

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który wzmacnia właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lopinavir + Ritonavir Accord to żółte, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o przybliżonych wymiarach 19,0 mm długości i 12,0 mm szerokości, z wytłoczonym oznakowaniem „H” na jednej stronie i „L3” na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lopinavir + Ritonavir Accord w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi 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 Accord do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorami 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 Accord powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Tabletki produktu Lopinavir + Ritonavir Accord należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać lub rozkruszać.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież:

Zazwyczaj zalecana dawka produktu Lopinavir + Ritonavir Accord tabletki wynosi 400 mg + 100 mg (dwie tabletki o mocy 200 mg + 50 mg) podawane dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez. U dorosłych pacjentów, gdy podczas leczenia konieczne jest podawanie pacjentowi produktu raz na dobę, produkt Lopinavir + Ritonavir Accord tabletki można stosować w dawce 800 mg + 200 mg (cztery tabletki 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 odporne na PI zgodnie z wynikami badań klinicznych, pełna charakterystyka populacji patrz punkt 5.1) oraz należy liczyć się ryzykiem słabszego utrzymywania się zahamowania

replikacji wirusa (patrz punkt 5.1) oraz większym ryzykiem wystąpienia biegunki (patrz punkt 4.8) niż podczas zalecanego zwykle dawkowania dwa razy na dobę. Pacjenci, którzy mają trudności w połykaniu, mogą stosować dostępny lopinawir z rytonawirem w postaci roztworu doustnego.

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i starszych):

Dawka produktu Lopinawir + Ritonawir Accord tabletki (400 mg + 100 mg dwa razy na dobę), stosowana u dorosłych, może być podana dzieciom o masie ciała 40 kg lub większej lub o powierzchni ciała (pc.)* większej niż 1,4 m². Tabletki 200 mg + 50 mg nie są odpowiednie do stosowania u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg lub o powierzchni ciała między 0,5 i 1,4 m². Na podstawie obecnie dostępnych danych produktu Lopinawir + Ritonawir Accord nie należy stosować raz na dobę u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

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

Dzieci w wieku poniżej 2 lat:

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

Leczenie skojarzone: efawirenz lub newirapina

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord w zależności od powierzchni ciała, gdy produkt stosowany jest w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną u dzieci.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną	
Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecane dawkowanie 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 produktu Lopinawir + Ritonawir Accord nie wolno żuć, przełamywać ani kruszyć.

*W celu zastosowania tej dawki należy użyć produktu o mocy 100 mg + 25 mg. Na rynku dostępne są produkty innych producentów zawierające 100 mg lopinawiru i 25 mg rytonawiru.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Ciąża i okres po porodzie

- W okresie ciąży i po porodzie nie ma konieczności zmiany dawkowania lopinawiru

z rytonawirem.

- Kobiety w ciąży nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem raz na dobę ze względu na brak danych farmakokinetycznych i klinicznych.

Sposób podawania

Produkt Lopinavir + Ritonavir Accord należy podawać doustnie. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać lub rozkruszać. Produkt Lopinavir + Ritonavir Accord można stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Lopinavir + Ritonavir Accord zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Produktu Lopinavir + Ritonavir Accord nie należy podawać jednocześnie z produktami leczniczymi, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, a zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu może spowodować ciężkie i (lub) zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. Do leków tych zalicza się:

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze z tej grupy	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia produktu leczniczego podawanego w skojarzeniu		
Antagonista receptora adrenergicznego alfa-1	Alfuzosyna	Zwiększenie stężenia alfuzosyny w osoczu może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne podawanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenie ranolazyny w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwarytmiczne	Amiodaron, dronedaron	Zwiększenie stężenia amiodaronu i dronedaronu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększenie stężeń kwasu fusydowego w osoczu. W zakażeniach dermatologicznych jednoczesne podawanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Leki przeciwnowotworowe	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej	Kolchicyna	Zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu. Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększenie stężeń astemizolu i terfenadyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka ciężkich arytmii wywoływanych przez te leki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwpсихотyczne, neuroleptyki	Lurazydon	Zwiększone stężenie lurazydonu w osoczu może zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu reakcji (patrz punkt 4.5).
	Pimozyd	Zwiększenie stężenia pimozydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń hematologicznych lub innych ciężkich działań niepożądanych tego leku (patrz punkt 4.5).
	Kwetiapina	Zwiększone stężenie kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Jednoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń pochodnych sporyszu w osoczu, prowadzące do ostrego

		zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń krwionośnych i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększenie stężenia cyzaprydu w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka ciężkich arytmii wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.5).
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Podwyższone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
	Ombitaswir/parytaprewir /rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Zwiększone stężenia parytaprewiru w osoczu, a tym samym podwyższenie ryzyka zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi Inhibitory reduktazy HMG-CoA	Lowastatyna, symwastatyna	Zwiększenie stężeń lowastatyny i symwastatyny w osoczu. W wyniku tego zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.5).
Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lomitapid	Zwiększone stężenia lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie wtedy, gdy jest stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego. Zwiększenie stężenia sildenafilu w osoczu zwiększa możliwość wystąpienia związanych ze stosowaniem sildenafilu działań niepożądanych (w tym obniżenia ciśnienia tętniczego i omdlenia). Patrz punkt 4.4 i punkt 4.5 odnośnie stosowania w skojarzeniu sildenafilu u pacjentów z zaburzeniami erekcji.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Midazolam podawany doustnie i triazolam	Zwiększenie stężeń midazolamu podawanego

		doustnie i triazolamu w osoczu. W wyniku tego, zwiększenie ryzyka bardzo silnego działania uspokajającego i hamującego czynność oddechową, wywołanego przez te leki. Zachowanie ostrożności podczas podawania midazolamu pozajelitowo, patrz punkt 4.5.
Zmniejszenie stężenia produktu leczniczego zawierającego lopinawir z rytonawirem		
Leki ziołowe	Ziele dziurawca	Leki ziołowe zawierające ziele dziurawca (<i>Hypericum perforatum</i>) powodują ryzyko zmniejszenia stężenia lopinawiru i rytonawiru w osoczu i osłabienia jego działania klinicznego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze współistniejącymi chorobami

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produkt Lopinawir + Ritonawir Accord jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i groźących zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku 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 i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. Jeśli u pacjentów tych wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

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

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Hemofilia

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

Zapalenie trzustki

Opisywano przypadki zapalenia trzustki u pacjentów otrzymujących Lopinawir + Ritonawir Accord, również u tych, u których rozwinęła się hipertriglicerydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) otrzymywali jednocześnie inne produkty lecznicze, których podawanie wiązało 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 Accord (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretowirusowego (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 przeciwretowirusowemu (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 leki 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 Accord u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia

lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Interakcje z produktami leczniczymi

Lopinawir + Ritonawir Accord zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawir + Ritonawir Accord 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 zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (takim jak lopinawir i rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lopinawirem i rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków. Jednoczesne stosowanie z kolchicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Niezalecane jest podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord 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 Lopinawir + Ritonawir Accord 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 Lopinawir + Ritonawir Accord 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 sildenafil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń wzroku pacjentom otrzymującym produkt Lopinawir + Ritonawir Accord. Należy spodziewać się, że jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord 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, wardenafilu i lopinawiru z rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie sildenafilu

stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego i produktu Lopinavir + Ritonavir Accord (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Lopinavir + Ritonavir Accord i produkty lecznicze, które wydłużają odstęp QT, takie jak chlorofeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Lopinavir + Ritonavir Accord rzeczywiście może zwiększać stężenie tych produktów leczniczych, powodując nasilenie 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 Accord na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord razem z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana razem z lopinawirem i 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 Accord, 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 Accord 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

Lopinavir + Ritonavir Accord nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV ani AIDS. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwiwirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć całkowicie ryzyka przeniesienia zakażenia. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi. U osób przyjmujących produkt Lopinavir + Ritonavir Accord nadal występować mogą zakażenia lub inne choroby związane z chorobą wywołaną przez HIV lub z AIDS.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lopinavir + Ritonavir Accord zawiera lopinawir i rytonawir, które *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Accord razem z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może powodować zwiększenie stężeń w osoczu tych leków, co może nasilić lub wydłużyć ich działania lecznicze i niepożądane. W stężeniach mających znaczenie kliniczne, Lopinavir + Ritonavir Accord nie hamuje aktywności izoenzymów CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że *in vivo* Lopinavir + Ritonavir Accord indukuje swój własny metabolizm oraz zwiększa biotransformację niektórych produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP2C9 i CYP2C19) oraz w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to spowodować zmniejszenie w osoczu stężeń produktów leczniczych podawanych jednocześnie i zmniejszenie ich skuteczności.

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

Wszystkie badania interakcji, jeśli nie podano inaczej, zostały przeprowadzone stosując produkt Lopinavir + Ritonavir Accord w kapsułkach, który 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 przeciwiwirusowymi i innymi

produktami leczniczymi nie będącymi lekami przeciwretrowirusowymi przedstawiono w tabeli poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tabela interakcji

Interakcje produktu Lopinavir + Ritonavir Accord z podawanymi w skojarzeniu produktami leczniczymi podano w tabeli poniżej (zastosowano następujące symbole: zwiększenie ↑, zmniejszenie ↓, brak zmiany ↔).

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych poniżej stosowano zalecaną dawkę lopinawiru i rytonawiru, tzn. 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Stawudyna, lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą zmniejszyć się w wyniku zwiększenia przez produkt Lopinavir + Ritonavir Accord sprzęgania z kwasem glukuronowym.	Znaczenie kliniczne zmniejszenia się stężenia abakawiru i zydowudyny nie jest znane.
Fumaran dizoproksylu tenofowiru (DF), 300 mg raz na dobę (co odpowiada 245 mg dizoproksylu tenofowiru)	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania. Zwiększone stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg raz na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Dawkę produktu Lopinavir + Ritonavir Accord należy zwiększyć do 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawany jest w skojarzeniu z efawirenzem. Nie podawać produktu Lopinavir + Ritonavir Accord raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem.
Efawirenz, 600 mg raz na dobę (Lopinawir i rytonawir 500 mg + 125 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: ↔ (w porównaniu do dawki 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę w monoterapii)	
Newirapina, 200 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	

<p>Etrawiryna (Lopinawir i rytonawir tabletki 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Etrawiryna: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 45% C_{max}: ↓ 30%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna zmiana dawki.</p>
<p>Rylpiwiryna (Lopinawir i rytonawir kapsułki 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Lopinawir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔ (hamowanie aktywności enzymów CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord z rylpiwiryną powoduje zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, ale nie jest konieczna zmiana dawki.</p>
<p><i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i></p>		
<p>Marawirok</p>	<p>Marawirok: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97% W wyniku hamowania aktywności izoenzymu CYP3A przez lopinawir z rytonawirem</p>	<p>Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania w skojarzeniu z produktem Lopinawir + Ritonawir Accord 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę.</p>
<p><i>Inhibitor integrazy</i></p>		
<p>Raltegrawir</p>	<p>Raltegrawir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C₁₂: ↓ 30% Lopinawir: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna zmiana dawki.</p>
<p><i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.</p>		
<p>Fosamprenawir i rytonawir (700 mg + 100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>lub</p> <p>Fosamprenawir (1400 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 533 mg + 133 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Fosamprenawir: istotne zmniejszenie stężeń amprenawiru.</p>	<p>W porównaniu do stosowania 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 działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit oraz zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez</p>

		zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Produktu Lopinavir + Ritonavir Accord stosowanego w skojarzeniu z amprenawirem nie należy podawać raz na dobę.
Indynawir, 600 mg dwa razy na dobę	Indynawir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-krotne C _{max} : ↓ (w porównaniu do stosowania indynawiru 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii) Lopinawir: ↔ (w porównaniu do danych uzyskanych w przeszłości)	Nie ustalono odpowiedniego dawkowania tego połączenia leków, uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.
Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę	Sakwinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Typranawir i rytonawir (500 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	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 raz na dobę)	Omeprazol: ↔ Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Ranitydyna (150 mg w dawce pojedynczej)	Ranitydyna: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
<i>Antagonista receptora adrenergicznego alfa-1</i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir aktywności izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń alfuzosyny.	Jednoczesne podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Accord i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ toksyczność związana ze stosowaniem alfuzosyny, w tym niedociśnienie tętnicze, może się zwiększyć.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanyl	Fentanyl: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (depresja oddechowa, sedacja) spowodowane zwiększeniem stężeń w osoczu w wyniku hamowania przez produkt Lopinavir + Ritonavir Accord aktywności izoenzymu CYP3A4	Podczas jednoczesnego podawania fentanylu i produktu Lopinavir + Ritonavir Accord zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych (zwłaszcza depresji oddechowej oraz sedacji).
<i>Leki przeciwdławicowe</i>		
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir

	izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny.	Accord z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ produkt Lopinavir + Ritonavir Accord hamuje CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Accord z amiodaronem lub dronedaronem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ponieważ może zwiększyć się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych.
Digoksyna	Digoksyna: stężenia w osoczu mogą zwiększyć się, ponieważ produkt Lopinavir + Ritonavir Accord hamuje glikoproteinę P. W miarę indukcji Pgp zwiększone stężenia digoksyny mogą z czasem zmniejszyć się.	Podczas jednoczesnego podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord i digoksyny, należy zachować ostrożność oraz zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń digoksyny w czasie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując produkt Lopinavir + Ritonavir Accord pacjentom już stosującym digoksynę, ponieważ można się spodziewać silnego, hamującego działania rytonawiru na Pgp, które istotnie zwiększy stężenia digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów już przyjmujących produkt Lopinavir + Ritonavir Accord prawdopodobnie spowoduje mniejsze od oczekiwanego zwiększenie stężeń digoksyny.
Beprydyl, działająca ogólnie lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca układowo lidokaina, chinidyna: stężenia mogą być zwiększone, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord.	Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń terapeutycznych.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: oczekuje się umiarkowanego zwiększenia AUC klarytromycyny, ponieważ produkt Lopinavir + Ritonavir Accord hamuje izoenzym CYP3A.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord pacjentom z zaburzeniami czynności

		wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Lopinavir + Ritonavir Accord. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.
Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na lopinawir + rytonawir. Stężenie apalutamidu w surowicy może być zwiększone z powodu hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zmniejszona ekspozycja na Lopinavir + Ritonavir Accord może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto jednoczesne podawanie apalutamidu i produktu Lopinavir + Ritonavir Accord może prowadzić do poważnych działań niepożądanych, w tym drgawek spowodowanych wyższym stężeniem apalutamidu. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord z apalutamidem.
Afatynib (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	Afatynib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Stopień zwiększenia zależy od czasu podania rytonawiru. Ze względu na BCRP (białko oporności na raka piersi/ABCG2) oraz silnego hamowania glikoproteiny P przez Lopinavir + Ritonavir Accord	Należy zachować ostrożność podając afatynib z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord. W celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego afatynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane z afatynibem.
Cerytynib	Może nastąpić zwiększenie stężenia cerytynibu w osoczu w związku z hamowaniem izoenzymu CYP3A oraz glikoproteiny P przez Lopinavir + Ritonavir Accord.	Należy zachować ostrożność podając cerytynib z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord. W celu zapoznania się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane z cerytynibem.
Większość inhibitorów	Większość inhibitorów kinazy	Dokładne monitorowanie

<p>kinazy tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotinib, winkrystyna, winblastyna</p>	<p>tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotinib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania przez produkt Lopinavir + Ritonavir Accord izoenzymu CYP3A4.</p>	<p>tolerancji leków przeciwnowotworowych.</p>
<p>Enkorafenib</p>	<p>Może nastąpić zwiększenie stężenia enkorafenibu w osoczu w związku z hamowaniem izoenzymu CYP3A przez Lopinavir + Ritonavir Accord.</p>	<p>Jednoczesne podawanie enkorafenibu z produktem Lopinavir +Ritonavir Accord może zwiększać ekspozycję na enkorafenib, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko poważnych działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać jednoczesnego podawania enkorafenibu i produktu Lopinavir + Ritonavir Accord. Jeśli uważa się, że korzyść przewyższa ryzyko i produkt Lopinavir + Ritonavir Accord musi być podany, pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem bezpieczeństwa.</p>
<p>Fostamatynib</p>	<p>Zwiększenie ekspozycji na metabolit fostamatynibu R406</p>	<p>Podawanie fostamatynibu jednocześnie z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.</p>
<p>Ibrutinib</p>	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Podawanie ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Lopinavir +Ritonavir Accord może zwiększać narażenie na ibrutynib, co może powodować zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord.</p>

		Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Lopinavir + Ritonavir Accord musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczność (patrz punkt 4.3).
Wenetoklaks	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności wenetoklaksu.</p>
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: stężenia mogą ulec zmianie, gdy lek ten podawany jest z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord, w wyniku	Zaleca się monitorowanie wartości INR (ang. international normalised ratio).

	indukcji izoenzymu CYP2C9	
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu rywaroksabanu i produktu Lopinawir + Ritonawir Accord może zwiększyć narażenie na działanie rywaroksabanu, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów leczonych jednocześnie produktem Lopinawir + Ritonawir Accord (patrz punkt 4.4).
Worapaksar	Może nastąpić zwiększenie stężenia worapaksaru w osoczu w związku z hamowaniem izoenzymu CYP3A przez Lopinawir + Ritonawir Accord.	Jednoczesne stosowanie worapaksaru i produktu Lopinawir + Ritonawir Accord nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 oraz charakterystyką produktu leczniczego worapaksaru).
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Fenytoina	Fenytoina: stężenia w stanie stacjonarnym mogą umiarkowanie zmniejszyć się, ponieważ produkt Lopinawir + Ritonawir Accord indukuje izoenzymy CYP2C9 i CYP2C19. Lopinawir: stężenia mogą zmniejszyć się, ponieważ fenytoina indukuje izoenzym CYP3A.	Należy zachować ostrożność podając fenytoinę z produktem Lopinawir + Ritonawir Accord. Należy monitorować stężenia fenytoiny, gdy lek ten podawany jest w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki produktu Lopinawir + Ritonawir Accord. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Nie podawać produktu Lopinawir + Ritonawir Accord raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.
Karbamazepina i fenobarbital	Karbamazepina: stężenia w surowicy mogą się zwiększać, ponieważ produkt Lopinawir + Ritonawir Accord hamuje aktywność izoenzymu CYP3A. Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszać ponieważ karbamazepina i fenobarbital indukują izoenzym CYP3A.	Należy zachować ostrożność podając karbamazepinę lub fenobarbital z produktem Lopinawir + Ritonawir Accord. Należy monitorować stężenia karbamazepiny i fenobarbitalu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem, należy rozważyć konieczność

		<p>zwiększenia dawki produktu Lopinavir + Ritonavir Accord. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej. Nie podawać produktu Lopinavir + Ritonavir Accord raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.</p>
<p>Lamotrygina i walproinian</p>	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Ze względu na indukcję glukuronidacji lamotryginy.</p> <p>Walproinian: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących produkt Lopinavir + Ritonavir Accord jednocześnie z kwasem walproinowym lub jego solami, należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>U pacjentów, którzy rozpoczynają lub przerywają przyjmowanie produktu Lopinavir + Ritonavir Accord w okresie jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje się produkt Lopinavir + Ritonavir Accord lub zmniejszenie dawki, jeśli zaprzestaje się stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord. Z tego względu zaleca się regularne oznaczanie stężenia lamotryginy w osoczu, szczególnie przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord, w celu ustalenia czy jest konieczna modyfikacja dawki lamotryginy.</p> <p><u>U pacjentów, którzy przyjmują produkt Lopinavir + Ritonavir Accord 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</p> <p>(Rytonawir, 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Po podaniu w skojarzeniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze i omdlenie.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z lopinawirem i rytonawirem powoduje podobne zwiększenie narażenia na działanie trazodonu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego oraz rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
<p>Ketokonazol i itraconazol</p>	<p>Ketokonazol, itraconazol: stężenia w surowicy mogą się zwiększać, ponieważ produkt Lopinawir + Ritonawir Accord hamuje aktywność izoenzymu CYP3A.</p>	<p>Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (>200 mg na dobę)</p>
<p>Worykonazol</p>	<p>Worykonazol: stężenia mogą się zmniejszać.</p>	<p>Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru w małych dawkach (100 mg dwa razy na dobę), takich jak w produkcie Lopinawir + Ritonawir Accord, jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka nie uzasadnia stosowania worykonazolu.</p>
<i>Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej</i>		
<p>Kolchicyna w dawce pojedynczej</p> <p>(Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Kolchicyna: AUC: ↑ 3-krotne C_{max}: ↑ 1,8-krotne</p> <p>W wyniku hamowania Pgp i (lub) izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord z kolchicyną pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych takich jak toksyczne działanie na układ nerwowo-mięśniowy (w tym wystąpienie rabdomiolizy).(patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli konieczne jest leczenie produktem Lopinawir + Ritonawir Accord. Patrz charakterystyka produktu leczniczego kolchicyny.</p>
<i>Leki przeciwhistaminowe</i>		

Astemizol Terfenadyna	Zwiększenie stężeń w osoczu wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord i astemizolu lub terfenadyny jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenie może się zwiększyć w wyniku zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, zwłaszcza rhabdomyolizy (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, pojedyncza dawka (Lopinawir i rytonawir 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę, dawka wielokrotna)	Bedakilina: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Bardziej zaznaczoną ekspozycję osoczną na bedakilinę można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Hamowanie CYP3A4 jest prawdopodobnie spowodowane przez lopinawir + rytonawir.	Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakiliną, należy unikać stosowania skojarzenia bedakiliny z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz charakterystyka produktu leczniczego bedakiliny).
Delamanid (100 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 400 mg + 100 mg dwa razy na dobę)	Delamanid: AUC: ↑ 22% Metabolit DM-6705 (czynny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30% Bardziej zaznaczoną ekspozycję na metabolit DM-	Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lopinawirem i rytonawirem, zaleca się bardzo częste

	6705 można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.	badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz charakterystyka produktu leczniczego delamanidu).
Ryfabutyna, 150 mg raz na dobę	Ryfabutyna (lek macierzysty i czynny metabolit 25-O-deacetylorifabutyna): AUC: ↑ 5,7-krotne Cmax: ↑ 3,5-krotne	Jeśli ryfabutyna stosowana jest z produktem Lopinavir + Ritonavir Accord, 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 ryfabutyne i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord.
Ryfampicyna	Lopinawir: można obserwować znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru w wyniku indukowania CYP3A przez ryfampicynę.	Nie zaleca się podawania produktu Lopinavir + Ritonavir Accord w skojarzeniu z ryfampicyną, gdyż zmniejszenie stężenia lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Modyfikacja dawki produktu Lopinavir+ Ritonavir Accord 400 mg + 400 mg [tzn. Lopinavir+ Ritonavir Accord (400 mg + 100 mg) + rytonawir

		<p>(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 Accord 400 mg + 400 mg dwa razy na dobę można podawać w skojarzeniu z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i działanie lecznicze. Dawkę produktu Lopinavir + Ritonavir Accord należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).</p>
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Kwetiapina	Na skutek zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem można się spodziewać zwiększenia stężenia kwetiapiny.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinavir+ Ritonavir Accord i kwetiapiny jest przeciwwskazane, gdyż może nasilić toksyczne działanie kwetiapiny.
Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu.	Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń pimozydu.	Jednoczesne podawanie produktu Lopinavir + Ritonavir Accord i pimozydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków (patrz punkt 4.3).
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam	Produktu Lopinavir/ Ritonawir Accord nie należy stosować w skojarzeniu z midazolamem podawanym doustnie (patrz

	<p>pozajelitowy: AUC: ↑ 4-krotne Na skutek zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem</p>	<p>punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli produkt Lopinawir + Ritonawir Accord stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć modyfikację dawki midazolamu zwłaszcza wtedy, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.</p>
<i>Agonista receptora adrenergicznego β_2 (długo działający)</i>		
Salmeterol	<p>Salmeterol: stężenie może się zwiększyć na skutek zahamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.</p>	<p>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 Lopinawir + Ritonawir Accord z salmeterolem (patrz punkt 4.4).</p>
<i>Leki hamujące kanał wapniowy</i>		
Felodypina, nifedypina i nikardypina	<p>Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia w surowicy mogą zwiększyć się, ponieważ produkt Lopinawir + Ritonawir Accord hamuje izoenzym CYP3A.</p>	<p>Zaleca się kliniczne monitorowanie działań lecniczych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z produktem Lopinawir + Ritonawir Accord.</p>
<i>Kortykosteroidy</i>		
Deksametazon	<p>Lopinawir: stężenia mogą zmniejszyć się, ponieważ deksametazon indukuje izoenzym CYP3A.</p>	<p>Zaleca się monitorowanie kliniczne skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy leki te są podawane z produktem Lopinawir +</p>

		Ritonawir Accord.
Wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy propionian flutykazonu, budesonid, triamcynolon	Propionian flutykazonu: 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 występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budesonidu i triamcynolonu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować leczenie dokładnie kontrolować 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 okres.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
Awanafil (rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Awanafil: AUC: ↑ 13-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord z awanofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	<u>W leczeniu nadciśnienia płucnego:</u> podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord jednocześnie

Syldenafil	<p>Syldenafil: AUC: ↑ 11-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>z syldenafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord jednocześnie z tadalafilem nie jest zalecane.</p> <p><u>W zaburzeniach erekcji:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym produkt Lopinawir + Ritonawir Accord oraz nasilić ich kontrolę ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym niedociśnienia, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzwołu (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z produktem Lopinawir + Ritonawir Accord 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.</p>
Wardenafil	<p>Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez produkt Lopinawir + Ritonawir Accord.</p>	<p>Stosowanie wardenafilu z produktem Lopinawir + Ritonawir Accord jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<i>Pochodne sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	<p>Zwiększenie stężeń w surowicy wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir i pochodnych sporyszu jest przeciwwskazane, ponieważ prowadzi do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).</p>
<i>Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego</i>		
Cyzapryd	<p>Zwiększenie stężeń w surowicy wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord i cyzaprydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek</p>

		(patrz punkt 4.3).
<i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i>		
Elbaswir/grazoprewir (50/200 mg raz na dobę)	Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotnie C _{max} : ↑ 1,87-krotnie C ₂₄ : ↑ 3,58-krotnie Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotnie C _{max} : ↑ 6,31-krotnie C ₂₄ : ↑ 20,70-krotnie (połączenie mechanizmów, w tym hamowanie przez CYP3A) Lopinawir: ↔	Jednoczesne podawanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru i produktu Lopinawir + Ritonawir Accord jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.
Ombitaswir/parytaprewir/ rytonawir + dazabuwir (25/150/100 mg raz na dobę + 400 mg dwa razy na dobę) Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	Ombitaswir: ↔ Parytaprewir: AUC: ↑ 2,17-krotnie C _{max} : ↑ 2,04-krotnie C _{trough} : ↑ 2,36-krotnie (hamowanie CYP3A/transporterów błonowych (efflux transporters)) Dazabuwir: ↔ Lopinawir: ↔	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane. Lopinawir + rytonawir w dawce 800/200 mg raz na dobę był podawany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Działanie leków działających bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C i lopinawiru było podobne do obserwowanego podczas podawania lopinawiru + rytonawiru w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.3).
Ombitaswir/parytaprewir/ rytonawir (25/150/100 mg raz na dobę) Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	Ombitaswir: ↔ Parytaprewir: AUC: ↑ 6,10-krotnie C _{max} : ↑ 4,76-krotnie C _{trough} : ↑ 12,33-krotnie (hamowanie CYP3A/transporterów błonowych (efflux transporters)) Lopinawir: ↔	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.
Sofosbuwir/welpataswir/ woksylaprewir	Stężenia w surowicy sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P,	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru.

	BCRP i OATP1B1/3 przez lopinawir + rytonawir. Jednak tylko zwiększenie ekspozycji na woksylaprewir jest uważane za istotne klinicznie.	
<i>Inhibitory proteazy HCV</i>		
Symeprewir 200 mg na dobę (rytonawir 100 mg dwa razy na dobę)	Symeprewir: AUC: ↑ 7,2-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne C _{min} : ↑ 14,4-krotne	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinavir + Ritonawir Accord i symeprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszyć, ponieważ 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 preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenia lopinawiru i rytonawiru mogą się zwiększyć po zaprzestaniu stosowania dziurawca i może być konieczne ponowne dobranie dawki produktu Lopinavir/ Ritonawir Accord. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego rozpoczęcie przyjmowania produktu Lopinavir + Ritonawir Accord 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca jest bezpieczne.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimu	Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ produkt Lopinavir + Ritonawir Accord 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: znacznie zwiększenie stężeń w osoczu, ponieważ produkt Lopinavir + Ritonawir Accord hamuje izoenzym CYP3A.	Ponieważ zwiększenie stężeń inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rhabdomiolizę, podawanie tych produktów leczniczych razem z produktem Lopinavir + Ritonawir Accord jest przeciwwskazane (patrz

		punkt 4.3).
<i>Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi</i>		
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinawir + Ritonawir Accord z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5,9-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez produkt Lopinawir/ Ritonawir Accord.	Nie zaleca się podawania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord razem z atorwastatyną. Jeśli uważa się, że stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna, 20 mg raz na dobę	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny zasadniczo nie zależy od izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie stężeń rozuwastatyny w osoczu. Mechanizm tej interakcji może wynikać z działania hamującego na białka transportowe.	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy produkt Lopinawir + Ritonawir Accord stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4)
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie należy oczekiwać istotnych pod względem klinicznym 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: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord ze

		środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezsłórne), 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 spowodowane indukcją metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie w skojarzeniu lopinawiru i rytonawiru z bupropionem uznaje się za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując skuteczność kliniczną bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo zaobserwowanej indukcji metabolizmu.
<i>Terapia zastępcza hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną.	Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. thyroid-stimulating hormone, TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem i rytonawirem.
<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	Lopinawir + rytonawir: Stężenia lopinawiru + rytonawiru w osoczu mogą się zmniejszyć wskutek indukcji izoenzymu CYP3A4 przez bozentan. Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 6-krotne Początkowo C _{min} bozentanu: ↑ około 48-krotne. W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Należy zachować ostrożność stosując produkt Lopinawir + Ritonawir Accord z bozentanem. Gdy produkt Lopinawir + Ritonawir Accord podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV, a pacjentów dokładnie obserwować w kierunku objawów toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.
Riocyguat	Może nastąpić zwiększenie stężenia riocyguatu w osoczu w związku z hamowaniem izoenzymu CYP3A oraz glikoproteiny P przez Lopinawir + Ritonawir Accord.	Jednoczesne stosowanie riocyguatu i produktu Lopinawir + Ritonawir Accord nie jest zalecane (patrz punkt 4.4 oraz charakterystyką produktu leczniczego riocyguatu).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych, nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji produktu Lopinawir + Ritonawir Accord z dapsonem, trimetoprymem z sulfametoksazolem,		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, kiedy podejmowana jest decyzja o zastosowaniu u kobiet w ciąży leków przeciwwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, aby określić bezpieczeństwo dla płodu, należy uwzględnić dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży.

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

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na podstawie danych z rejestru stosowania leków przeciwwretrowirusowych w okresie ciąży (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry), prowadzonego od stycznia 1989 roku, u ponad 1000 kobiet, u których stosowano produkt w I trymestrze ciąży, nie odnotowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych w związku z narażeniem na produkt. Częstość występowania wad wrodzonych po narażeniu na lopinawir w którymkolwiek trymestrze ciąży była porównywalna do częstości występowania obserwowanej w populacji ogólnej. Nie zaobserwowano modelu wad rozwojowych świadczącego o wspólnej etiologii. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze wspomnianych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Lopinawir można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir przenika do mleka samic. Nie wiadomo, czy ten produkt leczniczy przenika 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. Brak danych dotyczących wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia produktem Lopinawir + Ritonawir Accord zgłaszano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy II-IV badano bezpieczeństwo stosowania produktu Lopinawir + Ritonawir Accord u ponad 2 600 pacjentów. Ponad 700 z nich otrzymywało dawkę 800 mg + 200 mg (6 kapsułek lub 4 tabletki) raz na dobę. Obok nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), w niektórych badaniach, produkt Lopinawir + Ritonawir Accord stosowano w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem produktem Lopinawir + Ritonawir Accord podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia. Ryzyko biegunki może być większe, gdy produkt Lopinawir + Ritonawir Accord podaje się raz na dobę. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować w początkowym okresie leczenia, a hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. W badaniach fazy II-IV działania

niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu 7% pacjentów.

Należy podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących produkt Lopinawir + Ritonawir Accord odnotowano przypadki zapalenia trzustki, w tym także u chorych, u których wystąpiła hipertriglicydemia. Ponadto, w czasie leczenia produktem Lopinawir + Ritonawir Accord w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odcinka PR (patrz punkt 4.4).

b. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów i dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Ustalono, że następujące reakcje niepożądane były działaniami niepożądanymi. W kolumnie „Częstość występowania” umieszczono wszystkie notowane działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez względu na ocenę związku przyczynowego w poszczególnych przypadkach. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1000$).

Działania niepożądane notowane u dorosłych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu 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
	Rzadko	Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
<u>Zaburzenia endokrynologiczne</u>	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 popędu płciowego
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 mięśniowe
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 przedsionkowokomorowy, 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 oraz zapalenie jelita grubego, bóle 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 w jamie ustnej, nietrzymanie kału, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT
	Niezbyt często	Żółtaczką, stłuszczenie wątroby, hepatomegalia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
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
	Rzadko	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, krwimocz
	Częstość nieznana	Kamica nerkowa
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 astenia

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu podawaną drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić po zastosowaniu innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A cytochromu P450, np.

budezonidu (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 leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała 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 przeciwretrowirusowego (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 przeciwretrowirusowemu (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

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

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 Accord 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: J05A R10

Mechanizm działania

Lopinawir warunkuje działanie przeciwwirusowe produktu Lopinavir + Ritonavir Accord. Lopinawir jest inhibitorem proteaz HIV-1 i HIV-2. Hamowanie proteazy HIV zapobiega rozszczepieniu kompleksu poliproteinowego *gag-pol*, wskutek czego dochodzi do powstawania niedojrzałych cząsteczek wirusa, niezdolnych do zakażenia.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 39 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górna granica 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV/r 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, wynoszące 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. Obydwa schematy dawkowania powodowały, że narażenie w 3. dniu było 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 do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe *in vitro* lopinawiru przeciw laboratoryjnym i klinicznym szczepom HIV oceniano w liniach komórek limfoblastycznych w stanie ostrego zakażenia oraz w limfocytach krwi obwodowej. Bez ludzkiej surowicy wartość średniego stężenia skutecznego (IC₅₀) lopinawiru przeciw pięciu różnym laboratoryjnym szczepom HIV-1 wynosiła 19 nM. Bez ludzkiej surowicy lub w obecności 50% ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw HIV-1_{IIIB} w komórkach MT4 wynosiła odpowiednio 17 nM i 102 nM. Bez ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw kilku różnym izolatom klinicznym HIV-1 wynosiła 6,5 nM.

Oporność

Selekcja oporności *in vitro*

In vitro wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem wyłącznie lopinawiru oraz lopinawiru i rytonawiru w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu podczas leczenia lopinawirem i rytonawirem. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach świadczy o tym, że rytonawir w opisanych stężeniach 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 nie poddawanych 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, patrz szczegółowy opis 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 izolatów 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 i rytonawirem i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wirerii (zdefiniowana jako pojawienie się nowych mutacji lub dwukrotne zwiększenie fenotypowej oporności na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których izolaty wyjściowe wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej pojawiały się mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. 19 izolatów wykazało 4,3-krotne zwiększenie wartości IC_{50} w porównaniu do izolatów wyjściowych (6,2 do 43-krotne w porównaniu do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru przeciw 112 izolatom klinicznym pochodzącym od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych izolatów 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 szesnastu wirusach, które wykazywały > 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 powyżej, 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. Natomiast mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wirerii od pacjentów leczonych lopinawirem i rytonawirem.

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

Działanie przeciwwirusowe lopinawiru i rytonawiru u pacjentów leczonych bez powodzenia inhibitorem proteazy

Znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir badano oceniając wirusologiczną odpowiedź na leczenie lopinawirem i rytonawirem, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa, u 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy. 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, związanych ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali uprzednio ani połączenia lopinawiru z rytonawirem, ani efawirenzu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenzu, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. W badaniu tym nie uczestniczyła grupa kontrolna złożona z pacjentów nie otrzymujących 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 wirerii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań fazy II i jednego badania fazy III produktu zawierającego lopinawir z rytonawirem u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wirerii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana), w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wirerii 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 wirerii 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 wirerii 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+) badano w kontrolowanych badaniach klinicznych produktu zawierającego lopinawir z rytonawirem trwających od 48 do 360 tygodni.

Stosowanie u dorosłych

Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M05-730 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z udziałem 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych, oceniającym skuteczność lopinawiru z rytonawirem (400/100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę), podawanych 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 log₁₀kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 1.

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863		
	Lopinawir/Rytonawir (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 skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich 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 przeciwtretowirusowo, 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 (równoważne 245 mg dizoproksylu tenofowiru). 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	Dwa razy na dobę	Różnica [95% CI]	Raz na dobę	Dwa 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	Dwa razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC=niepowodzenie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Obserwowane dane	171/300 (57%)	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 przeciwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie otrzymywał wcześniej nienuklozydowych 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 przeciwretrowirusowego (N=44)	Po uprzednim leczeniu przeciwretrowirusowym (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 postaci tabletek 100 mg z 25 mg dwa razy na dobę w porównaniu do stosowania raz na dobę. Dawkę ustalano w zależności od masy ciała i stosowano jako składnik złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART) u zakażonych HIV-1 dzieci, u których osiągnięto supresję wirusologiczną (n=173). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci, jeśli były w wieku poniżej 18 lat, ich masa ciała wynosiła ≥15 kg, otrzymywały leczenie cART, którego składnikiem był lopinawir z rytonawirem, u których miano wirerii HIV-1 RNA 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, którym podawano lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg z 25 mg było zgodne z wynikami oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych uprzednio u dorosłych i u dzieci, z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z potwierdzonym nawrotem wirerii >50 kopii/ml w ciągu 48. tygodni dalszej obserwacji był większy u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek raz na dobę (12%) niż u pacjentów otrzymujących dawkę dwa razy na dobę (8%, p=0,19), głównie ze względu na niższą adherencję w grupie otrzymującej leczenie raz na dobę. Dane dotyczące skuteczności leczenia przemawiające na korzyść schematu stosowania dwa razy na dobę zostały potwierdzone przez różnice w parametrach farmakokinetycznych istotnie wskazujące na przewagę korzyści schematu stosowania 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 ze 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 ze 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 $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$ i występowało po około 4 godzinach po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne przed podaniem dawki porannej wynosiło $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. 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 ze 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 ze 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 ze 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 oznaczane 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 niezmięnionej

postaci w moczu i z kałem wydalana się odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalane jest w niezmięnionej 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 $14,8 \pm 3,5$ µg/ml (średnia \pm SD), około 6 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym przed podaniem dawki rano, średnie stężenie minimalne wynosiło $5,5 \pm 5,4$ µg/ml. Wartość AUC lopinawiru w okresie 24-godzinnej przerwy między podaniem dawek wynosiła średnio $206,5 \pm 89,7$ µg•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 $72,6 \pm 31,1$ µg•h/ml, $8,2 \pm 2,9$ µg/ml i $3,4 \pm 2,1$ µg/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 $85,8 \pm 36,9$ µg•h/ml, $10,0 \pm 3,3$ µg/ml i $3,6 \pm 3,5$ µg/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, otrzymywała 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 otrzymywała 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 ze 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}

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 ze 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, tarczycza, 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 mutagennie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo*, takich jak test bakteryjnej odwrotnej mutacji Amesa, 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
Sorbitanu laurynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu stearylofumaratan

Otoczka tabletki

Opadry yellow 16C82767 o składzie:
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Hypromeloza 15cP
Hydroksypropyloceluloza
Żelaza tlenek, żółty (E 172)
Talk
Makrogol 3350
Krzemionka koloidalna bezwodna
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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE zawierające środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy), zamknięta zakrętką z PP, w tekturowym pudełku. Jedna butelka zawiera 120 tabletek

Wielkości opakowań: 1 butelka po 120 tabletek, 3 butelki po 120 tabletek (360 tabletek).

Opakowania w blistrach:

- blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierające 60 tabletek
- blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierające 120 tabletek
- blistry PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku zawierające 40 tabletek. Opakowanie zbiorcze stanowi 3 pudełka (120 tabletek).

Nie wszystkie wielkości/rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24496

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.01.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.02.2021