

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopinavir/Ritonavir Sandoz 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri.

INN *Lopinavirum, ritonavirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Lopinavir/Ritonavir Sandoze tabletid on kollased ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid (19,00 x 10,20 mm), mille ühele küljele on pressitud "H" ja teisele küljele "L3".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni ravi täiskasvanutel, noorukitel ja üle 2-aastastel lastel.

Lopinaviiri/ritonaviiri valik HIV-1-ga nakatunud ning varem proteaasi inhibiitoreid manustanud patsientide ravimiseks peab baseeruma individuaalsel viiruse resistentsuse määramisel ja patsiendi ravianamneesil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lopinavir/Ritonavir Sandozt tohib välja kirjutada ainult HIV-infektsiooni ravi alal kogenud arst. Lopinavir/Ritonavir Sandoz õhukese polümeerikattega tabletid tuleb alla neelata tervelt, neid ei tohi närida, murda ega purustada.

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud ja noorukid*

Lopinavir/Ritonavir Sandoze soovitatav annus on 400/100 mg (kaks 200/50 mg õhukese polümeerikattega tabletti) kaks korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga või ilma. Juhul kui üks kord ööpäevas manustamist peetakse patsiendi toimetulekuks hädavajalikuks, võib täiskasvanud patsientidele Lopinavir/Ritonavir Sandozt manustada 800/200 mg (neli 200/50 mg õhukese polümeerikattega tabletti) üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Selline üks kord ööpäevas manustamine peab piirduma nende täiskasvanud patsientidega, kellel esineb vaid väga üksikuid proteaasi inhibiitoriga (PI) seotud mutatsioone (st vähem kui 3 PI mutatsiooni reas kliinilise uuringu tulemustes, vt lõik 5.1 populatsiooni täielikku kirjeldust) ning tuleb arvestada riskiga viroloogilise supressiooni väiksema püsivuse (vt lõik 5.1) ja kõhulahtisuse tekkeks (vt lõik 4.8) võrreldes soovitatava standardse annustamisega kaks korda ööpäevas. Nende patsientide jaoks, kellel on neelamisega raskusi, on saadaval suukaudne lahus. Lopinaviiri/ritonaviiri suukaudset lahust võivad kasutada ka patsiendid, kes ei saa õhukese polümeerikattega tablette võtta.

##### *Lapsed (2-aastased ja vanemad)*

Lopinavir/Ritonavir Sandoze õhukese polümeerikattega tablettide annust täiskasvanuile (400/100 mg kaks korda ööpäevas) võib kasutada lastel kehakaaluga 40 kg või rohkem või kehapiindalaga (KP)\* üle

1,4 m<sup>2</sup>. Manustamise kohta lastel kehakaaluga alla 40 kg või kehapindalaga 0,5...1,4 m<sup>2</sup> ja kes on suutelised õhukese polümeerikattega tablette neelama, palun lugege alltoodud annustamise juhiste tabelist. Lastele, kes ei ole suutelised õhukese polümeerikattega tablette neelama, võivad kättesaadavad olla teised Lopinavir/Ritonavir Sandoze ravimvormid. Lopinavir/Ritonavir Sandoze annustamist üks kord ööpäevas ei ole lastel hinnatud.

\*Kehapindala saab arvutada järgneva valemi järgi:

$$KP (m^2) = \sqrt{(pikkus (cm) \times kehamass (kg) / 3600)}$$

*Alla 2-aastased lapsed:* Lopinavir/Ritonavir Sandoze ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Praegu olemasolevad andmed on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid annustamissoovitusi ei saa anda.

*Kaasuv ravi: efavirens või nevirapiin*

Järgnevas tabelis on Lopinavir/Ritonavir Sandoze õhukese polümeerikattega tablettide annustamise juhised põhinedes kehapindalale, kui lastel, kes suudavad õhukese polümeerikattega tablette tervelt neelata, kasutatakse koos efavirensi või nevirapiiniga. Mõned annused ei ole Lopinavir/Ritonavir Sandozega saavutatavad.

<b>Annustamisjuhised lastel efavirensi või nevirapiiniga kooskasutamisel</b>	
Kehapindala (m <sup>2</sup> )	Lopinaviir/ritonaviiri soovitatav annus (mg) kaks korda ööpäevas*
≥ 0,5...< 0,8	200/50 mg
≥ 0,8...< 1,2	300/75 mg <sup>†</sup>
≥ 1,2...< 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg <sup>†</sup>

\* Lopinavir/Ritonavir Sandoze õhukese polümeerikattega tablette ei tohi närida, poolitada ega purustada.

† Kuna Lopinavir/Ritonavir Sandoze õhukese polümeerikattega tablette ei tohi poolitada, siis seda annust kasutada ei saa.

*Maksakahjustus:* kerge kuni mõõduka maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel on täheldatud ligikaudu 30%-list lopinaviiri mõju tugevnemist, kuid eeldatavalt ei oma see kliinilist tähtsust (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Nendele patsientidele ei tohi Lopinavir/Ritonavir Sandozt manustada (vt lõik 4.3).

*Neerukahjustus:* kuna lopinaviiri ja ritonaviiri renaalne kliirens on tühine, ei ole neerukahjustusega patsientidel plasmasisalduse suurenemist oodata. Tulenevalt lopinaviiri ja ritonaviiri ulatuslikust seondumisest valkudega, on ebatõenäoline, et neid saab märkimisväärselt eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

*Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

- Lopinaviir/ritonaviiri annuste kohandamine raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil ei ole vajalik
- Lopinaviir/ritonaviiri manustamine üks kord ööpäevas ei ole rasedate puhul soovitatav, sest puuduvad farmakokineetilised ja kliinilised andmed.

### Manustamisviis

Lopinavir/Ritonavir Sandoze õhukese polümeerikattega tablette manustatakse suukaudselt, need peab alla neelama tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega murda. Lopinavir/Ritonavir Sandoze õhukese polümeerikattega tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Lopinavir/Ritonavir Sandoz sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Lopinavir/Ritonavir Sandozt ei tohi kasutada samaaegselt selliste ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemisel võivad tekkida rasked ja/või eluohtlikud nähud. Sellisteks ravimiteks on näiteks:

Ravimiklass	Ravimiklassi kuuluvad ravimid	Põhjendus
<b>Samaaegsel kasutamisel suurenes ravimi kontsentratsioon</b>		
Alfa <sub>1</sub> -adrenoretseptori antagonist	Alfusiin	Alfusiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni. Samaegne manustamine koos alfusiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Antiarütmikumid	Amiodaroon, dronedaroon	Amiodarooni ja dronedarooni kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks.
Antibiootikum	Fusidiinhape	Fusidiinhappe kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Fusidiinhappe samaegne manustamine nahainfektsioonide korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Podagravastased ravimid	Kolhitsiin	Kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel on võimalus tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinikumid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks.
Antipsühhootikumid/ neuroleptikumid	Pimosiid	Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või sellest ravimist tingitud muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks.
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib viia koomani. Samaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Tungaltera alkaloidid	Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Tungaltera derivaatide kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib põhjustada akuutset tungalteramürgistust, sh vasospasm ja isheemia.
Seedetrakti motiilsust suurendavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk sellest ravimist tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks.
HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, seetõttu suurenenud risk müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.5).
Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
	Sildenafil	Vastunäidustatud ainult siis, kui kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafili kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud võimalus

		sildenafiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (siia kuuluvad hüpotensioon ja minestus). Sildenafiliga manustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele vt lõigud 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiil	Sildenafiliga kontsentratsiooni suurenemine plasmas. (vt lõigud 4.4 ja 4.5)
Rahustid/ uinutid	Suukaudne midasolaam, triasolaam	Suukaudse midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimite tingitud äärmise unisuse ja hingamispidurduse tekkeks. Ettevaatusabinõude kohta parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5.
<b>Lopinaviiri/ritonaviiri sisaldava ravimi sisaldus väheneb</b>		
Ravimtaimed	Lihtnaistepuna	Lihtnaistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna esineb oht lopinaviiri ja ritonaviiri plasmasisalduse ja kliinilise efektiivsuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Kaasuvate haigustega patsiendid

##### Maksakahjustus

Lopinaviiri/ritonaviiri ohutus ja efektiivsus väljendunud maksahäirete korral ei ole kindlaks tehtud. Lopinaviir/Ritonaviir Sandoz on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel, keda on ravitud kombineeritud retroviirusevastaste ravimitega, on suurenenud oht raskete ja potentsiaalselt eluohtlike hepaatiliste kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusevastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga patsientidel, k.a krooniline hepatiit, esineb kombineeritud retroviirusevastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ning neid patsiente tuleb vastavalt tavapraktikale jälgida. Maksahaiguse halvenemisel tuleks nendel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Teatatud on transaminaaside aktiivsuse suurenemisest koos bilirubiini sisalduse suurenemisega või ilma selleta patsientidel, kes on nakatunud ainult HIV-1-ga ja keda on ravitud ekspositsioonijärgse profülaktika mõttes alates 7ndast päevast pärast lopinaviir/ritonaviiri ravi alustamist koos teiste retroviirusevastaste ainetega. Mõningatel juhtudel oli maksafunktsiooni häire tõsine.

Enne ravi alustamist lopinaviir/ritonaviiriga tuleks läbi viia vastavad laboratoorsed uuringud ning ravi ajal tuleks patsiente hoolikalt jälgida.

##### Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri renaalne kliirens on tühine, ei ole neerukahjustusega patsientidel plasmasisalduse suurenemist oodata. Tulenevalt lopinaviiri ja ritonaviiri ulatuslikust seondumisest valkudega, on ebatõenäoline, et neid saab märkimisväärselt eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

##### Hemofiilia

A- ja B-tüüpi hemofiiliaga patsientide ravimisel proteaasi inhibiitoritega on olnud teateid veritsuse tugevnemise, sealhulgas spontaansete subkutaansete hematoomide ja hemartrooside kohta. Mõningatele patsientidele manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiiliapatsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

### Pankreatiit

Lopinaviiri/ritonaviiri saavatel patsientidel, ka neil, kellel kujunes välja hüpertriglütserideemia, on esinenud pankreatiiti. Enamikul sellistest patsientidest oli anamneesis varasemaid pankreatiidijuhte ja/või nad said kaasuva ravina selliseid preparaate, mis võivad põhjustada pankreatiiti. Märkimisväärne triglütseriidide sisalduse suurenemine on pankreatiidi kujunemise riskifaktoriks. Kaugelearenenud HIV-ga patsientidel võib samuti esineda triglütseriidide sisalduse suurenemist ning tekkida pankreatiit.

Pankreatiiti tuleks kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või ilmnevad pankreatiidile viitavad laboratoorsete näitajate (seerumi lipaasi või amülaasi aktiivsuse suurenemine) hälbed. Haiguse olemasolule viitavate nähtude ja sümptomitega patsientidel tuleks pankreatiidi diagnoosimisel ravi lopinaviiri/ritonaviiriga katkestada (vt lõik 4.8).

### Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Immuunrekonstitutsiooni korral on teatatud ka autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunosupressiooni ja suur kehamassiindeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

### PR-intervalli pikenedamine

Lopinaviir/ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud PR-intervalli pikenedamise mõõdukat sümptomaatilist toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest lopinaviir/ritonaviiri saavatel patsientidel, kellel on kaasnev strukturealne südamehaigus või juhtesüsteemi häired või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir). Lopinavir/Ritonavir Sandoz't tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1)

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tõusta kehakaal ning suurendada vere lipiidide ja glükoosi sisaldus. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide ja glükoosi sisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida kliinilise vajaduse järgi.

### Koostoimed teiste ravimitega

Lopinavir/Ritonavir Sandoz sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis mõlemad on P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Suure tõenäosusega suurendab Lopinavir/Ritonavir Sandoz peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemine tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib suurendada bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, peab bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustama ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt lopinaviir/ritonaviir) võib suurenda delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenedamisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidiga teostatava ravi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ritonaviir) ravitud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest. Samaaegne manustamine kolhitsiiniga on neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Lopinavir/Ritonavir Sandoze kombinatsioon:

- taladafiiliga, mille näidustuseks on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- riotsiguaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- vorapaksaariga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- fusidiinhappega luu-liigese infektsioonide korral ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- salmeterooliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- rivaroksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Lopinaviir/ritonaviir ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamine on tingimata vajalik, tuleb kasutada atorvastatiini väikseimat annust koos hoolika ohutuse monitoorimisega. Kui Lopinavir/Ritonavir Sandozt kasutatakse samaaegselt rosuvastatiiniga, tuleb ka seda teha ettevaatusega ja kaaluda annuste vähendamist. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, tuleks eelistada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

**PDE5 inhibiitorid**

Patsientidele, kes saavad Lopinavir/Ritonavir Sandozt tuleb sildenafili ja taladafiili erektiilse düsfunktsiooni raviks määrata erilise ettevaatusega. Nende ravimite koosmanustamine Lopinavir/Ritonavir Sandozega oodatavalt suurendab oluliselt nende kontsentratsioone ja võib põhjustada sellega seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu hüpotensioon, minestus, nägemishäired ja pikenenud kestusega erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili ja lopinaviir/ritonaviiri koos kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kooskasutamine Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Eriti ettevaatlik tuleb olla Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja QT-intervalli pikendava toimega ravimpreparaatide (kloorfeniramiin, kinidiin, erütromütsiin, klaritromütsiin) koosmanustamisel. Samaaegsel manustamisel võib Lopinavir/Ritonavir Sandoz suurendada nende ravimite kontsentratsiooni ning selle kaudu tugevdada nende kardiaalseid kõrvaltoimeid. Prekliinilistes uuringutes on lopinaviiri/ritonaviiriga täheldatud toimet südamele, seetõttu ei saa välistada Lopinavir/Ritonavir Sandoze potentsiaalset toimet südamele (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja rifampitsiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Rifampitsiini kasutamine samaaegselt lopinaviiri/ritonaviiriga põhjustab lopinaviiri kontsentratsiooni olulist vähenemist ja pärsib märkimisväärselt lopinaviiri ravitoimet. Piisav lopinaviir/ritonaviiri ravitoime on võimalik saavutada suurema Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuse manustamisega, kuid see on omakorda seotud suurema maksa- ning seedetrakti toksilisusega. Seetõttu peab koosmanustamist vältima või kasutama ainult äärmise vajaduse korral (vt lõik 4.5).

Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide, nagu budesoniid, samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

### Muu

Lopinavir/Ritonavir Sandoz ei ravi HIV-ist või AIDS-ist terveks. Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusevastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste. Ka Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega ravitavatel inimestel võivad areneda HIV haiguse ja AIDS-iga seotud infektsioonid ja haigused.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Lopinavir/Ritonavir Sandoz sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad *in vitro* P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Lopinavir/Ritonavir Sandoze samaaegne kasutamine koos peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatidega võib põhjustada nende plasmakontsentratsiooni suurenemist, ning seetõttu tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimed. Kliinilises kasutuses olevates kontsentratsioonides ei pärsi lopinaviir/ritonaviir CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ega CYP1A2 (vt lõik 4.3).

*In vivo* indutseerib lopinaviir/ritonaviir iseenda metabolismi ning suurendab mõningate tsütokroom P450 kaudu (sh CYP2C9 ja CYP2C19) ja glükuronisatsiooni teel metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni. Selle tulemusel võib väheneda samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioon ning väheneda nende efektiivsus.

Ravimpreparaadid, mille samaaegne kasutamine on spetsiifiliste koostoimete ulatuslikkuse ja võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud, on loetletud lõigus 4.3.

Kõik koostoimeuuringud, kui ei ole märgitud teisiti, viidi läbi lopinaviir/ritonaviiri kapslitega, mille puhul on ekspositsioon lopinaviirile ligikaudu 20% väiksem kui 200/50 mg õhukese polümeerikattega tablettidega.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusevastaste ja mitte-retroviirusevastaste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis.

#### Koostoimete tabel

Koostoimed lopinaviiri/ritonaviiri ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (suurenemine on märgitud kui “↑”, vähenemine kui “↓”, muutuseta kui “↔”, üks kord ööpäevas kui “QD”, kaks korda ööpäevas kui “BID” ja kolm korda ööpäevas kui “TID”).

Välja arvatud juhul kui on öeldud teisiti, on alltoodud uuringutes kasutatud lopinaviir/ritonaviiri soovitatavat annust (so 400/100 mg kaks korda ööpäevas).

Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi	Toime ravimi kontsentratsioonile AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%) Koostoime mehhanism	Kliinilised soovitused Lopinavir/Ritonavir Sandoze koosmanustamise kohta
<b><i>Retroviirusevastased ained</i></b>		
<i>Nukleosiid/nukleotiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid (Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTId)</i>		
Stavudiin, lamivudiin	Lopinaviir : ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Abakaviir, zidovudiin	Abakaviir, zidovudiin: kontsentratsioonid võivad väheneda tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri suurenenud glükuroniseerimisest.	Abakaviiri ja zidovudiini vähenenud kontsentratsioonide kliiniline tähtsus ei ole teada.
Tenofoviir, 300 mg QD	Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% Lopinaviir : ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik. Suuremad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad tugevdada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neerufunktsiooni häireid.
<b><i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTId)</i></b>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinaviir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Koosmanustamisel efavirensiga tuleb Lopinavir/Ritonavir Sandoze annus suurendada sisalduseni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.
Efavirens, 600 mg QD	Lopinaviir: ↔ (Vastab 400/100 mg BID, manustatuna üksi)	Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja efavirensi kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.

(Lopinaviir/ritonaviir 500/125 mg BID)		
Nevirapiin, 200 mg BID	Lopinaviir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Koosmanustamisel nevirapiiniga tuleb Lopinavir/Ritonavir Sandoze annus suurendada 500/125 mg-ni kaks korda ööpäevas. Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja nevirapiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
<u>Etraviriin</u>  (Lopinaviir/ritonaviir tablett 400/100 mg BID)	Etraviriin : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rilpiviriin (Lopinaviir/ritonaviir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpiviriin: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinaviir : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔ (CYP3 ensüümide inhibeerimine)	Lopinaviiri/ritonaviiri koosmanustamine rilpiviriiniga põhjustab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni suurenemist, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>HIV CCR5 – antagonist</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga 400/100 mg kaks korda ööpäevas tuleb maraviroki annus vähendada 150 mg-ni kaks korda ööpäevas.
<i>Integraasi inhibiitor</i>		
Raltegraviir	Raltegraviir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>Koosmanustamine teiste HIV proteaasi inhibiitoritega (PI)</i> Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikrivi proteaasi inhibiitoritega üldjuhul soovitatav.		
Fosamprenaviir/ ritonaviir (700/100 mg BID)  (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID)  Või  Fosamprenaviir (1400 mg BI D)  (Lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg BID)	Fosamprenaviir: amprenaviiri kontsentratsioonid vähenevad oluliselt.	Suuremate fosamprenaviiri annuste koosmanustamine (1400 mg BID) lopinaviir/ritonaviiriga (533/133 mg BID) eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidele põhjustas kombineeritud ravi korral seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja triglütseriidide sisalduse suurenemine ilma viroloogilise efektiivsuse suurenemiseta, võrrelduna fosamprenaviir/ritonaviiri tavaliste annuste kasutamisega. Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja amprenaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.

Indinaviir, 600 mg BID	Indinaviir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 korda C <sub>max</sub> : ↓ (võrrelduna indinaviir 800 mg TID üksi) Lopinaviir : ↔ (eelnevalt tehtud võrdluse suhtes)	Ohutuse ja efektiivsuse vaatepunktist ei ole sobivaid annuseid selle kombinatsiooni jaoks kindlaks tehtud.
Sakvinaaviir 1000 mg BID	Sakvinaaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Tipranaaviir/ritonaviir (500/100 mg BI D)	Lopinaviir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
<i>Mao happelisust vähendavad ravimid</i>		
Omeprasool (40 mg QD)	Omeprasool: ↔ Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Ranitidiin (150 mg üksikannus)	Ranitidiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoretseptori antagonist</i>		
Alfusosiin	Alfusosiin: CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt on oodata alfusosiini kontsentratsiooni suurenemist.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest tugevneda võib alfusosiini toksiline toime, sh hüpotensioon.
<i>Analgeetikumid</i>		
Fentanüül	Fentanüül: kõrvaltoimete riski suurenemine (hüpoventilatsioon, sedatsioon) tulenevalt plasmakontsentratsiooni suurenemisest lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.	Soovitatav on hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid (peamiselt hüpoventilatsioon aga ka sedatsioon) kui fentanüüli manustatakse samaaegselt lopinaviiri/ritonaviiriga.
<i>Arütmiavastased ravimid</i>		
Amiodaroon, dronedaroon	Amiodaroon ja dronedaroon: kontsentratsioonid võivad suureneda, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinaviiri/ritonaviiri manustamine koos amiodarooni või dronedarooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.
Digoksiin	Digoksiin: plasmakontsentratsioonid võivad olla suurenenud, tulenevalt lopinaviiri/ ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeerivast toimest. Suurenenud digoksiini sisaldus võivad aja jooksul väheneda, kui toimub Pgp indutseerimine.	Juhul kui Lopinavir/Ritonavir Sandozja digoksiini manustatakse samaaegselt, on vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline digoksiini kontsentratsioonide monitoorimine. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui Lopinavir/Ritonavir Sandozt määratakse patsientidele, kes võtavad digoksiini, sest ritonaviiri akuutne Pgp inhibeeriv toime põhjustab oodatavalt digoksiinisisalduse märkimisväärselt suurenemist. Digoksiini võtmise alustamine patsientide poolt, kes võtavad Lopinavir/Ritonavir Sandoz põhjustab tõenäoliselt oodatust väiksemat digoksiini

		kontsentratsioonide suurenemist.
Bepridiil, lidokaiin süsteemselt ja kinidiin	Bepridiil, lidokaiin süsteemselt, kinidiin: Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid suurened.	Vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline ravimi kontsentratsioonide monitoorimine.
<i>Antibiootikumid</i>		
Klaritromütsiin	Klaritromütsiin: oodatav on mõõdukas klaritromütsiini AUC tõus, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Sandoz CYP3A inhibeerivast toimest.	Neerukahjustusega patsientide puhul (CrCL <30 ml/min) tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt lõik 4.4). Ettevaatust tuleb rakendada, kui klaritromütsiini manustatakse koos lopinaviiri/ritonaviiriga patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
<i>Vähivastased ained</i>		
Afatiniib (ritonaviir 200 mg BID)	Afatiniib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. BCRP (rinnavähi resistentsusvalk/ABCG2) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Afatiniibi manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida patsiente afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Tseritiniib	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurened tseritiniibi kontsentratsioon seerumis.	Tseritiniibi manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusel leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida patsiente tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin ja vinblastiin	Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, ning vinkristiin ja vinblastiin: kõrvaltoimete riski suurenemine tulenevalt seerumikontsentratsiooni suurenemisest lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeeriva toime tõttu	Soovitav on järgida nende vähivastaste ainete taluvust.
<i>Verehüübimist takistavad ained</i>		
Varfariin	Varfariin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid olla mõjutatud, tulenevalt CYP2C9 indutseerimisest.	INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) monitoorimine on soovitatav.
Rivaroksabaan (Ritonaviir 600 mg BID)	Rivaroksabaan: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja rivaroksabaani samaaegne manustamine võib suurendada rivaroksabaani ekspositsiooni, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Rivaroksabaani ei ole soovitatav kasutada samaaegselt Lopinavir/Ritonavir Sandozt võtvatel patsientidel (vt lõik 4.4).
Vorapaksaar	Lopinaviiri/ritonaviiri	Vorapaksaari ja lopinaviiri/ritonaviiri

	CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurenda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis.	samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõtte).
<i>Krambivastased ained</i>		
Fenütoiin	Fenütoiin: tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonid vähenesid mõõdukalt, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivast toimest.  Lopinaviir : kontsentratsioonid on vähenenud, tulenevalt fenütoiini CYP3A indutseerivast toime.	Fenütoiini koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega tuleb rakendada ettevaatust. Lopinaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel tuleb fenütoiini sisaldust monitoorida. Fenütoiiniga koosmanustamisel, võib vajalik olla Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuse suurendamine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja fenütoiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Karbamasepiin ja fenobarbitaal	Karbamasepiin: seerumikontsentratsioonid võivad suurenda, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.  Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt karbamasepiini ja fenobarbitaali CYP3A indutseerivast toimest.	Karbamasepiini või fenobarbitaali koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega tuleb rakendada ettevaatust. Lopinaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel tuleb karbamasepiini- ja fenobarbitaali sisaldust monitoorida. Koosmanustamisel karbamasepiini või fenobarbitaaliga võib olla vajalik Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuse suurendamine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Lopinavir/Ritonavir Sandoze kombinatsiooni karbamasepiini ja fenobarbitaaliga ei tohi manustada üks kord ööpäevas
Lamotrigiin ja valproaat	Lamotrigiin: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Lamotrigiini glükuroniseerimise indutseerimise tõttu.  Valproaat: ↓	Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja valproehappe või valproaadi koosmanustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida valproaadi toime vähenemise suhtes. <u>Lamotrigiini säilitusannusena võtavad patsiendid, kes alustavad või lõpetavad ravi Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega:</u> vajalikuks võib osutada lamotrigiini annuse suurendamine Lopinavir/Ritonavir Sandoze võtmise alustamisel ja annuse vähendamine Lopinavir/Ritonavir Sandoze võtmise lõpetamisel. Seetõttu tuleb jälgida lamotrigiini plasmasisaldust, eriti enne ja kahe nädala jooksul pärast Lopinavir/Ritonavir Sandoze võtmise alustamist või lõpetamist, et teha kindlaks, kas lamotrigiini annuse kohandamine on vajalik. <u>Lopinavir/Ritonavir Sandozt võtavad patsiendid, kes alustavad lamotrigiini võtmist:</u> soovitusliku lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise kohandamine ei ole vajalik.
<i>Antidepressandid ja anksiolüütikumid</i>		
Trasodooni üksikannus	Trasodoon: AUC: ↑ 2,4 korda	On teadmata, kas lopinaviir/ritonaviiri kombinatsioon põhjustab sarnast trasodooni ekspositsiooni suurenemist. Seda

(Ritonaviir, 200 mg BID)	Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt täheldati kõrvaltoimeid: iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus.	kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning kaaluda tuleb trasodooni väiksema annuse kasutamist.
<i>Seentevastased ravimid</i>		
Ketokonasool ja itrakonasool	Ketokonasool, itrakonasool: seerumi kontsentratsioonid võivad suureneada tulenevalt CYP3A inhibeerimisest lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Ketokonasooli ja itrakonasooli suurte annuste kasutamist (> 200 mg ööpäevas) ei soovitata.
Vorikonasool	Vorikonasool: kontsentratsioonid võivad väheneda.	Vorikonasooli ja väikeses annuses ritonaviiri (100 mg BID) kooskasutamist, mis sisaldub Lopinavir/Ritonavir Sandoz'es, tuleb vältida, v.a juhul kui kasu-riski suhe õigustab vorikonasooli kasutamist.
<i>Podagravastased ravimid</i>		
Kolhitsiini üksikannus (Ritonaviir 200 mg BID)	Kolhitsiin: AUC: 3-kordne ↑ C <sub>max</sub> : 1,8-kordne ↑ Põhjuseks P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt	Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja kolhitsiini samaaegne manustamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele on vastunäidustatud, sest võib suurendada kolhitsiiniga seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, näiteks neuromuskulaarse toksilise toime (sh rabdomüolüüs) tekkimise võimalus (vt lõik 4.4). Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiinravi katkestada, kui ravi lopinaviiri/ritonaviiriga on vajalik. Lugege ka kolhitsiini ravimi omaduste kokkuvõtet.
<i>Infektsioonivastased ained</i>		
Fusidiinhape	Fusidiinhape: Kontsentratsioonid võivad suureneada, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja fusidiinhappe samaaegne manustamine dermatoloogilisel näidustusel on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk fusidiinhappiga seotud kõrvaltoimete, eeskätt rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui luu-liigese infektsiooni ravis on samaaegne kasutamine mõõdapääsmatu, on tungivalt soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine lihaste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
<i>Mükobakteritvastased ravimid</i>		
Bedakviliin (ühekordne annus) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID, korduvad annused)	Bedakviliin: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Pikaajalisel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada tugevamini väljendunud toimet bedakviliini plasmakontsentratsioonile. CYP3A4 inhibeerimine tõenäoliselt lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõtte).
Delamaniid, 100 mg BID	Delamaniid: AUC: ↑22%	Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli

<p>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID)</p>	<p>DM-6705 (delamaniidi aktiivne metaboliit): AUC: ↑30%</p> <p>Pikaajalisel koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada enam väljendunud toimet DM-6705 ekspositsioonile.</p>	<p>pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi ravi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).</p>
<p>Rifabutiin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutiin (eelravim ja aktiivne 25-O-desatsetüül-metaboliit): AUC: ↑ 5,7 korda C<sub>max</sub>: ↑ 3.5 korda</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Sandozega koosmanustamisel on rifabutiini soovitatav annus 150 mg kolm korda nädalas kindlaksmääratud päevadel (näiteks esmaspäev-kolmapäev-reede). Seoses rifabutiini ekspositsiooni eeldatava suurenemisega tuleb suurendada järelvalvet rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutroopenia ja uveiidi osas. Annuse edasine vähendamine 150 mg-ni kaks korda nädalas kindlaksmääratud päevadel on soovitatav patsientide korral, kes ei talu annust 150 mg kolm korda nädalas. Tuleb arvestada, et annustamine 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni ning see võib põhjustada resistentsuse tekkimise rifamütsiini suhtes ja ravi ebaõnnestumise. Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>
<p>Rifampitsiin</p>	<p>Lopinaviir: võivad esineda lopinaviiri kontsentratsiooni ulatuslik vähenemine tulenevalt rifampitsiini CYP3A indutseerivast toimest.</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Sandoze koosmanustamist rifampitsiiniga ei soovitata, sest lopinaviiri sisalduse vähenemine võib omakorda oluliselt nõrgendada lopinaviiri terapeutilist toimet. Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuse kohandamine 400 mg/400 mg-i (s.o Lopinavir/Ritonavir Sandoz 400/100 mg + ritonaviir 300 mg) kaks korda ööpäevas on võimaldanud kompenseerida rifampitsiini CYP 3A4 indutseerivat toimet. Siiski võib sellist annuse kohandamist seostada ALAT/ASAT sisalduse suurenemisega ning seedetrakti häirete sagenemisega. Seetõttu tuleb seda koosmanustamist vältida, v.a juhul kui seda peetakse tingimata vajalikuks. Kui koosmanustamist peetakse vältimatuks, võib manustada Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuses 400 mg/400 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga hoolika ohutuse ja ravimi terapeutilise monitoorimisega. Lopinavir/Ritonavir Sandoze annust võib ülestiitrida ainult kui rifampitsiini võtmist on alustatud (vt lõik 4.4)</p>
<p><i>Antipsühhootikumid</i></p>		
<p>Kvetiapiin</p>	<p>Lopinaviir/ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada</p>

	kontsentratsioonide suurenemist.	kvetiapiini toksilist toimet.
<i>Bensodiasepiinid</i>		
Midasolaam	Suukaudselt manustatavmidasolaam: AUC: ↑ 13 korda Parenteraalselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 4 korda Tuleneb lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest	Lopinavir/Ritonavir Sandozt ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui parenteraalse midasolaami koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Sandozega tuleb rakendada ettevaatust. Kui Lopinavir/Ritonavir Sandozt manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi üksuses (ICU) või sarnastes tingimustes, mis võimaldavad hoolikat kliinilist monitoorimist ja sobivat meditsiinilist toetust respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami üksikannus.
<i>Beeta<sub>2</sub>-adrenoretseptori antagonist (pikatoimeline)</i>		
Salmeterool	Salmeterool: on oodata kontsentratsiooni suurenemist, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Kombinatsiooni toime tagajärjel võib suurened risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia. Seetõttu ei ole Lopinavir/Ritonavir Sandozt soovitatav manustada koos salmeterooliga (vt lõik 4.4)
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin: kontsentratsioonid võivad suurened, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimes	Kui neid ravimeid manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega, on soovitatav terapeutiliste toimete ja kõrvaltoimete kliiniline jälgimine.
<i>Kortikosteroidid</i>		
Deksametasoon	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda tulenevalt deksametasooni CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui seda ravimit manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega, on vajalik viirusevastase toime tõhususe kliiniline jälgimine.
Flutikasoonpropionaat, 50 µg intranasaalselt 4 korda ööpäevas (100 mg ritonaviiri BID)	Flutikasoonpropionaat: plasmakontsentratsioonid ↑ kortisooli sisaldus ↓ 86%	Kui flutikasoonpropionaati inhaleeritakse, on oodata tugevamat toimet. Ritonaviiri ja intranasaalselt või inhaleeritavat flutikasoonpropionaati manustatavatel patsientidel on täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste pärssimist; need võivad samuti tekkida teiste kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A kaudu, nt budesoniid. Seetõttu ei ole Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, v.a juhul kui ravist saadav kasu ületab kortikoidide süsteemsete toimete tekkeriski (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda glükokortikoidi annuse vähendamist koos hoolika paiksete ja süsteemsete toimete monitoorimisega või üleminekut

		glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, ravi lõpetamisel tuleb glükokortikoidide annuste astmelist vähendamist viia läbi pikema ajavahemiku jooksul.
<i>Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid</i>		
Avanafiil (ritonaviir 600 mg BID)	Avanafiil: AUC: ↑ 13 korda Tulenevalt lopinaviir /ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Avanafiili kasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Tadalafiil	Tadalafiil: AUC: ↑ 2 korda Tulenevalt lopinaviir /ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks: Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamine koos sildenafiliiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 korda Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamine koos tadalafiiliga ei ole soovitatav.  <u>Erektsioonihäirete korral:</u> Sildenafilit või tadalafiili tuleb määrata Lopinavir/Ritonavir Sandoz't võtivatele patsientidele erilise ettevaatusega, koos ulatuslikuma kõrvaltoimete monitoorimisega, sh hüpotensioon, minestus, muutused nägemises ja pikenenud erektsiooniaeg (vt lõik 4.4). Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega koosmanustamisel ei tohi sildenafili annused ületada 25 mg 48 tunni jooksul ja tadalafiili annused 10 mg iga 72 tunni jooksul.
Vardenafiil	Vardenafiil: AUC: ↑ 49 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest	Vardenafiili kasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>HCV proteaasi inhibiitorid</i>		
Botsepreviir 800 mg TID	Botsepreviir: AUC: ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 50% C <sub>min</sub> : ↓ 57%  Lopinaviir: AUC: ↓ 34% C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↓ 43%	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamine koos botsepreviiriga ei ole soovitatav.
Simepreviir 200 mg QD (ritonaviir 100 mg BID)	Simepreviir: AUC: ↑ 7,2 korda C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 korda C <sub>min</sub> : ↑ 14,4 korda	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.
Telapreviir 750 mg TID	Telapreviir: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 53% C <sub>min</sub> : ↓ 52%  Lopinaviir: ↔	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamine koos telapreviiriga ei ole soovitatav.
<i>Taimsed ravimid</i>		

Liht-naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt lihtnaistepuna CYP3A indutseerivast toimest.	Taimseid ravimeid, mis sisaldavad lihtnaistepuna, ei tohi kombineerida lopinaviiri ja ritonaviiriga. Kui patsient juba võtab lihtnaistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimalusel määrata viiruse kontsentratsioonid. Lopinaviiri- ja ritonaviiri sisaldus võib lihtnaistepuna võtmise lõpetamisel suurened. Võib olla vajalik Lopinavir/Ritonavir Sandoze annuse kohandamine Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädala jooksul pärast lihtnaistepunaga ravi lõpetamist (vt lõik 4.3). Seetõttu saab Lopinavir/Ritonavir Sandoze võtmist alustada ohutult 2 nädalat pärast lihtnaistepuna võtmise lõpetamist.
<i>Immuunosuppressandid</i>		
Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin) ja takroliimus	Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus: kontsentratsioonid võivad suurened tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuni ajani mil nende preparaatide plasmasisaldus stabiliseerub, on soovitatav sagedasem terapeutiline kontsentratsiooni monitoorimine.
<i>Lipiididesisaldust vähendavad ained</i>		
Lovastatiin ja simvastatiin	Lovastatiin, simvastatiin: märkimisväärselt suurenenud plasmakontsentratsioonid, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad tekitada müopaatiat, sh rabdomüolüüsi, on nende ainete kombineerimine Lopinavir/Ritonavir Sandoz'ega vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin	Atorvastatiin: AUC: ↑ 5,9 korda C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 korda Tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Sandoz CYP3A inhibeerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamist peetakse tingimata vajalikuks, peaks manustama atorvastatiini väikseimat annust ning ohutust hoolikalt monitoorima (vt lõik 4.4).
Rosuvastatiin, 20 mg QD	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 2 korda C <sub>max</sub> : ↑ 5 korda Kuigi rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral CYP3A4 kaudu, täheldati selle plasmakontsentratsioonide suurenemist. Selle toime mehhanism võib tuleneda transportvalkude inhibeerimisest.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamisel koos rosuvastatiiniga tuleb rakendada ettevaatust ning kaaluda väiksemate annuste manustamist (vt lõik 4.4).
Fluvastatiin või pravastatiin	Fluvastatiin, pravastatiin: Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid. Pravastatiin ei metaboliseeru CYP450 kaudu. Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.	Kui on näidustatud ravi HMGCoA inhibiitoriga, on soovitatav fluvastatiini või pravastatiini kasutamine.
<i>Opioidid</i>		
Buprenorfiin, 16 mg QD	Buprenorfiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.

Metadoon	Metadoon: ↓	Soovitav on metadooni plasmakontsentratsioonide monitoorimine.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etünüülostradiool	Etünüülostradiool: ↓	Juhul kui Lopinavir/Ritonavir Sandozt manustatakse koos rasestumisvastaste ainetega, mis sisaldavad etünüülostradioli (ükskõik millises ravimvormis on kontratseptiiv, nt suukaudne või plaaster), peab kasutama täiendavaid kontratseptiivseid meetodeid.
<i>Suitsetamise lõpetamise abivahendid</i>		
Bupropioon	Bupropioon ja selle aktiivne metaboliit, hüdroksübupropioon: AUC ja C <sub>max</sub> ↓ ~50%  See toime võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimises t.	Kui lopinaviir/ritonaviiri koosmanustamist bupropiooniga peetakse vältimatuks, tuleb seda teha hoolika bupropiooni efektiivsuse kliinilise jälgimisega, ilma soovitatavat annust ületamata, vaatamata täheldatavale indutseerimisele
<i>Vasodilataatorid</i>		
Bosentaan	Lopinaviir/ritonaviir: CYP3A4 indutseerimise tõttu bosentaani poolt võib väheneda lopinaviir /ritonaviiri kontsentratsioon plasmas.  Bosentaan: AUC: 5-kordne ↑ C <sub>max</sub> : 6-kordne ↑ Algne bosentaani C <sub>min</sub> : ligikaudu 48-kordne ↑, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Sandoze manustamisel koos bosentaaniga tuleb rakendada ettevaatust. Lopinavir/Ritonavir Sandoze samaaegsel manustamisel bosentaaniga tuleb jälgida HIV ravi efektiivsust ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaani toksilisuse suhtes, eeskätt koos manustamise esimese nädala jooksul.
Riotsiguaat	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneda riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis.	Riotsiguaadi ja lopinaviiri/ritonaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).
<i>Teised ravimid</i>		
Tuginedes teadaolevatele ainevahetusprofiilidele, ei ole kliiniliselt olulised koostoimed oodatavad lopinaviiri/ritonaviiri ja dapsooni, trimetoprini/sulfametoksasooli, asitromüsiini või flukonasooli puhul.		

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Otsustades kasutada retroviirusevastaseid aineid HIV infektsiooni raviks rasedatel naistel ning sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid ning kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada ravi ohutust lootele. Lopinaviir/ritonaviiri toimet raseduse ajal hinnati rohkem kui 3000 naisel, sh rohkem kui 1000-l esimese trimestri jooksul.

Jaanuaris 1989 asutatud retroviirusevastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) alusel läbi viidud turuletulekujärgse vaatluse käigus, milles kasutati enam kui 1000 Lopinavir/Ritonavir Sandozt raseduse esimese trimestri jooksul kasutanud naise andmeid, ei

täheldatud sünnidefektide suurenenud tekkeriski. Sünnidefektide esinemissagedus pärast ükskõik millisel trimestril toimunud kokkupuudet lopinaviiriga on võrreldav üldpopulatsioonis täheldatud esinemissagedusega. Tavapärasele etioloogiale viitavat sünnidefektide mustrit ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mainitud piiratud andmete alusel on väärarengute tekkerisk inimestel ebatõenäoline. Kliinilise vajaduse korral võib lopinaviiri raseduse ajal kasutada.

#### Imetamine

Rottidel teostatud uuringud näitasid, et lopinaviir eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Üldreeglina on soovitatav, et HIV-infektsiooniga emad mitte mingil juhul oma lapsi ei imetaks, et ennetada HIV ülekandumist.

#### Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud toimet fertiilsusele. Lopinaviir/ritonaviiri toime kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole teostatud. Patsiente tuleb informeerida, et lopinaviiri/ritonaviiri ravi ajal on teatatud iivelduse tekkimisest (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Lopinaviiri/ritonaviiri ohutust on II-IV faasi kliinilistes uuringutes hinnatud rohkem kui 2600-l patsiendil, kellest üle 700-l oli kasutatav annus 800/200 mg (6 kapslit või 4 õhukese polümeerikattega tabletti) üks kord ööpäevas. Lisaks nukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitoritele (NRTId) kasutati mõnedes uuringutes lopinaviiri/ritonaviiri koos efavirensi või nevirapiiniga.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia. Kõhulahtisuse risk võib olla suurem, kui Lopinavir/Ritonavir Sandoz't manustatakse üks kord ööpäevas. Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine võivad ilmneda ravi alguses, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia aga ravi lõpus. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas enneaegselt ravi 7% II-IV faasi uuringutes osalenud patsientidest.

On oluline märkida, et lopinaviiri/ritonaviiriga ravitud patsientidel on esinenud pankreatiiti, sealhulgas ka neil, kel kujunes hüpertriglütserideemia. Lisaks sellele esines harvadel juhtudel lopinaviiri/ritonaviiri ravi käigus PR-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

#### b. Kõrvaltoimete tabel

*Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel*

Järgnevatest juhtudest on teavitatud kui kõrvaltoimetest. Sagedus hõlmab kõiki esinenud mõõduka kuni raske raskusastmega kõrvaltoimeid, hoolimata individuaalsetest põhjuste hinnangutest. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimetest, mille sageduseks on märgitud „teadmata“, teavitati turuletulekujärgse järelvalve käigus.

<b>Täiskasvanud patsientidel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt avaldunud kõrvaltoimed</b>		
<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon

	Sage	Alumiste hingamisteede infektsioon, naha infektsioonid, sh tselluliit, follikuliit ja furunkul
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, lümfadenopaatia
Immuunsüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	Ülitundlikkus sh urtikaaria ja angioödeem Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage Aeg-ajalt	Vere glükoosi sisalduse häired, sh suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine Kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage Aeg-ajalt	Ärevus Ebatavalised unenäod, libiido vähenemine
Närvisüsteemi häired	Sage Aeg-ajalt	Peavalu (sh migreen), neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, unetus Rabandus, konvulsioon, düsgeusia, ageusia, treemor
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus, peapööritus
Südame häired	Aeg-ajalt	Ateroskleroos nagu müokardi infarkt, atrioventrikulaarne blokaad, trikuspidaalklapi puudulikkus
Vaskulaarsed häired	Sage Aeg-ajalt	Hüpertensioon Süvaveenitromboos
Seedetrakti häired	Väga sage Sage Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, iiveldus Pankreatiit <sup>1</sup> , oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, gastroenteriit ja koliit, kõhuvalu (üla- ja alakõhus), kõhupuhitus, düspepsia, hemorroidid, flatulents. Mao-soole veritsus sh mao-soole haavandid, duodeniit, gastriit ja rektaalne veritsus, stomatiit ja suuhaavandid, väljaheite muutused, kõhukinnisus, suu kuivus
Maksa ja sapiteede häired	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Hepatiit, sh ASAT, ALAT ja GGT aktiivsuse suurenemine Maksasteatoos, hepatomegalia, kolangiit, hüperbilirubineemia Kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt Teadmata	Lööve, sh makulopapulaarne lööve, dermatiit/lööve, sh ekseem ja seborroiline dermatiit, öine liighigistamine, pruuritus Alopeetsia, kapillariit, vaskuliit Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage Aeg-ajalt	Müalgia, lihas-skeleti valu, sh liigesevalu ja seljavalu, lihaste häired nagu nõrkus ja spasmi Rabdomüolüüs, osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vähenenud kreatiniini kliirens, nefriit, hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Ereksioonihäire, menstruaatsioonihäire, amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, sh astenia

<sup>1</sup>Vt lõik 4.4: lipiidide sisalduse suurenemine ja pankreatiit.

### c . Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saavatel patsientidel on täheldatud Cushingi sündroomi; see peaks ilmnema ka teiste P450 3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi kasutamisel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seoses proteaasi inhibiitoritega, eriti kombinatsioonis nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitoritega, on teatatud kreatiinfosfokinaasi (KFK) sisalduse suurenemisest, müalgia, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist.

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusevastase ravi ajal võib tõusta kehakaal ning suurenda vere lipiidide ja glükoosi sisaldus (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusevastase kombinatsioonravi alguses tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi). Samas on aeg haiguse puhkemiseni on varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega saanud retroviirusevastast kombinatsioonravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

### d. Lapsed

2-aastaste ja vanemate lastel on ohutusprofiil olemuselt sarnane täiskasvanute puhul kehtivaga (vt tabel lõigus b).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Praeguseks on andmeid liponaviir/ritonaviiri üleannustamise kohta inimestel vähe.

Koertel täheldatud kliinilised nähud olid: suurenenud süljeeritus, oksendamine ja kõhulahtisus/väljaheite muutused. Hiirtel, rottidel ja koertel täheldatud toksilisussümptomiteks olid aktiivsuse vähenemine, ataksia, kõhnumine, dehüdratsioon ja treemor.

Spetsiifiline antidoot puudub. Lopinaviiri/ritonaviiri üleannustamise ravi seisneb üldistes toetavates meetmetes, sealhulgas tuleb jälgida elulisi funktsioone ning patsiendi kliinilist seisundit. Vajadusel võib imendumata toimeaine elimineerimiseks kutsuda esile oksendamist või teostada maoloputust. Samuti võib manustada aktiveeritud sütt. Kuna lopinaviiri/ritonaviir seondub suures ulatuses proteiinidega, on tema oluline eritumine dialüüsil vähetõenäoline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: otsese toimega viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC kood: J05AR10.

Toimemehhanism: Lopinavir/Ritonavir Sandoze viirusevastase toime tagab lopinaviir. Lopinaviir on HIV-1 ja HIV-2 proteaaside inhibiitor. HIV proteaaside inhibeerimise tulemusel takistatakse polüproteiini *gag-pol* lahtilõikamist, mistõttu tekib ebaküps, mitte-infektsioosne viirus.

Toimed elektrokardiogrammidele: QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo-kontrolliga ja aktiivses (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) ristuuringus 39-l tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheteistkümne tunni jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalsed keskmised (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevused olid platseeboga võrreldes 3,6 (6,4) lopinaviir/ritonaviiril 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 13,1 (15,8) terapeutilist annust ületava 800/200 mg kaks korda ööpäevas puhul. Suure annuse lopinaviir/ritonaviiri (800/200 mg kaks korda ööpäevas) esilekutsutud QRS intervalli pikenemine 6 millisekundilt 9,5 millisekundile põhjustab QT pikenemist. Need kaks režiimi põhjustasid kolmandal uuringupäeval 1,5 ja 3 korda suuremat ravimi ekspositsiooni, kui on täheldatud soovitatud raviskeemi, lopinaviir/ritonaviir üks või kaks korda ööpäevas, järginutel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli  $\geq 60$  ms pikenemist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus lopinaviir/ritonaviiri saanud patsientidel ilmnes kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenemine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,6...24,4 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR-intervall oli 286 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

Viirusevastane aktiivsus *in vitro*: Lopinaviiri *in vitro* viirusevastast toimet laboratoorsete HIV tüvede suhtes uuriti ägedalt infitseeritud lümfoblastilise rea rakkudel ning kliiniliste HIV tüvede suhtes perifeerses verest pärit lümfotsüütidel. Lopinaviiri keskmine IC50 viie erineva laboratoorse HIV-1 tüve vastu oli inimese seerumi puudumisel 19 nM. MT4 rakkudes paikneva HIV-1IIIb tüve vastu oli lopinaviiri keskmine IC50 inimese seerumi puudumisel 17 nM ning 50% inimese seerumi juuresolekul 102 nM. Erinevate HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes oli lopinaviiri keskmine IC50 inimese seerumi puudumisel 6,5 nM.

### Resistentsus

#### *In vitro resistentsuse valik*

*In vitro* on välja selekteeritud HIV-1 isolaate, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes on vähenenud. HIV-1 on *in vitro* kultiveeritud koos lopinaviiriga ning lopinaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga sellistes kontsentratsioonides, mis jälgendavad lopinaviiri/ritonaviir-ravi ajal esinevat plasmakontsentratsioonisuhete vahemikku. Kultuuridest isoleeritud viiruste geno- ja fenotüüpide analüüsil leiti, et ritonaviiri selliste kontsentratsioonisuhete juures ei mõjuta lopinaviir-resistentsete viirustüvede selekteerumist mõõdetaval määral. Kokkuvõtteks näitas *in vitro* fenotüüpide iseloomustamine ristuva resistentsuse esinemist lopinaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahel. Seega korreleerub viiruse tundlikkuse vähenemine lopinaviiri suhtes täielikult tundlikkuse vähenemisega ritonaviiri ja indinaviiri suhtes; täielikku korrelatsiooni ei esine aga lopinaviiri ning amprenaviiri, sakvinaaviiri ja neflinaaviiri tundlikkuse vähenemise osas.

#### *Resistentsuse analüüs patsientidel, kes ei ole varem retroviirusevastast (ARV) ravi saanud*

Kliiniliste uuringute käigus, kus analüüsiti piiratud hulka isolaate, ei tuvastatud retroviirusevastast ravi mittesaanud patsientidel resistentsuse valikut lopinaviiri suhtes ilma olulise resistentsuseta proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel. Vaata pikemalt kliiniliste uuringute detailset kirjeldust.

#### *Resistentsuse analüüs proteaasi inhibiitoriga (PI) ravitud patsientidel*

Lopinaviir-resistentsuse valimit patsientide hulgas, kellel eelnev ravi proteaasi inhibiitoriga ei olnud tulemust andnud, iseloomustati, analüüsides pikaajalisi isolaate 19-lt proteaasi inhibiitoritega ravitud patsiendilt kahest II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust, kellel oli kas puudulik viroloogiline supressioon või kellel esines viirusinfektsiooni taasteke pärast esialgset reageerimist lopinaviiri/ritonaviir-ravile ning kellel täheldati täiendavat *in vitro* resistentsust, kui testide väärtusi võrreldi enne ravi ja pärast infektsiooni taasteket (viimast defineeriti kui uue mutatsiooni ilmnemist või

kahekordset muutust fenotüübi tundlikkuses lopinaviiri suhtes). Täiendav resistentsus tekkis kõige sagedamini patsientidel, kellel enne ravi isoleeritud viirustel esines mitmeid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone, kuid tundlikkus lopinaviiri suhtes oli enne ravi vähenenud < 40 korda. Kõige sagedamini ilmsid mutatsioonid V82A, I54V ja M46I. Täheldati ka mutatsioone L33F, I50V ja V32I koos mutatsiooniga I47V/A. 19-ne isolaadi IC<sub>50</sub> oli võrreldes enne ravi täheldatuga suurenenud 4,3 korda (6,2-kordsest 43-kordseks, võrreldes metsikut tüüpi viirusega).

Genotüübilised iseärasused korreleeruvad teiste proteaasi inhibiitorite abil välja selekteeritud viiruste fenotüübis ilmneva tundlikkuse nõrgenemisena lopinaviiri suhtes. Uuriti lopinaviiri viirusvastast toimet *in vitro* 112 kliinilisel isolaadil, mis olid võetud patsientidelt, kelle puhul ravi ühe või mitme proteaasi inhibiitoriga oli ebaõnnestunud. Sellest paneelist olid HIV-proteaasis toimunud mutatsioonidest seotud *in vitro* tundlikkuse vähenemisega lopinaviiri suhtes järgmised mutatsioonid: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviiri keskmine EC<sub>50</sub> erinevate tüvede vastu, millel esines 0...3, 4...5, 6...7 ja 8...10 mutatsiooni ülalmainitud aminohappelistes positsioonides, oli vastavalt 0,8; 2,7; 13,5; ja 44 korda suurem kui EC<sub>50</sub>HIV algviirustüvede vastu. Kõigil 16 viirusel, millel esines enam kui 20-kordne tundlikkuse muutus, olid toimunud mutatsioonid positsioonides 10, 54, 63 pluss 82 ja/või 84. Lisaks sellele kandsid nad keskmiselt 3 mutatsiooni aminohapete positsioonides 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Lisaks ülalkirjeldatud mutatsioonidele on pärast infektsiooni taasteket lopinaviiri/ritonaviiri Lopinavir/Ritonavir Sandoz-ravi saavatelt patsientidelt (keda eelnevalt raviti proteaasi inhibiitoritega) isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli vähenenud, täheldatud ka mutatsioone V32I ja I47A ja lopinaviiri/ritonaviir-ravi saavatelt patsientidelt isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli vähenenud, mutatsioone I47A ja L76V.

Seoses konkreetsete mutatsioonide või mutatsioonimustritega seotud järeldused võivad täiendavate andmete kogumisel muutuda ja seetõttu on soovitatav resistentsuse testide tulemuste analüüsimisel alati arvesse võtta kehtivaid tõlgendamissüsteeme.

*Lopinavir/Ritonavir Sandoze viirusevastane aktiivsus patsientidel, kellel ravi proteaasi inhibiitoritega ebaõnnestus.*

*In vitro* viiruse algse geno- ja fenotüübi alusel hinnati lopinaviir-tundlikkuse vähenemise kliinilise tähenduse välja selgitamiseks 56 patsiendil, kellel varem oli ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud, viroloogilist reageerimist lopinaviiri/ritonaviir-ravile. Lopinaviiri EC<sub>50</sub> väärtus 56 erineva algse viirustüve suhtes varieerus ulatuslikult võrreldes EC<sub>50</sub> väärtusega metsikut tüüpi HIV suhtes – nende omavaheline suhe kõikis vahemikus 0,6...96-korda. 48-nädalase kombineeritud lopinaviiri/ritonaviir-, efavirens- ja nukleosiidse pöördtranskriptaasravi järel täheldati HIV RNA koopiaid ≤ 400 koopia/ml patsientidel järgmiselt: 93% (25/27) patsientidest lopinaviir-tundlikkuse vähenemine algväärtusest < 10 korra, 73% (11/15) 10...40 korda, ja 25% (2/8) > 40 korra. Lisaks sellele täheldati viroloogilist reageerimist 91% (21/23) patsientidel, kelle vähenenud *in vitro* lopinaviir-tundlikkusega viirustüve proteaasis oli 0...5 ülalkirjeldatud mutatsiooni, 71% (15/21), kel oli 6...7 mutatsiooni ning 33% (2/6) 8...10 mutatsiooniga tüve puhul. Kuna need patsiendid ei olnud varem saanud ravi lopinaviiri/ritonaviiri ega efavirensiga, võib osa viirusevastasest toimest omistada efavirensile, eriti nende patsientide puhul, kellel oli tegemist lopinaviiri suhtes tugevalt resistentsete viirustüvedega. Uuringus ei olnud kontrollrühma, kus oleks kombinatsioonist puudunud lopinaviir/ritonaviir.

*Ristuv resistentsus:* Teiste proteaasi inhibiitorite toime eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidelt isoleeritud viirustesse, millel tekkis täiendav resistentsus lopinaviiri suhtes pärast lopinaviiri/ritonaviiri ravi: Ristuva resistentsuse olemasolu teiste proteaasi inhibiitorite suhtes analüüsiti 18-lt eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsiendilt (kellel viirusinfektsioon tekkis uuesti) isoleeritud viirusel, mille resistentsuse areng ilmses kolmes lopinaviiri/ritonaviiri II faasi uuringus ja ühes lopinaviiri/ritonaviiri III faasi uuringus. Nende 18-ne isolaadi puhul oli lopinaviiri keskmine IC<sub>50</sub> vastavalt 6,9-kordne (enne ravi) ja 63-kordne (taastekkinud infektsioonide puhul), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Üldiselt uuesti tekkinud infektsioonide korral isoleeritud viirused kas säilitasid oma esialgse ristuva resistentsuse või arenes neil märkimisväärne ristuv resistentsus indinaviiri, sakvinaviiri ja atasanaviiri suhtes. Täheldati ka amprenaviiri toime tagasihoidlikku nõrgenemist – keskmine IC<sub>50</sub> suurenes vastavalt 3,7 (enne ravi) kuni 8 korda (taastekkinud

infektsioonide puhul isoleeritud viirustel). Enne ravi isoleeritud viirused säilitasid oma tundlikkuse tipranaviiri suhtes – keskmine IC<sub>50</sub> suurenes vastavalt 1,9 korda (enne ravi isoleeritud viirustel) ja 1,8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Täiendava info saamiseks tipranaviiri kasutamise kohta lopinaviir-resistentsete HIV-1 infektsioonide ravis, sealhulgas eeldatavalt tundlike viiruste genotüüpide kohta, vt Aptivus<sup>®</sup> e ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Kliinilised tulemused

Lopinaviir/ritonaviiri toimet (kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste preparaatidega) bioloogilistele markeritele ( HIV RNA tasemele plasmas ja CD4+ T-rakkude arvule) on uuritud 48 kuni 360-nädalase kestusega kontrolliga lopinaviiri/ritonaviiri kliinilistes uuringutes.

### Kasutamine täiskasvanutel

#### Patsiendid, kes pole retroviirusevastast ravi varem saanud

Uuring M98-863 oli randomiseeritud, topelt-pime uuring 653-l varasemat retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendil, milles uuritavaks ravimiks oli lopinaviiri/ritonaviir (400/100 mg kaks korda ööpäevas) ja võrdlusravimiks nelfinaviir (750 mg kolm korda ööpäevas) koos stavudiini ja lamivudiiniga. Keskmine CD4+ T-rakkude algase oli 259 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemikus 2...949 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA algase plasmas oli 4,9 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemikus 2,6...6,8 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

Tabel 1

<b>48. nädala tulemused: uuring M98-863</b>		
	Lopinaviir/ritonaviir	Nelfinaviir (N = 327)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 koopiat/ml*†	67%	52%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu suurenemine algtaseme	207	195

\* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse viroloogiliste ebaõnnestumistena

† p < 0,001

113 nelfinaviiriga ja 74 lopinaviir/ritonaviir-kombinatsiooniga ravitud patsiendi puhul oli HIV RNA tase üle 400 koopiat/ml ravi vältel 48. nädalast 96. nädalani. Resistentse uuringuteks õnnestus neist viirus isoleerida ja amplifitseerida 96-l nelfinaviiri saanud patsiendil ja 51-l lopinaviir/ritonaviiri saanud patsiendil. Resistentset nelfinaviiri suhtes, mida määratleti proteaaside D30N või L90M mutatsioonide olemasolu järgi, täheldati 41/96 (43%) patsientidest. Resistentset lopinaviiri suhtes, mida määratleti kõigi proteaaside primaarsete või aktiivtsentri mutatsioonide olemasolu järgi (vt eespool), täheldati 0/51 (0%) patsientidest. Resistentse puudumist lopinaviiri suhtes kinnitasid ka fenotüübi analüüsid.

Uuring M05-730 oli randomiseeritud, avatud, mitmetsentriline uuring 664-l varem retroviirusevastast ravi mittesaanud patsiendil, milles võrreldi raviskeeme lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg üks kord ööpäevas pluss tenofoviir DF ja emtritsitabiin *versus* lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas pluss tenofoviir DF ja emtritsitabiin. Teadaoleva farmakokineetilise koostoime tõttu lopinaviiri/ritonaviiri ja tenofoviiri vahel (vt lõik 4.5) ei pruugi selle uuringu andmed olla vahetult ekstrapoleeritavad, kui lopinaviiri/ritonaviiri kasutatakse teistsuguse põhiskeemi järgi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 333) või lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 331). Järgnev stratifikatsioon toimus iga rühma siseselt suhtes 1:1 (tablett *versus* pehmekapsel). 8 nädala jooksul manustati patsientidele kas tableti või pehmekapsli ravimvormi, misjärel manustati ülejäänud uuringu jooksul kõigile patsientidele tableti ravimvormi üks või kaks korda ööpäevas. Patsientidele manustati 200 mg emtritsitabiini üks kord ööpäevas ja 300 mg tenofoviir DF üks kord ööpäevas. Üks kord ööpäevas annustamise korral demonstreeriti protokoll järgi määratletud mitte-halfemust võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas, kui vastavate isikute (üks kord ööpäevas minus kaks korda ööpäevas) proportsiooni erinevuse

95% usaldusintervalli alumine piir ei ületanud 48. nädalal -12%. Värvatud patsientide keskmine vanus oli 39 aastat (vahemik: 19 kuni 71); 75% olid kaukaasia rassist ja 78% olid meessoost. Keskmine esialgne CD4+ T-rakkude hulk oli 216 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 20 kuni 775 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine esialgne vereplasma HIV-1 RNA tase oli 5,0 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 7,0 log<sub>10</sub>koopiat/ml).

Tabel 2

<b>Uuritavate viroloogiline vastus 48. ja 96. nädalal.</b>						
	<b>48. nädal</b>			<b>96. nädal</b>		
	<b>Üks kord ööpäevas</b>	<b>Kaks korda ööpäevas</b>	<b>Erinevus [95% CI]</b>	<b>Üks kord ööpäevas</b>	<b>Kaks korda ööpäevas</b>	<b>Erinevus [95% CI]</b>
NC = Viga	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]
Vaadeldud andmed	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4; 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2; 0,4]
CD4+ T-rakkude arvu keskvärtuse suurenemine algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

96 nädala jooksul oli kättesaadavad genotüübilise resistentsusanalüüsi andmed mittetäieliku viroloogilise paranemisega 25-lt patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas ja 26-lt patsiendil, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas ei esinenud ühelgi patsiendil resistentsust lopinaviiri suhtes, ning ravimit kaks korda ööpäevas saanute hulgas esines ühel patsiendil, kel esines märgatav resistentsus proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel, täiendavalt resistentsus lopinaviiri suhtes.

Kestvat viroloogilist paranemist on lopinaviir/ritonaviiri puhul (kombineeritult nukleosiidse/nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega) täheldatud ka ühes väikeseulatuslikus II-faasi uuringus (M97-720) 360-nädalase ravi kestel. Uuringus raviti algselt liponaviir/ritonaviiriga sadat patsienti (sealhulgas sai 51 patsienti 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 49 patsienti kas 200/100 mg kaks korda ööpäevas või 400/200 mg kaks korda ööpäevas). Kõik patsiendid viidi üle avatud uuringule lopinaviiri/ritonaviiri annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas 48. ja 72. nädala vahel. Kolmkümmend üheksa patsienti (39%) katkestasid uuringu, sh 16 katkestasid kõrvaltoimete tõttu (16%), millest üks oli seotud surmaga. Uuringu lõpetas kuuskümmend üks patsienti (35 patsienti said soovitatud annust 400/100 mg kaks korda ööpäevas kogu uuringu jooksul).

Tabel 3

<b>360. nädala tulemused: uuring M97-720</b>	
	<b>Lopinaviir/ritonaviir (N = 100)</b>
HIV RNA < 400 koopiat/ml	61%
HIV RNA < 50 koopiat/ml	59%
CD4+ T-rakkude arvu keskvärtuse suurenemine algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> )	501

360 nädala jooksul ravi saanud 19-l patsiendil 28-st, kelle HIV RNA tase oli suurem kui 400 koopiat/ml, edukalt läbi viidud genotüübi analüüs ei leidnud primaarseid ega aktiivtsentri punktmutatsioone (aminohapped positsioonides 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90) ega ka proteaasi inhibiitori fenotüüpilist resistentsust.

Patsiendid, kes on varem retroviirusevastast ravi saanud.

Uuring M06-802 oli randomiseeritud, avatud uuring, milles 599 tuvastatava viiruskoormusega isikul võrreldi käsiloleva viirusevastase ravi jooksul lopinaviir/ritonaviir tablettide ohutust, talutavust ja viirusevastast toimet annustatuna üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas. Patsiendid ei olnud varem lopinaviir/ritonaviir-ravi saanud. Nad randomiseeriti 1:1 suhte alusel saama kas

lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 300) või lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 299). Patsientidele manustati vähemalt kahte uurija poolt valitud nukleosiidset/nukleotiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Hõlmatud populatsiooni kuulus mõõduka PI ravi kogemusega isikuid, kusjuures rohkem kui pooled patsientidest ei olnud varem kunagi PI ravi saanud ja ligikaudu 80% patsientidest esines viirustüvel vähem kui 3 PI mutatsiooni. Hõlmatud patsientide keskmine vanus oli 41 aastat (vahemik: 21 kuni 73); 51% olid europiidest rassist ja 66% meessoost. Keskmine CD4+rakkude algtaase oli 254 rakku/mm<sup>3</sup>(vahemik: 4 kuni 952 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA algtaase oli 4,3 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 6,6 log<sub>10</sub>koopiat/ml). Ligikaudu 85%-l patsientidest oli viiruskoormus <100 000 koopiat/ml.

Tabel 4

<b>Uuritavate viroloogiline vastus 48. nädalal, uuringus 802</b>			
	<b>Üks kord ööpäevas</b>	<b>Kaks korda ööpäevas</b>	<b>Erinevus [95% CI]</b>
NC = viga	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Vaadeldud andmed	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3.8% [-4,3%; 11,9%]
CD4+ T-rakkude arvu keskväertuse suurenemine algtaase suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> )	135	122	

48 nädala jooksul oli kättesaadavad genotüübilise resistentsusanalüüsi andmed mittetäieliku viroloogilise paranemisega 75-lt patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas ja 75-lt patsiendil, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas esines proteaasi inhibiitori primaarseid mutatsioone (koodonid 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) 6/75 (8%) patsiendil; kaks korda ööpäevas ravimit saanute hulgas esines 12/77 (16%) patsiendil.

#### *Kasutamine lastel*

Uuring M98-940 oli avatud uuring, milles kasutati lopinaviiri/ritonaviiri suukaudset lahust 100 lapsel, kellest 44% ei olnud varem saanud ravi retroviirusevastaste ravimitega ja kellest 56% oli sellist ravi saanud. Ükski patsientidest ei olnud varem saanud ravi mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega.

Patsiendid randomiseeriti kas 230 mg lopinaviir/57,5 mg ritonaviir/m<sup>2</sup>-rühma või 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m<sup>2</sup>-rühma. Varasemat ravi mittesaanud patsientidele manustati ka nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Varasemat viirusvastast ravi saanud patsientidele manustati nevirapiini koos kuni kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Nende kahe raviskeemi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetilisi omadusi hinnati 3-nädalase ravi järel kõigil patsientidel. Seejärel jätkati kõigil patsientidel raviskeemi 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m<sup>2</sup> alusel. Patsientide keskmine vanus oli 5 aastat (vahemik 6 kuud kuni 12 aastat). 14 patsienti olid nooremad kui 2 aastat ja 6 patsienti nooremad kui 1 aasta. Keskmine CD4+ T-rakkude algtaase oli 838 rakku/mm<sup>3</sup> ja keskmine HIV-1 RNA algtaase 4,7 log<sub>10</sub> koopiat/ml.

Tabel 5

<b>48. nädala tulemused: uuring M98-940</b>		
	<b>ARV-ravi mittesaanud patsiendid (N = 44)</b>	<b>ARV-ravi saanud patsiendid (N = 56)</b>
HIV RNA < 400 koopiat/ml	84%	75%
CD4+ T-rakkude arvu keskväertuse suurenemine algtaase suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 oli prospektiivne mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring, milles hinnati kombineeritud retroviirusvastase ravi osana kehakaalu järgi arvestatud lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablettide kahekordse ja ühekordse ööpäevase annustamise farmakokineetilist profiili, efektiivsust ning ohutust viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga lastel ( $n = 173$ ). Lapsed olid sobivad, kui nad olid nooremad kui 18 aastat, nende kehakaal oli  $\geq 15$  kg, nad said kombineeritud retroviirusvastast ravi, mis sisaldas lopinaviiri/ritonaviiri, HIV-1 ribonukleiinhappe (RNA) näit oli  $< 50$  koopiat/ml vähemalt 24 nädala jooksul ning nad olid võimelised neelama tablette. Kaks korda ööpäevas annustamise efektiivsus ja ohutus ( $n = 87$ ) lastel, kellele anti lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablette, oli 48. nädalal kooskõlas eelnevate täiskasvanute ja laste uuringute efektiivsus- ja ohutusandmetega, kus lopinaviiri/ritonaviiri kasutati kaks korda ööpäevas. Patsientide protsent, kellel esines järelkontrolli 48 nädala jooksul kinnitatud viiruse hulga suurenemine  $\geq 50$  koopiat/ml, oli lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas saanud lastel suurem (12%) kui nendel, kes said kaks korda ööpäevas (8%,  $p = 0,19$ ), peamiselt halvema ravijärgimuse tõttu üks kord ööpäevas saanute rühmas. Efektiivsusandmeid, mis soosivad kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi, toetab farmakokineetiliste parameetrite erinevus, mis oluliselt soosib kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi (vt lõik 5.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Lopinaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat nende koosmanustamisel on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Olulisi erinevusi nende kahe rühma vahel leitud ei ole. Lopinaviir metaboliseerub olulisel määral CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab sel viisil lopinaviiri kontsentratsiooni vereplasmas. Vaadates ristuvuuringuid, milles lopinaviiri/ritonaviiri manustati HIV-infektsiooniga patsientidele annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas, kujunes püsikontsentratsiooni tingimustes lopinaviiri plasmakontsentratsiooni väärtus 15...20 korda suuremaks kui ritonaviiri sama näitaja. Ritonaviiri sisaldus vereplasmas oli vähem kui 7% sellest, mis kujunes ritonaviiri annustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas. Lopinaviiri viirusevastane EC50 on *in vitro* ligikaudu 10 korda väiksem kui ritonaviiril. Seetõttu on lopinaviir/ritonaviiri viirusevastane toime tingitud lopinaviirist.

### Imendumine

Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg korduval manustamisel kaks korda ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dietaarsete piiranguteta kujunes lopinaviiri maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks ( $C_{max}$ )  $\pm$  SD  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , mis saabus ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi väikseim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinaviiri AUC oli 12 tunnise annustamisintervalli juures  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . Lopinaviir+ritonaviir kombinatsioonpreparaadi absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks tehtud.

### Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide ühekordsel 400/100 mg annuse manustamisel pärast sööki (suure rasvasisaldusega, 872 kcal, sellest 56% rasvast), võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ei olnud olulisi erinevusi  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$ . Seetõttu võib Lopinaviir/Ritonaviir Sandoze tablette võtta koos söögiga või ilma. Lopinaviiri/ritonaviiri tablettidel on näidatud ka väiksemaid erinevusi farmakokineetikas sõltuvalt toidust kui lopinaviiri/ritonaviiri pehmekapslitel.

### Jaotumine

Püsitingimustes on lopinaviir ligikaudu 98...99% ulatuses seondunud vereseerumi valkudega. Lopinaviir seondub nii alfa-1-happelise glükoproteiiniga (*alpha-1-acid glycoprotein* AAG) kui albumiiniga, kuid AAG suhtes on tal suurem afiinsus. Püsitingimustes, annustamiskeemi korral 400/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas, jääb lopinaviiri valkudega seonduvuse määr konstantseks ning selles osas ei ole erinevusi tervetel vabatahtlikel ja HIV infektsiooniga patsientidel.

### Biotransformatsioon

*In vitro* eksperimendid inimese maksarakkude mikrosoomidel on näidanud, et lopinaviir allub ennekõike oksüdatiivsele metabolismile. Lopinaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 süsteemis, pea täielikult CYP3A isosüümi kaudu. Ritonaviir on tugev CYP3A inhibiitor, mis inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab seeläbi tema plasmaväärtust. Ühes <sup>14</sup>C-lopinaviiriga inimestel teostatud uuringus leiti, et 89% vereplasmast määratud radioaktiivsusest oli tingitud ühekordse

400/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri annuse manustamise järgselt lähteravimist. Inimesel on identifitseeritud vähemalt 13 lopinaviiri oksüdatiivset metaboliiti. Olulisemateks viirusvastase toimega metaboliitideks on 4-oksü- ja 4-hüdroksü-metaboliitide epimeeripaarid. Plasma üldradioaktiivsusest langeb neile aga väga väike osa. On leitud, et ritonaviir indutseerib metaboolseid ensüüme, mille tulemusel aktiveerub tema enda metabolism ning tõenäoliselt ka lopinaviiri metabolismi. Lopinaviiri annustamisega seotud kontsentratsioonid alanevad korduva manustamise käigus, stabiliseerudes ligikaudu 10 päeva kuni 2 nädala jooksul.

### Eritumine

Pärast 400/100 mg <sup>14</sup>C-lopinaviir/ritonaviiri annuse manustamist on <sup>14</sup>C-lopinaviirist ligikaudu 10,4 ± 2,3% leitav uriinist ning 82,6 ± 2,5% roojast. Muutumatu kujul on lopinaviiri uriinist leitud 2,2% ja roojast 19,8% peroraalselt manustatud annusest. Korduva manustamise tingimustes eritub muutumatu kujul uriiniga vähem kui 3% annusest. Lopinaviiri efektiivne (maksimaalsest minimaalseni) poolväärtusaeg on 12 tunnise annustamisintervalli juures 5...6 tundi ning lopinaviiri peroraalne kliirens (CL/F) on 6...7 tundi.

Annustamine üks kord ööpäevas: Üks kord ööpäevas manustatud lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat on hinnatud HIV-infektsiooniga isikutel, kes ei ole varem retroviirusvastast ravi saanud. 800/200 mg lopinaviiri/ritonaviiri manustati raviskeemi osana üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos 200 mg emtritsitabiini ja 300 mg tenofoviiriga. Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg korduval manustamisel üks kord ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dieetarsete piiranguteta (n = 16) kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks ( $C_{max}$ ) ± SD 14,8 ± 3,5 µg/ml, mis saabus ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi väikseim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinaviiri AUC oli 24 tunnise annustamisintervalli juures keskmiselt 206,5 ± 89,7 µg•h/ml.

Võrreldes raviskeemiga kaks korda ööpäevas seostub üks kord ööpäevas annustamine  $C_{min}/C_{trough}$  väärtuste vähenemisega ligikaudu 50%.

### Patsientide erirühmad

#### *Lapsed*

Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilisi andmeid ebapiisavalt. Lopinaviiri/ritonaviiri 300/75 mg/m<sup>2</sup> ja 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> suukaudse lahuse kaks korda ööpäevas annustamise farmakokineetikat on uuritud kokku 53 lapsel vanuses 6 kuud kuni 12 aastat. Lopinaviiri/ritonaviiri 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> suukaudse lahuse kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga (n = 12) annustamisel olid lopinaviiri püsiseisundi AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml ja 3,4 ± 2,1 µg/ml. Lopinaviiri/ritonaviiri 300/75 mg/m<sup>2</sup> suukaudse lahuse kaks korda ööpäevas nevirapiiniga (n = 12) annustamisel olid lopinaviiri püsiseisundi AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vastavalt 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml ja 3,6 ± 3,5 µg/ml. Kaks korda ööpäevas 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> ilma nevirapiiniga annustamise korral ja kaks korda ööpäevas 300/75 mg/m<sup>2</sup> nevirapiiniga annustamisel kujunesid lopinaviiri plasmakontsentratsioonid sarnaseks nendega, mis esinesid täiskasvanud patsientidel 400/100 mg kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga annustamise korral.

#### *Sugu, rass ja vanus*

Lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat eakatel ei ole uuritud. Täiskasvanud patsientidel ei ole vanusest või soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi täheldatud. Rassist tingitud farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

#### *Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

Ühte avatud farmakokineetilise uuringusse kaasati 12 HIV-infektsiooniga rasedat, kellel raseduse gestatsioon oli alla 20 nädala ja kes said kombineeritud retroviirusevastast ravi. Uuritavatele manustati algselt lopinaviir/ritonaviiri annuses 400 mg/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas kuni gestatsioonini 30 nädalat. 30. gestatsiooninädalal suurendati annust 500/125 mgni (kaks 200/50 mg tabletti ja üks 100/25 mg tablett) kaks korda ööpäevas, millega jätkati, kuni uuritava oli sünnitusest möödunud 2 nädalat. Lopinaviiri kontsentratsioonid plasmas mõõdeti nelja 12-tunnise perioodi jooksul: teisel trimestril (20 kuni 24 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril enne annuse suurendamist (30 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril pärast annuse suurendamist (32 gestatsiooninädalat) ja 8

nädalat pärast sünnitust. Annuse suurendamine ei põhjustanud lopinaviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmas.

Teises avatud farmakokineetilises uuringus osales 19 HIV-infektsiooniga rasedat. Neile manustati lopinaviir/ritonaviiri annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas osana kombineeritud retroviirusevastasest ravist kogu raseduse ajal, alates viljastumiseelsest perioodist. Uuritavatel koguti vereanalüüside seeriad annustamise eelselt ja teatud intervallide järel 12-tunniste perioodide jooksul 2. trimestril, 3. trimestril, sünnituse ajal ja 4...6 nädalat pärast sünnitust (naistel, kes jätkasid ravi ka pärast sünnitust) ning teostati farmakokineetiline analüüs lopinaviiri üld- ja seondumata kontsentratsioonide leidmiseks plasmas.

Farmakokineetilised andmed, mis koguti kaks korda ööpäevas lopinaviir/ritonaviiri 400/100 mg tablette saanud HIV-1 infektsiooniga rasedatel, on esitatud tabelis 6 (vt lõik 4.2).

Tabel 6

<b>Lopinaviiri farmakokineetiliste parameetrite keskväärtus (%CV) tasakaaluseisundis HIV-infektsiooniga rasedatel naistel</b>			
<b>Farmakokineetiline parameeter</b>	<b>2. trimester n = 17*</b>	<b>3. trimester n = 23</b>	<b>Sünnitusejärgselt n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>annustamiselne</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* C <sub>max</sub> : n = 18			
** C <sub>annustamiselne</sub> : n = 16			

#### *Neerupuudulikkus*

Lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Kuna lopinaviiri neerukliirens praktiliselt puudub, siis ei ole neerupuudulikkuse puhul ravimi totaalse kliirensi vähenemine tõenäoline.

#### *Maksapuudulikkus*

Lopinaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilised parameetrid HIV-infektsiooniga kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid võrreldavad vastavate parameetritega HIV infektsiooniga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel kroonilise annustamise uuringus, milles manustati lopinaviir/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Täheledata vähest (ligikaudu 30%) lopinaviiri kontsentratsiooni suurenemist organismis, mis eeldatavalt ei oma kliinilist tähtsust (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse uuringutes närilistel ja koertel leiti, et peamisteks sihtmärkorganiteks on maks, neerud, kilpnääre, põrn ja tsirkuleerivad vererakud. Maksas tekkisid muutused, mis väljendusid rakuturses koos keskse degeneratsiooniga. Kui eelnimetatud muutusi põhjustanud ekspositsioon ravimile oli võrreldav inimestel kliinilises praktikas esineva ekspositsiooniga või alla selle, ületasid katseloomadel kasutatud annused enam kui 6-kordselt inimestel kasutatavaid kliinilisi annuseid. Hiirtel, kellel ekspositsioon toimeainele ületas inimpraktikas esinevat vähemalt kahekordselt, esines kerge neerutorukete degeneratsiooni. Rottidel ja koertel neerukahjustusi ei esinenud. Türoksiini sisalduse vähenemine seerumis põhjustas TSH vabanemise suurenemise, sellest tulenes rottide kilpnäärme follikulaarrakkude hüpertroofia. Pärast ravimi manustamise lõpetamist need muutused taandusid ning hiirtel ja koertel ei esinenud neid üldse. Rottidel esines Coombs-negatiivset anisotsütoosi ja poikilotsütoosi, kuid hiirtel ja koertel seda ei esinenud. Rottidel esines põrna suurenemine koos histiotsütoosiga, aga teistel katseloomaliikidel seda ei täheldatud. Närilistel esines vereseerumi

kolesterooli sisalduse suurenemine, koertel seda ei täheldatud, samal ajal oli ainult hiirtel suurenenud triglütseriidide sisaldus.

*In vitro* uuringutes kloonitud inimese südame kaaliumkanalitega (HERG) olid need inhibeeritud 30% ulatuses, kusjuures katsetes kasutati lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioone, mis vastavad inimesel soovitatud maksimaalse terapeutilise annuse manustamise järgselt plasmas saadud seitsmekordsele kogu- ja viieteistkümnekordsele vabakontsentratsioonile. Vastupidiselt aga, sarnased lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioonid ei põhjustanud repolarisatsiooni hilinemist koerte südame Purkinje kiududes. Lopinaviir/ritonaviiri väiksemad kontsentratsioonid ei põhjustanud olulist kaaliumi (HERG) liikumise blokaadi. Rottidel läbiviidud koejaotuvusuuringutes ei leitud toimeaine olulist kardinaalset retensiooni; 72-tunni AUC südames oli ligikaudu 50% plasmas mõõdetavast AUCst. Seega oodatav lopinaviiri sisaldus südames ei ole oluliselt suurem plasmasisaldusest.

Koertel oli elektrokardiogrammil näha väljendunud U-laineid, PR-intervalli pikenemist ning bradükardiat. Nende nähtude aluseks arvatakse olevat elektrolüütide tasakaalu häired.

Nende prekliiniliste andmete kliiniline tähendus pole teada, samas ei saa välistada preparaadi võimalikke kardiaalseid toimeid inimestel (vt ka lõigud 4.4 ja 4.8).

Rottidel täheldati emasloomadele toksilistes annustes embrüo-fetotoksilisi toimeid ( tiinuse katkemist, loote eluvõime vähenemist, loote kehamassi langust, skeleti anomaaliade esinemissageduse suurenemist) ning toksilist toimet postnataalsele arengule (järglaste langenud elulemust). Emale ja loote arengule toksiliste annuste puhul oli ekspositsioon lopinaviirile/ritonaviirile väiksem kui inimestel raviks kasutatavate annuste korral.

Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirtel täheldati lopinaviiril/ itonaviiril mitte-genotoksilist, mitogeenset maksakasvajate teket soodustavat toimet, kuid ravimi ohutuse seisukohast inimestel loeti see üldjuhul väheoluliseks.

Rottidel teostatud kartsinogeensusuuringutes kasvajate teket soodustavat toimet ei täheldatud. *In vitro* ja *in vivo* testide-patareis, millesse kuulusid Ames'i bakteri pöördmutatsiooni test, hiire lümfoomirakkude test, hiire mikronukleuste test ja kromosomaalsete aberratsioonide test inimese lümfotsüütidel lopinaviiril/ritonaviiril mutageenset ja klastogeenset toimet ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Kopovidoon K30

Sorbitaanlauraat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumstearüülfumaraat

#### Polümeerikate

HPMC 2910 / hüpromelloos 6 cp (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Hüdroksüülpropüülselluloos (E463)

HPMC 2910 / hüpromelloos 15 cp (E464)

Talk (e553b)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Makrogool 3350

Kollane raudoksiid (E172)

Polüsorbaat 80 (E433)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

HDPE pudelid ja PVC/PVDC-AL blisterpakendid: 2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

HDPE (valge kõrgtihedast polüetüleenist pudel sisaldab 2 grammi silikageeli kuivatusainega) suletud valge propüleenist keeratava korgiga.

Pakendi suurused:

- 1 pudel 120 õhukese polümeerikattega tabletiga
- 3 pudelit, igas 120 õhukese polümeerikattega tabletti (360 tabletti)

PVC/PVDC-AL blisterpakendid pappkarbis

Pakendi suurused:

- 30 õhukese polümeerikattega tabletti.
- 40 õhukese polümeerikattega tabletti.
- 60 õhukese polümeerikattega tabletti
- 120 õhukese polümeerikattega tabletti
- 120 (3x40) õhukese polümeerikattega tabletti.
- 360(3x120) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

891415

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.10.2015

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2018