większe od stężenia w osoczu.

U psów w badaniu elektrokardiograficznym obserwowano wyraźny załamek U związany z wydłużeniem odstępu PR i bradykardią. Uznano, że przyczyną są zaburzenia elektrolitowe.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji nieklinicznych nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć możliwego wpływu tego produktu leczniczego na serce u ludzi (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla samic powodowało działania toksyczne na zarodek i płód (utrata ciąży, zmniejszona zdolność do życia płodów, zmniejszona masa ciała płodów, zwiększona częstość zmian kośćca) oraz działanie toksyczne na rozwój po urodzeniu (zmniejszenie przeżywalności młodych). Ogólnoustrojowe narażenie na lopinawir z rytonawirem podawane w dawkach toksycznych dla matki, wpływających na rozwój zarodka i płodu, było mniejsze niż podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi.

Długotrwałe badania rakotwórczości lopinawiru z rytonawirem na myszach wykazały niegenotoksyczną, mitogenną indukcję guzów wątroby, co, jak się zwykle uważa, ma niewielki związek z zagrożeniami u człowieka.

W badaniu na szczurach nie wykazano działania rakotwórczego. Lopinawir z rytonawirem nie działał mutagenie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo*, takich jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopowidon K30
Sorbitanu laurynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumarany

Otoczka Opadry yellow 16C82767:

Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza 15 cP
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Makrogol 3350
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Butelki z HDPE i blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z HDPE (zawierające pojemnik z 2 g żelu krzemionkowego, jako środka pochłaniającego wilgoć), z zakrętką z PP, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

- 1 butelka po 120 tabletek powlekanych
- 3 butelki po 120 tabletek powlekanych (360 tabletek)

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

- 30 tabletek powlekanych
- 40 tabletek powlekanych
- 60 tabletek powlekanych
- 120 tabletek powlekanych
- 120 (3 × 40) tabletek powlekanych
- 360 (3 × 120) tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22622

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.08.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.02.2019