

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (lopinaviiri toime farmakokineetiline tugevdaja).

INN *Lopinavirum, ritonavirum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Lopinavir/Ritonavir Accord'i tabletid on kollase värvusega ovaalsed kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, pikkusega 19,0 mm ja laiusel 10,2 mm, mille ühel küljel on pimetrukk „H” ja teisel küljel „L3”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja üle 2-aastastele lastele.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lopinavir/Ritonavir Accord'i tohib välja kirjutada ainult HIV-infektsiooni ravi alal kogenud arst. Lopinavir/Ritonavir Accord'i tabletid peab tervelt alla neelama, neid ei tohi närida, murda ega purustada.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid

Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablettide soovitatav standardannus on 400/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga või ilma. Juhul kui üks kord ööpäevas manustamist peetakse patsiendi toimetulekuks hädavajalikuks, võib täiskasvanud patsientidele Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablette manustada 800/200 mg (neli 200/50 mg 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 viroloogilise supressiooni väiksema püsivuse riski (vt lõik 5.1)

ja suurema kõhulahtisuse riskiga (vt lõik 4.8), võrreldes soovitatava standardse annustamisega kaks korda ööpäevas. Nende patsientide jaoks, kellel on neelamise raskusi, on saadaval suukaudne lahus.

Lapsed (2-aastased ja vanemad)

Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablettide annust täiskasvanuile (400/100 mg kaks korda ööpäevas) võib kasutada lastel kehakaaluga 40 kg või rohkem või kehapindalaga (KP)* üle 1,4 m². 200/50 mg tabletid ei sobi lastele kehakaaluga alla 40 kg või kehapindalaga 0,5...1,4 m². Hetkel olemasolevate andmete alusel ei tohi Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustada lastele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

*Kehapindala saab arvutada järgneva valemi alusel:

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

Alla 2-aastased lapsed

Lopinavir/Ritonavir Accord'i ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

Samaaegne ravi: efavirens või nevirapiin

Järgnev tabel sisaldab kehapindalal põhinevaid annustamisjuhiseid lastel, kui Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablette kasutatakse kombinatsioonis efavirensi või nevirapiiniga.

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

Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablette ei tohi närida, murda ega purustada.

* Seda annust ei ole võimalik saavutada käesoleva ravimpreparaadiga, kuna vajalik on 100/25 mg tugevusega tabletid. Tuleks kontrollida, kas teised tootjad turustavad lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tugevusega tablette.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel on täheldatud ligikaudu 30%-list lopinaviiri mõju tõusu, kuid eeldatavalt ei oma see kliinilist tähtsust (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Nendele patsientidele ei tohi Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustada (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

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

Rasedus ja sünnitusjärgne periood

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

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

Ravimiklass	Ravimiklassi kuuluvad ravimid	Põhjendus
Samaaegsel kasutamisel suurenes ravimi kontsentratsioon		
Alfa ₁ -adrenoretseptori antagonist	Alfusosiin	Alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni. Samaaegne manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Stenokardia ravim	Ranolasiin	Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurened tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
Antiarütmikumid	Amiodaroon, dronedaroon	Amiodarooni ja dronedarooni kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antibiootikum	Fusidiinhape	Fusidiinhappe kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Fusidiinhappe samaaegne manustamine nahainfektsioonide korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
Vähivastased ained	Neratiniib	Neratiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurened tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).
Podragavastased ravimid	Kolhitsiin	Kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Võib põhjustada tõsiseid ja/või eluohtlike kõrvaltoimeid neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinid	Astemisool, terfenadiin	Astemisooli ja terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimetest tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
Antipsühhootikumid/	Lurasidoon	Lurasidooni plasmakontsentratsiooni

neuroleptikumid		suurenemine, mille tagajärjel võib suurenda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).
	Pimosiid	Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või sellest ravimist tingitud muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).
	Kvetiapiin	Kvetiapiini kontsentratsiooni tõus plasmas, mis võib viia koomani. Samaaegne 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 (vt lõik 4.5).
Seedetrakti motiilsust suurendavad ained	Tsisapriid	Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk sellest ravimist tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).
C-hepatiidi otsese toimega viirusvastased ravimid	Elbasviir/grasopreviir	Suurenenud riskalaniintransaminaasi (ALAT) aktiivsuse tekkeks (vt lõik 4.5).
	Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma	Paritapreviiri kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud riskalaniintransaminaasi (ALAT) aktiivsuse tekkeks (vt lõik 4.5).
Lipiidisaldust muutvad ained HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid	Lovastatiin, simvastatiin	Lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, seetõttu suurenenud risk müopaatia, sh rbdomiolüüsi tekkeks (vt lõik 4.5).
Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor	Lomitapiid	Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).
Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid	Avanafiil	Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilfiil	Vastunäidustatud ainult siis, kui kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafilfiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud võimalus sildenafilfiiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (süü kuuluvad hüpotensioon ja minestus). Sildenafilfiili manustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele vt lõigud 4.4 ja 4.5.
	Vardenafiil	Vardenafiili 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 ravimitest tingitud äärmise unisuse ja hingamispidurduse tekkeks. Ettevaatusabinõude kohta parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5.

Lopinaviiri/ritonaviiri sisaldava ravimi tase väheneb		
Taimsed ravimid	Liht-naistepuna	Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna esineb oht lopinaviiri ja ritonaviiri plasmataseme ja kliinilise efektiivsuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kaasuvate haigustega patsiendid

Maksakahjustus

Lopinavir/Ritonavir Accord'i ohutus ja efektiivsus väljendunud maksahäirete korral ei ole kindlaks tehtud. Lopinavir/Ritonavir Accord on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, keda ravitakse kombineeritud retroviirusvastaste ravimitega, on suurenenud oht raskete ja potentsiaalselt eluohtlike hepaatiliste kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga (k.a krooniline hepatiit) patsientidel esineb kombineeritud retroviirusvastase 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 tõusust koos või ilma bilirubiini taseme tõusuta patsientidel, kes on nakatunud ainult HIV-1-ga ja keda on ravitud ekspositsioonijärgse profülaktika mõttes alates 7-ndast päevast pärast lopinaviiri/ritonaviiri ravi alustamist koos teiste retroviirusvastaste ainetega. Mõningatel juhtudel oli maksafunktsiooni häire tõsine.

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

Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri neerukliirens on praktiliselt olematu, ei tohiks neerukahjustuse korral ravimi kontsentratsioonid suureneda. Kuna nii lopinaviir kui ritonaviir on tugevasti seondunud vereplasma valkudega, ei ole nende oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

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

Lopinavir/Ritonavir Accord'i saatvatel 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 taseme tõus on pankreatiidi kujunemise riskifaktoriks. Kaugelearenenud HIV-ga patsientidel võib samuti esineda triglütseriidide taseme tõusu ning tekkida pankreatiit.

Pankreatiiti tuleks kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või ilmnevad pankreatiidile viitavad laboratoorsed näitajate (seerumi lipaasi või amülaasi aktiivsuse tõus) hälbed. Selliste nähtude või sümptomitega patsiente tuleb hinnata ja pankreatiidi diagnoosimisel ravi

Lopinavir/Ritonavir Accord'iga katkestada (vt lõik 4.8).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase 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 retroviirusvastase 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 ja autoimmuunne hepatiit), samas on tekkimise aeg varieeruv ning need juhud võivad ilmnedu palju kuid pärast ravi alustamist.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immuunsupressiooni ja kõrge kehamassiindeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast 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 mõõdukat sümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest lopinaviiri/ritonaviiri saavatel patsientidel, kellel on kaasnev strukturealne südamehaigus ja juhtesüsteemi häired või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir). Lopinavir/Ritonavir Accord'i tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu tõus ja vere lipiidide- ning glükoosisisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu tõusu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Koostoimed teiste ravimitega

Lopinavir/Ritonavir Accord sisaldab lopinaviiri ja ritonaviiri, mis mõlemad on P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Suure tõenäosusega suurendab Lopinavir/Ritonavir Accord peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga võib nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõus 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 tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi (EKG) tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt lopinaviir/ritonaviir) võib suurenedu 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 delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

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 Accord'i kombinatsioon:

- talalafiiliga, 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);
- fusidiinhappiga loo-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).

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

PDE5 inhibiitorid

Patsientidele, kes saavad Lopinavir/Ritonavir Accord'i, tuleb sildenafili ja talalafiili erektilise düsfunktsiooni raviks määrata erilise ettevaatusega. Nende ravimite koosmanustamine Lopinavir/Ritonavir Accord'iga oodatavalt tõstab 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 lopinaviiri/ritonaviiri kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kooskasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

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

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

Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide, nt budesoniidi ja triamtsinoolooni 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 Accord ei ravi HIV-st või AIDS-ist terveks. Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase 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 Accord'iga ravitavatel inimestel

võivad areneda HIV-haiguse ja AIDS-iga seotud infektsioonid ja haigused.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

Kõik koostoimete uuringud, kui ei ole teisiti märgitud, viidi läbi Lopinavir/Ritonavir Accord'iga, mis annab ligikaudu 20% madalama lopinaviiri ekspositsiooni, kui 200/50 mg tabletid.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

Koostoimete tabel

Koostoimed Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (tõus on märgitud kui "↑", langus 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 lopinaviiri/ritonaviiri soovitatavat annust (s.o 400/100 mg kaks korda ööpäevas).

Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi	Toime ravimi kontsentratsioonile AUC, C_{max}, C_{min} geomeetrilise keskmise muutus (%) Koostoime mehhanism	Kliinilised soovitusel Lopinavir/Ritonavir Accord'iga koosmanustamise kohta
<i>Retroviirusvastased ained</i>		
<i>Nukleosiid/nukleotiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid (Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors, NRTI-d)</i>		
Stavudiin, lamivudiin	Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Abakaviir, zidovudiin	Abakaviir, zidovudiin: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i suurenenud glükuroniseerimisest.	Abakaviiri ja zidovudiini vähenenud kontsentratsioonide kliiniline tähtsus ei ole teada.

Tenofoviirdisoproksiil-fumaraat (DF), 300 mg QD (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile)	Tenofoviir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik. Kõrgemad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad tugevdada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neerufunktsiooni häireid.
<i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTI-d)</i>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinaviir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Koosmanustamisel efavirensiga tuleb Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.
Efavirens, 600 mg QD (Lopinaviir/ritonaviir 500/125 mg BID)	Lopinaviir: ↔ (võrreldes 400/100 mg BID, manustatuna üksi)	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja efavirensi kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Nevirapiin, 200 mg BID	Lopinaviir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Koosmanustamisel nevirapiiniga tuleb Lopinavir/Ritonavir Accord'i tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas. Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja nevirapiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Etraviriin (Lopinaviir/ritonaviir tablett 400/100 mg BID)	Etraviriin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Rilpiviriin (Lopinaviir/ritonaviir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpiviriin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Lopinavir/Ritonavir Accord'i koosmanustamine rilpiviriiniga põhjustab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni tõusu, kuid annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>HIV CCR5 antagonist</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.	Koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Accord'iga 400/100 mg kaks korda ööpäevas tuleb maraviroki annus vähendada tasemeni 150 mg kaks korda ööpäevas.
<i>Integraasi inhibiitor</i>		

Raltegraviir	Raltegraviir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinaviir: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
<i>Koosmanustamine teiste HIV proteaasi inhibiitoritega (PI-d)</i> Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikravi proteaasi inhibiitoritega üldjuhul soovitatav.		
Fosamprenaviir/ritonaviir (700/100 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID) või Fosamprenaviir (1400 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg BID)	Fosamprenaviir: amprenaviiri kontsentratsioonid vähenevad oluliselt.	Suuremate fosamprenaviiri annuste (1400 mg BID) koosmanustamine lopinaviiri/ritonaviiriga (533/133 mg BID) eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidele põhjustas kombineeritud ravi korral seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja triglütseriidide taseme tõusu ilma viroloogilise efektiivsuse tõusuta, võrrelduna fosamprenaviir/ritonaviiri tavaliste annuste kasutamisega. Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja amprenaviiri kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.
Indinaviir, 600 mg BID	Indinaviir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 korda C _{max} : ↓ (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.
Tipranaviir/ritonaviir (500/100 mg BID)	Lopinaviir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 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>Alfa₁-adrenoretseptori antagonist</i>		
Alfusiin	Alfusiin: CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata alfusiini kontsentratsiooni suurenemist	Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustamine koos alfusiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest tugevneda võib alfusiini toksiline toime, sh hüpotensioon.

<i>Analgeetikumid</i>		
Fentanüül	Fentanüül: kõrvaltoimete riski suurenemine (respiratoorne depressioon, sedatsioon) tulenevalt plasmakontsentratsiooni tõusust Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.	Soovitav on hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid (peamiselt respiratoorne depressioon aga ka sedatsioon), kui fentanüüli manustatakse samaaegselt Lopinavir/Ritonavir Accord'iga.
<i>Stenokardia ravimid</i>		
Ranolasiin	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist.	Lopinaviiri/ritonaviiri ja ranolasiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Antiarütmikumid</i>		
Amiodaroon, dronedaroon	Amiodaroon ja dronedaroon: kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine Lopinavir/Ritonavir Accord'i poolt.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i 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 tõusnud, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i P-glükoproteiini inhibeerivast toimest. Tõusnud digoksiini tasemed võivad aja jooksul väheneda, kui toimub Pgp indutseerimine.	Juhul kui Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja digoksiini manustatakse samaaegselt, on vajalik ettevaatus ja võimalusel terapeutiline digoksiini kontsentratsioonide monitoorimine. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui Lopinavir/Ritonavir Accord'i määratakse patsientidele, kes võtavad digoksiini, sest ritonaviiri akuutne Pgp inhibeeriv toime põhjustab oodatavalt digoksiini tasemete märkimisväärset tõusu. Digoksiini võtmise alustamine patsientide poolt, kes võtavad Lopinavir/Ritonavir Accord'i, põhjustab tõenäoliselt oodatust madalamat digoksiini kontsentratsioonide tõusu.
Bepридиil, lidokaiin süsteemselt ja kinidiin	Bepридиil, lidokaiin süsteemselt, kinidiin: Lopinavir/Ritonavir Accord'iga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid tõusta.	Vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline ravimi kontsentratsioonide monitoorimine
<i>Antibiootikumid</i>		

Klaritromütsiin	Klaritromütsiin: oodatav on mõõdukas klaritromütsiini AUC tõus, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri 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 Lopinavir/Ritonavir Accord'iga patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsiooni kahjustus.
<i>Vähivastased ained</i>		
Abematsikliib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis.	Abematsikliibi ja Lopinavir/Ritonavir Accord'i samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Apalutamiid	Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija, mis võib põhjustada lopinaviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist. Apalutamiidi seerumi kontsentratsioonid võivad lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerimise tõttu tõusta.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ekspositsiooni vähenemine võib põhjustada viroloogilise ravivastuse võimalikku vähenemist. Lisaks võib apalutamiidi samaaegne manustamine Lopinavir/Ritonavir Accord'iga põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh apalutamiidi kõrgemast tasemest põhjustatud krambihood. Lopinavir/Ritonavir Accord'i koosmanustamine apalutamiidiga ei ole soovitatav.
Afatiniib (ritonaviir 200 mg BID)	Afatiniib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast. BCRP (rinnavähi resistentsusvalk/ABCG2) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu Lopinavir/Ritonavir Accord'i poolt.	Afatiniibi manustamisel koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusid leiate afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.
Tseritiniib	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurenda tseritiniibi kontsentratsioon seerumis.	Tseritiniibi manustamisel koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitusid leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.

<p>Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid, nagu dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin ja vinblastiin</p>	<p>Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid, nagu dasatiniib ja nilotiniib, ning vinkristiin ja vinblastiin: kõrvaltoimete riski suurenemine tulenevalt seerumikontsentratsiooni tõusust Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeeriva toime tõttu.</p>	<p>Hoolikalt jälgida nende vähivastaste ainete taluvust.</p>
<p>Enkorafeniib</p>	<p>Lopinaviiri/ritonaviiri poolt CYP3A inhibeerimise tõttu võivad seerumi kontsentratsioonid tõusta.</p>	<p>Enkorafeniibi samaaegne manustamine Lopinavir/Ritonavir Accord'iga võib suurendada enkorafeniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh tõsiste kõrvaltoimete riski, nagu QT-intervalli pikenemine. Enkorafeniibi ja Lopinavir/Ritonavir Accord'i samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui manustamisest saadav eeldatav kasu ületab võimalikud riskid ja vajalik on Lopinavir/Ritonavir Accord'i kasutamine, tuleb patsientide seisundit hoolikalt jälgida.</p>
<p>Fostamatiniib</p>	<p>Fostamatiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni suurenemine.</p>	<p>Fostamatiniibi manustamine koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga võib suurendada fostamatiniibi metaboliidi R406 ekspositsiooni, mis võib põhjustada annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid, nt hepatotoksilisust, neutropeeniat, hüpertensiooni või kõhulahtisust. Annuse vähendamise soovitusel leiate fostamatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui sellised kõrvaltoimed peaksid esinema.</p>
<p>Ibrutiniib</p>	<p>CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis.</p>	<p>Ibrutiniibi samaaegne manustamine Lopinavir/Ritonavir Accord'iga võib suurendada ibrutiniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja ibrutiniibi samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja Lopinavir/Ritonavir Accord'i on vaja kasutada, tuleb ibrutiniibi annust vähendada 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes.</p>

Neratiniib	CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksilisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).
Venetoklaks	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis, mis suurendab tuumori lüüsi sündroomi tekkeriski ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida venetoklaksi toksiliste toimete suhtes.
<i>Verehüübimist takistavad ained</i>		
Varfariin	Varfariin: Lopinavir/Ritonavir Accord'iga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid olla mõjutatud, tulenevalt CYP2C9 indutseerimisest.	INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) monitoorimine on soovitatav.
Rivaroksabaan (Ritonaviir 600 mg BID)	Rivaroksabaan: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja rivaroksabaani samaaegne manustamine võib suurendada rivaroksabaani ekspositsiooni, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Rivaroksabaani ei ole soovitatav kasutada samaaegselt Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtvatel patsientidel (vt lõik 4.4).
Vorapaksaar	Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurenda vorapaksaari kontsentratsioon seerumis.	Vorapaksaari ja Lopinavir/Ritonavir Accord'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste
<i>Krambivastased ained</i>		

Fenütoiin	<p>Fenütoiin: tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonid vähenesid mõõdukalt, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivast toimest.</p> <p>Lopinaviir: kontsentratsioonid on vähenenud, tulenevalt fenütoiini CYP3A indutseerivast toimest.</p>	<p>Fenütoiini koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Accord'iga tuleb rakendada ettevaatust.</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel tuleb fenütoiini tasemeid monitoorida.</p> <p>Fenütoiiniga koosmanustamisel võib vajalik olla Lopinavir/Ritonavir Accord'i annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja fenütoiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.</p>
Karbamasepiin ja fenobarbitaal	<p>Karbamasepiin: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.</p> <p>Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt karbamasepiini ja fenobarbitaali CYP3A indutseerivast toimest.</p>	<p>Karbamasepiini või fenobarbitaali koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Accord'iga tuleb rakendada ettevaatust.</p> <p>Lopinaviir/ritonaviiriga koosmanustamisel tuleb karbamasepiini ja fenobarbitaali tasemeid monitoorida.</p> <p>Koosmanustamisel karbamasepiini või fenobarbitaaliga võib olla vajalik Lopinavir/Ritonavir Accord'i annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Accord'i kombinatsiooni karbamasepiini ja fenobarbitaaliga ei tohi manustada üks kord ööpäevas.</p>

Lamotrigiin ja valproaat	<p>Lamotrigiin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Lamotrigiini glükuroniseerimise indutseerimise tõttu. Valproaat: ↓</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja valproehappe või valproaadi koosmanustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida valproaadi toime vähenemise suhtes.</p> <p><u>Lamotrigiini säilitusannusena võtavad patsiendid, kes alustavad või lõpetavad ravi</u> <u>Lopinavir/Ritonavir Accord'iga:</u> vajalikuks võib osutada lamotrigiini annuse suurendamine Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtmise alustamisel ja annuse vähendamine Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtmise lõpetamisel. Seetõttu tuleb jälgida lamotrigiini plasmataset, eriti enne ja kahe nädala jooksul pärast Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtmise alustamist või lõpetamist, et teha kindlaks, kas lamotrigiini annuse kohandamine on vajalik.</p> <p><u>Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtavad patsiendid, kes alustavad lamotrigiini võtmist:</u> soovitusliku lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise kohandamine ei ole vajalik.</p>
<i>Antidepressandid ja anksiolüütikumid</i>		
Trasodooni üksikannus (Ritonaviir, 200 mg BID)	<p>Trasodoon: AUC: ↑ 2,4 korda</p> <p>Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt täheldati kõrvaltoimeid: iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus.</p>	<p>On teadmata, kas lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioon põhjustab sarnast trasodooni ekspositsiooni tõusu. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning kaaluda tuleb trasodooni madalama annuse kasutamist.</p>
<i>Seenevastased ravimid</i>		
Ketokonasool ja itrakonasool	<p>Ketokonasool, itrakonasool: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt CYP3A inhibeerimisest Lopinavir/Ritonavir Accord'i poolt.</p>	<p>Ketokonasooli ja itrakonasooli suurte annuste kasutamist (> 200 mg ööpäevas) ei soovitata.</p>
Vorikonasool	<p>Vorikonasool: kontsentratsioonid võivad langeda.</p>	<p>Vorikonasooli ja ritonaviiri väikese annuse (100 mg BID), mis sisaldub Lopinavir/Ritonavir Accord'is, kooskasutamist tuleb vältida, v.a juhul, kui kasu-riski suhe õigustab vorikonasooli kasutamist.</p>
<i>Podagravastased ravimid</i>		

Kolhitsiini üksikannus (Ritonaviir 200 mg BID)	Kolhitsiin: AUC: 3-kordne ↑ C _{max} : 1,8-kordne ↑ Põhjuseks P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja kolhitsiini samaaegne manustamine <u>neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele</u> on vastunäidustatud kolhitsiiniiga seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, nt neuromuskulaarne toksilisus (sh rabdomüolüüs) võimaliku suurenemise tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav kolhitsiini annust vähendada või kolhitsiini ravi katkestada, kui ravi lopinaviiri/ritonaviiriga on vajalik. Lugege teavet kolhitsiini väljakirjutamise kohta.
<i>Antihistamiinikumid</i>		
Astemisool, terfenadiin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suurenedada, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinaviiri/ritonaviiri ja astemisooli või terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk nende toimeainetega seotud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>Infektsioonivastased ained</i>		
Fusidiinhape	Fusidiinhape: Kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja fusidiinhappe samaaegne manustamine dermatoloogilisel näidustusel on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk fusidiinhappega seotud kõrvaltoimete, eeskätt rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui luu-liigese infektsiooni ravis on samaaegne kasutamine möödapääsmatu, on tungivalt soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine lihaste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).
<i>Mükobakteritevastased ravimid</i>		

<p>Bedakviliin (ühekordne annus)</p> <p>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID, korduvad annused)</p>	<p>Bedakviliin: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Pikaajalisel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheledada tugevamini väljendunud toimet bedakviliini plasmakontsentratsioonile. CYP3A4 inhibeerimine tõenäoliselt lopinaviiri/ritonaviiri poolt.</p>	<p>Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul 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 kokkuvõte).</p>
<p>Delamaniid (100 mg BID) (Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamaniid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (delamaniidi aktiivne metaboliit): AUC: ↑ 30%</p> <p>Pikaajalisel koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheledada enam väljendunud toimet DM-6705 ekspositsioonile.</p>	<p>Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, siis DM- 6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi 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_{max}: ↑ 3,5 korda</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Accord'iga koosmanustamisel on rifabutiini soovitatav annus 150 mg kolm korda nädalas kindlaksmääratud päevadel (näiteks esmaspäev- kolmapäev-reede). Seoses rifabutiini ekspositsiooni eeldatava tõusuga tuleb suurendada järelvalvet rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutropeenia ja uveiidi osas. Annuse edasine vähendamine 150 mg-ni kaks korda nädalas kindlaksmääratud päevadel on soovitatav patsientide puhul, 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 ning ravi ebaõnnestumise. Lopinavir/Ritonavir Accord'i annuse kohandamine ei ole vajalik.</p>

Rifampitsiin	Lopinaviir: võivad esineda lopinaviiri kontsentratsioonide ulatuslikud langused, tulenevalt rifampitsiini CYP3A indutseerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i koosmanustamist rifampitsiiniga ei soovitata, sest lopinaviiri tasemete langus võib omakorda oluliselt vähendada lopinaviiri terapeutilist toimet. Lopinavir/Ritonavir Accord'i annuse kohandamine tasemeni 400 mg/400 mg (s.o Lopinavir/Ritonavir Accord 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 tõusuga 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 Accord'i annuses 400 mg/400 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga hoolika ohutuse ja ravimi terapeutilise monitoorimisega. Lopinavir/Ritonavir Accord'i annust võib ülestiitrida ainult siis, kui rifampitsiini võtmist on alustatud (vt lõik 4.4).
<i>Antipsühhootikumid</i>		
Lurasidoon	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist.	Samaaegne manustamine koos lurasidooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Pimosiid	CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata pimosiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, kuna võib suurendada risk tõsiste hematoloogiliste kõrvalkallete või teiste sellest toimeainest tingitud tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.3).
Kvetiapiin	Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest võib suurendada kvetiapiiniga seotud toksilisust.
<i>Bensodiasepiinid</i>		

Midasolaam	Suukaudselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 13 korda Parenteraalselt manustatav midasolaam: AUC: ↑ 4 korda Tuleneb Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui parenteraalse midasolaami koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Accord'iga tuleb rakendada ettevaatust. Kui Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi üksuses 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>Beeta₂-adrenoretseptori antagonist (pikatoimeline)</i>		
Salmeterool	Salmeterool: On oodata kontsentratsiooni suurenemist, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Kombinatsiooni toime tagajärjel võib suurened risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenemine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia. Seetõttu ei ole Lopinavir/Ritonavir Accord'i soovitatav manustada koos salmeterooliga (vt lõik 4.4).
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Felodipiin, nifedipiin ja nikardipiin	Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin: kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui neid ravimeid manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga, on soovitatav terapeutiliste toimete ja kõrvaltoimete kliiniline monitoorimine.
<i>Kortikosteroidid</i>		
Deksametasoon	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt deksametasooni CYP3A inhibeerivast toimest.	Kui seda ravimit manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga, on vajalik viirusvastase toime tõhususe kliiniline monitoorimine.

<p>Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinoloon</p>	<p>Flutikasoonpropionaat: plasmakontsentratsioonid ↑ kortisooli tasemed ↓ 86%</p>	<p>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 ja triamtsinoloon. Seetõttu ei ole Lopinavir/Ritonavir Accord'i 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.</p>
<p><i>Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid</i></p>		
<p>Avanafiil (ritonaviir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafiil: AUC: ↑ 13 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p>Avanafiili kasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Tadalafiil</p>	<p>Tadalafiil: AUC: ↑ 2 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p><u>Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks:</u> Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustamine koos sildenafiliiga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).</p>
<p>Sildenafil</p>	<p>Sildenafil: AUC: ↑ 11 korda Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustamine koos tadalafiiliga ei ole soovitatav.</p> <p><u>Erektsioonihäirete korral:</u> Sildenafilit või tadalafiili tuleb määrata Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtvatele patsientidele erilise ettevaatusega, koos ulatuslikuma kõrvaltoimete monitoorimisega, sh hüpotensioon, minestus, muutused nägemises ja pikenenud erektsiooniaeg (vt lõik</p>

		4.4). Lopinavir/Ritonavir Accord'iga koosmanustamisel ei tohi sildenafili annused ületada 25 mg 48 tunni jooksul ja tadalafiili annused 10 mg iga 72 tunni
Vardenafiil	Vardenafiil: AUC: ↑ 49 korda Tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.	Vardenafiili kasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Accord'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Tungaltera alkaloidid</i>		
Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin	Seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ägedat tungalteramürgistust, kaasa arvatud vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.3).
<i>Seedetrakti motiilsust suurendavad ained</i>		
Tsisapriid	Seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja tsisapriidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski selle toimeaine poolt põhjustatud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).
<i>HCV otsese toimega viirusvastased ained</i>		
Elbasviir/grasopreviir (50/200 mg QD)	Elbasviir: AUC: ↑ 2,71 korda C _{max} : ↑ 1,87 korda C ₂₄ : ↑ 3,58 korda Grasopreviir: AUC: ↑ 11,86 korda C _{max} : ↑ 6,31 korda C ₂₄ : ↑ 20,70 korda (erinevate mehhanismide kombinatsioon, kaasa arvatud CYP3A inhibeerimine) Lopinaviir: ↔	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Glekapreviir/pibrentasviir	Seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda P-glükoproteini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.

<p>Ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviir +dasabuviir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasviir: ↔</p> <p>Paritapreviir: AUC: ↑ 2,17 korda C_{max}: ↑ 2,04 korda C_{trough}: ↑ 2,36 korda</p> <p>(CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine)</p> <p>Dasabuviir: ↔ Lopinaviir: ↔</p>	<p>Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg manustati QD koos ombitasviiri/paritapreviiri/ ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma. Mõju otsese toimega viirusvastastele ainetele (<i>direct- acting antiviral agents</i>, DAA) ja lopinaviirile oli sarnane sellega, mida täheldati lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg manustamisel BID (vt lõik 4.3).</p>
<p>Ombitasviir/paritapreviir/ ritonaviir (25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasviir: ↔</p> <p>Paritapreviir: AUC: ↑ 6,10 korda C_{max}: ↑ 4,76 korda C_{trough}: ↑ 12,33 korda</p> <p>(CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine)</p> <p>Lopinaviir: ↔</p>	
<p>Sofosbuviir/velpatasviir/ voksilapreviir</p>	<p>Sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B1/3 inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt. Ent ainult voksilapreviiri ekspositsiooni tõus on kliiniliselt oluline.</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja sofosbuviiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.</p>
<p><i>HCV proteaasi inhibiitorid</i></p>		
<p>Simepreviir 200 mg ööpäevas (ritonaviir 100 mg BID)</p>	<p>Simepreviir: AUC: ↑ 7,2 korda C_{max}: ↑ 4,7 korda C_{min}: ↑ 14,4 korda</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustamine koos simepreviiriga ei ole soovitatav.</p>
<p><i>Taimsed ravimid</i></p>		

Liht-naistepuna (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt liht-naistepuna CYP3A indutseerivast toimest.	Taimseid ravimeid, mis sisaldavad liht-naistepuna, ei tohi kombineerida lopinaviiri ja ritonaviiriga. Kui patsient juba võtab liht-naistepuna, tuleb selle võtmine lõpetada ja võimalusel määrata viiruse kontsentratsioone. Lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed võivad liht-naistepuna võtmise lõpetamisel tõusta. Võib olla vajalik Lopinavir/Ritonavir Accord'i annuse kohandamine. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädala jooksul pärast liht-naistepunaga ravi lõpetamist (vt lõik 4.3). Seetõttu saab Lopinavir/Ritonavir Accord'i võtmist alustada ohutult 2 nädalat pärast liht-naistepuna võtmise lõpetamist.
<i>Immunosupressandid</i>		
Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin) ja takroliimus	Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus: kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuni ajani, mil nende preparaatide plasmatasemed stabiliseeruvad, on soovitatav sagedasem terapeutiline kontsentratsiooni monitoorimine.
<i>Lipiidide sisaldust langetavad ained</i>		
Lovastatiin ja simvastatiin	Lovastatiin, simvastatiin: märkimisväärselt tõusnud plasmakontsentratsioonid, tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.	Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad tekitada müopaatiat, sh rabdomüolüüsi, on nende ainete kombineerimine Lopinavir/Ritonavir Accord'iga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Lipiidisaldust muutvad ained</i>		
Lomitapiid	CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna lopinaviir/ritonaviir inhibeerivad CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).
Atorvastatiin	Atorvastatiin: AUC: ↑ 5,9 korda C _{max} : ↑ 4,7 korda Tulenevalt Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A inhibeerivast toimest.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamist peetakse tingimata vajalikuks, peaks manustama atorvastatiini madalaimat annust ning ohutust hoolikalt monitoorima (vt lõik 4.4).

Rosuvastatiin, 20 mg QD	Rosuvastatiin: AUC: ↑ 2 korda C _{max} : ↑ 5 korda Kuigi rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral CYP3A4 kaudu, täheldati selle plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle toime mehhanism võib tuleneda transportvalkude inhibeerimisest.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i 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 HMG-CoA inhibiitoriga, on soovitatav fluvastatiini või pravastatiini kasutamine.
<i>Opioidid</i>		
Buprenorfiin, 16 mg QD	Buprenorfiin: ↔	Annuste kohandamine ei ole vajalik.
Metadoon	Metadoon: ↓	Soovitatav on metadooni plasmakontsentratsioonide monitoorimine.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etüüülöstradiol	Etüüülöstradiol: ↓	Juhul kui Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustatakse koos rasestumisvastaste ainetega, mis sisaldavad etüüülöstradioli (ükskõik millises ravimvormis 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 _{max} ↓ ~50% See toime võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest.	Kui lopinaviir/ritonaviiri koosmanustamist bupropiooniga peetakse vältimatuks, tuleb seda teha hoolika bupropiooni efektiivsuse kliinilise monitoorimisega, ilma soovitatavat annust ületamata, vaatamata täheldatavale indutseerimisele.
<i>Kilpnäärme hormoonasendusravi</i>		
Levotüroksiin	Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga.	Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast lopinaviiri/ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.
<i>Vasodilataatorid</i>		

Bosentaan	Lopinaviir/ritonaviir: CYP3A4 indutseerimise tõttu bosentaani poolt võib väheneda lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioon plasmas. Bosentaan: AUC: 5-kordne ↑ C _{max} : 6-kordne ↑ Algne bosentaani C _{min} : ligikaudu 48-kordne ↑ CYP3A4 inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.	Lopinavir/Ritonavir Accord'i manustamisel koos bosentaaniga tuleb rakendada ettevaatust. Lopinavir/Ritonavir Accord'i samaaegsel manustamisel bosentaaniga tuleb jälgida HIV-ravi efektiivsust ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaani toksilisuse suhtes, eeskätt koosmanustamise esimese nädala jooksul.
Riotsiguaat	Lopinavir/Ritonavir Accord'i CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suureneda riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis.	Riotsiguaadi ja Lopinavir/Ritonavir Accord'i 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 Lopinavir/Ritonavir Accord'i ja dapsooni, trimetoprimi/sulfametoksasooli, asitromüsiini või flukonasooli puhul.		

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV-infektsiooni raviks rasedatel naistel ning sellest tulenevalt HIV-i vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid ning kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada ravi ohutust lootele.

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet raseduse ajal hinnati rohkem kui 3000-l naisel, sh rohkem kui 1000-l esimese trimestri jooksul.

Jaanuaris 1989 asutatud retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) alusel läbi viidud turuletulekujärgse vaatluse käigus, milles kasutati enam kui 1000 lopinaviiri/ritonaviiri 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 andmete alusel on väärarengute tekkerisk inimestel ebatõenäoline. Lopinaviiri võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud toimet fertiilsusele. Lopinaviiri/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 Lopinavir/Ritonavir Accord-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 tabletti) üks kord ööpäevas. Lisaks nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritele (NRTI-d) 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 lopinaviiri/ritonaviiri manustatakse üks kord ööpäevas. Kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine võivad ilmneda ravi alguses, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia aga hiljem. 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 kokkuvõte tabelina

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

Järjnevatest juhtudest on teavitatud kui kõrvaltoimetest. Sagedus hõlmab kõiki esinenud mõõduka kuni raske raskusastmega kõrvaltoimeid, hoolimata individuaalsetest põhjuse 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 harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$).

Täiskasvanud patsientidel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt avaldunud kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
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	Ülitundlikkus, sh urtikaaria ja angioödeem
	Aeg-ajalt	Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpogonadism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Vere glükoositaseme häired, sh suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine
	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus
	Aeg-ajalt	Ebatavalised unenäod, libiido langus
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu (sh migreen), neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), pearinglus, unetus

	Aeg-ajalt	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	Hüpertensioon,
	Aeg-ajalt	Süvaveenitromboos
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus
	Sage	Pankreatiit ¹ , oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, gastroenteriit ja koliit, kõhvalu (üla- ja alakõhus), kõhupuhitus, düspepsia, hemorroidid, flatulents
	Aeg-ajalt	Seedetrakti veritsus, sh seedetrakti haavandid, duodeniit, gastriit ja rektaalne veritsus, stomatiit ja suuhaavandid, väljaheite muutused, roojapidamatus, suukuivus
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hepatiit, sh ASAT, ALAT ja GGT aktiivsuse tõus
	Aeg-ajalt	Kollatõbi, maksasteatoos, hepatomegalia, kolangiit, hüperbilirubineemia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, sh makulopapulaarne lööve, dermatiit/lööve, sh ekseem ja seborroiline dermatiit, öine liighigistamine, pruuritus
	Aeg-ajalt	Alopeetsia, kapillariit, vaskuliit
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Müalgia, lihaste ja luustiku valu, sh liigesevalu ja seljavalu, lihaste häired, nagu nõrkus ja spasmid
	Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs, osteonekroos
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Vähenenud kreatiniini kliirens, nefriit, hematuuria
	Teadmata	Nefrolitiaas
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Ereksioonihäire, menstruaatsioonihäired - amenorröa, menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, sh astenia

¹Vt lõik 4.4: lipiidide taseme tõus 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) taseme tõusust, müalgia, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist.

Metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tõusta kehakaal ning suurenda vere lipiidide- ja glükoosisisaldus (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombinatsioonravi alguses tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Gravesi tõbi ja autoimmuunne hepatiit), samas on tekkimise aeg varieeruv ning need juhud võivad ilmuda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

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

d. Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Praeguseks on andmeid lopinaviiri/ritonaviiri üleannustamise kohta inimestel vähe.

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

Lopinavir/Ritonavir Accord'i üleannustamise puhul spetsiifiline antidoot puudub. Lopinavir/Ritonavir Accord'i 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 maoloputus. Samuti võib manustada aktiveeritud sütt. Kuna lopinaviir/ritonaviir seondub suures ulatuses proteiinidega, on tema oluline eritumine dialüüsil vähetõenäoline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Toimemehhanism: Lopinavir/Ritonavir Accord'i viirusvastase 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 elektrokardiogrammile: QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo- ja aktiivse kontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) risturingus 39-1 tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheteistkümne tunni jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalsed keskmised (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevused olid platseeboga võrreldes 3,6 (6,3) lopinaviiril/ritonaviiril 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 13,1 (15,8) terapeutilist annust ületava 800/200 mg kaks korda ööpäevas puhul. Suure annuse lopinaviiri/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

kõrgemat 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 ≥ 60 ms pikenedamist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsientidel ilmnis kolmandal uuringupäeval PR-intervalli mõõdukas pikenedamine. 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).

Viirusvastane aktiivsus in vitro

Lopinaviiri *in vitro* viirusvastast 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 jäljendavad lopinaviiri/ritonaviiri 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, sakvinaviiri ja nelfinaviiri tundlikkuse vähenemise osas.

Resistentsuse analüüs patsientidel, kes ei ole varem retroviirusvastast (ARV) ravi saanud

Kliiniliste uuringute käigus, kus analüüsiti piiratud hulka isolaate, ei tuvastatud retroviirusvastast ravi mittedaanud 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 taastete pärast esialgset reageerimist lopinaviiri/ritonaviiri ravile ning kellel täheldati täiendavat *in vitro* resistentsust, kui testide väärtusi võrreldi enne ravi ja pärast infektsiooni taasteket (viimast defineeriti kui uue mutatsiooni ilmnenemist või kahekordset muutust fenotüübi tundlikkuses lopinaviiri suhtes). Täiendav resistentsus tekkis kõige sagedamini patsientidel, kellelt enne ravi isoleeritud viirustel esines mitmeid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone, kuid tundlikkus lopinaviiri suhtes oli enne ravi vähenenud < 40 korda. Kõige sagedamini ilmnisid mutatsioonid V82A, I54V ja M46I. Täheldati ka mutatsioone L33F, I50V ja V32I koos mutatsiooniga I47V/A. 19-ne isolaadi IC₅₀ 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 langusega 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 EC₅₀ 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 kõrgem kui EC₅₀ metsikut tüüpi HIV 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 ravi saavatelt patsientidelt (keda eelnevalt raviti proteaasi inhibiitoritega) isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, täheldatud ka mutatsioone V32I ja I47A ja lopinaviiri/ritonaviiri ravi saavatelt patsientidelt isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, mutatsioone I47A ja L76V.

Järeldused teatud kindlate mutatsioonide või mutatsioonimustrite tähtsuse kohta võivad muutuda täiendavate andmete saamisel ning resistentsustestide tulemuste analüüsimisel on soovitatav alati tutvuda kehtivate resistentsuse tõlgendamise süsteemidega.

Lopinaviiri/ritonaviiri viirusvastane aktiivsus patsientidel, kellel ravi proteaasi inhibiitoritega ebaõnnestus

In vitro viiruse algse geno- ja fenotüübi alusel hinnati lopinaviiri tundlikkuse vähenemise kliinilise tähenduse välja selgitamiseks 56 patsiendil, kellel varem oli ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud, viroloogilist reageerimist lopinaviiri/ritonaviiri ravile. Lopinaviiri EC₅₀ väärtus 56 erineva algse viirustüve suhtes varieerus ulatuslikult võrreldes EC₅₀ väärtusega metsikut tüüpi HIV suhtes – nende omavaheline suhe kõikus vahemikus 0,6...96 korda. 48-nädalase kombineeritud lopinaviiri/ritonaviiri, efavirensi ja nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori ravi järel täheldati HIV RNA koopiaid ≤400 koopia/ml patsientidel järgmiselt: 93% (25/27) patsientidest lopinaviiri tundlikkuse vähenemine algväärtusest < 10 korda, 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* lopinaviiri tundlikkusega viirustüve proteaasis oli 0...5 ülalkirjeldatud mutatsiooni, 71% (15/21), kellel 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 viirusvastasest 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 ilmnis kolmes lopinaviiri/ritonaviiri II faasi uuringus ja ühes lopinaviiri/ritonaviiri III faasi uuringus. Nende 18-ne isolaadi puhul oli lopinaviiri keskmine IC₅₀ 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 IC₅₀ suurenes vastavalt 3,7 (enne ravi) kuni 8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel). Enne ravi isoleeritud viirused säilitasid oma tundlikkuse tipranaviiri suhtes – keskmine IC₅₀ 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 lopinaviirresistentsete HIV-1 infektsioonide ravis, sealhulgas eeldatavalt tundlike viiruste genotüüpide kohta, vt Aptivus' e ravimi omaduste kokkuvõtet.

Kliinilised tulemused

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste preparaatidega) bioloogilistele markeritele (HIV RNA tasemele plasmas ja CD4+ T-rakkude arvule) on uuritud 48- kuni 360-nädalase

kestusega kontrolliga lopinaviiri/ritonaviiri uuringutes.

Kasutamine täiskasvanutel

Patsiendid, kes pole retroviirusvastast ravi varem saanud

Uuring M98-863 oli randomiseeritud topeltpime uuring 653-l varasemat retroviirusvastast ravi mittedaanud patsiendil, milles uuritavaks ravimiks oli lopinaviir/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/mm³ (vahemikus 2...949 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algase plasmas oli 4,9 log₁₀ koopiat/ml (vahemikus 2,6...6,8 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 1

48. nädala tulemused: uuring M98-863		
	Lopinaviir/ritonaviir	Nelfinaviir (N=327)
HIV RNA < 400 koopiat/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 koopiat/ml*†	67%	52%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algaseme suhtes (rakku/mm ³)	207	195

* ravikavatsuse alusel teostatud analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse viroloogiliste ebaõnnestumistena

† p < 0,001

113 nelfinaviiriga ja 74 lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooniga ravitud patsiendi puhul oli HIV RNA tase üle 400 koopiat/ml ravi vältel 24. nädalast 96. nädalani. Resistentsuse uuringuteks õnnestus neist viirus isoleerida ja amplifitseerida 96-l nelfinaviiri saanud patsiendil ja 51-l lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsiendil. Resistentsust nelfinaviiri suhtes, mida määratleti proteaaside D30N või L90M mutatsioonide olemasolu järgi, täheldati 41/96 (43%) patsientidest. Resistentsust lopinaviiri suhtes, mida määratleti kõigi proteaaside primaarsete või aktiivtsentri mutatsioonide olemasolu järgi (vt eespool), täheldati 0/51 (0%) patsientidest. Resistentsuse puudumist lopinaviiri suhtes kinnitasid ka fenotüübi analüüsid.

Uuring M05-730 oli randomiseeritud avatud mitmetsentriline uuring 664-l varem retroviirusvastast ravi mittedaanud patsiendil, milles võrreldi raviskeeme lopinaviir/ritonaviir 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 (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile). Üks kord ööpäevas annustamise korral demonstreeriti protokoll järgi määratletud mittehalmemust võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas, kui vastavate isikute (üks kord ööpäevas miinus 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/mm³ (vahemik: 20 kuni 775 rakku/mm³) ja keskmine esialgne vereplasma HIV-1 RNA tase oli 5,0 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 7,0 log₁₀ koopiat/ml).

Tabel 2

Uuritavate viroloogiline vastus 48. ja 96. nädalal						
	48. nädal			96. nädal		
	<u>Üks kord</u> <u>ööpäev</u>	<u>Kaks korda</u> <u>ööpäevas</u>	<u>Erinevus</u> <u>[95% CI]</u>	<u>Üks kord</u> <u>ööpäev</u>	<u>Kaks korda</u> <u>ööpäevas</u>	<u>Erinevus</u> <u>[95% CI]</u>
<u>NC= Ebaõnnestumine</u>	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]
<u>Vaadeldud andmed</u>	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]
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	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 patsiendilt, 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 üks patsient, kel esines märgatav resistentsus proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel ja täiendavalt resistentsus lopinaviiri suhtes.

Kestvat viroloogilist paranemist on lopinaviiri/ritonaviiri puhul (kombineeritud nukleosiidse/nukleotiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega) täheldatud ka ühes väikeseulatuslikus II-faasi uuringus (M97-720) 360-nädalase ravi kestel. Uuringus raviti algselt lopinaviiri/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 (16%) katkestasid kõrvaltoimete tõttu, 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

360. nädala tulemused: uuring M97-720	
	Lopinaviir/ritonaviir (N=100)
HIV RNA < 400 koopiat/ml	61%
HIV RNA < 50 koopiat /ml	59%
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	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 retroviirusvastast ravi saanud

Uuring M06-802 oli randomiseeritud avatud uuring, milles 599 tuvastatava viiruskoormusega isikul võrreldi käsiloleva viirusvastase ravi jooksul lopinaviiri/ritonaviiri tablettide ohutust, talutavust ja viirusvastast toimet annustatuna üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas. Patsiendid ei olnud varem lopinaviiri/ritonaviiri ravi saanud. Nad randomiseeriti 1:1 suhte alusel saama kas lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 300) või lopinaviiri/ritonaviiri 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+ T-rakkude algtase oli 254 rakku/mm³ (vahemik: 4 kuni 952 rakku/mm³) ja keskmine HIV-1 RNA algtase oli 4,3 log₁₀ koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 6,6 log₁₀ koopiat/ml). Ligikaudu 85%-l patsientidest oli viiruskoormus <100 000 koopiat/ml.

Tabel 4

Uuritavate viroloogiline vastus 48. nädalal uuringus 802			
	Üks kord ööpäevas	Kaks korda ööpäevas	Erinevus [95% CI]
NC= ebaõnnestumine	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%]
Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm ³)	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 patsiendilt, 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 retroviirusvastaste ravimitega ja kellest 56% oli sellist ravi saanud. Ükski patsientidest ei olnud varem saanud ravi mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti kas 230 mg lopinaviiri/57,5 mg ritonaviiri/m²-rühma või 300 mg lopinaviiri/75 mg ritonaviiri/m²-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 ravi skeemi 300 mg lopinaviiri/75 mg ritonaviiri/m² 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 algtase oli 838 rakku/mm³ ja keskmine HIV-1 RNA algtase 4,7 log₁₀ koopiat/ml.

Tabel 5

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

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivne mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring, milles hinnati kombineeritud retroviirusvastase ravi osana kehakaalu järgi arvestatud lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg tablettide kaks korda ööpäevas vs üks kord ööpäevas annustamise farmakokineetilist profiili, efektiivsust ja ohutust viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga lastel (n = 173). Lapsed olid sobivad, kui nad olid nooremad kui 18 aastat, nende kehakaal oli ≥ 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 mg/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 48 järelkontrolli nädala jooksul kinnitatud viiruse hulga suurenemine > 50 koopiat/ml, oli lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas saanud lastel suurem (12%), kui patsientidel, kes said kaks korda ööpäevas (8%, p = 0,19), peamiselt madalama 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 manustatakse HIV-infektsiooniga patsientidele annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas, kujunes püsikontsentratsiooni tingimustes lopinaviiri plasmakontsentratsiooni väärtus 15...20 korda kõrgemaks kui ritonaviiri sama näitaja. Ritonaviiri tase vereplasmas oli vähem kui 7% sellest, mis kujunes ritonaviiri annustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas. Lopinaviiri viirusvastane EC₅₀ on *in vitro* ligikaudu 10 korda madalam kui ritonaviiril. Seetõttu on lopinaviiri/ritonaviiri viirusvastane toime tingitud lopinaviirist.

Imendumine

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

Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide ühekordisel 400/100 mg annuse manustamisel pärast sööki (kõrge rasvasisaldusega, 872 kcal, sellest 56% rasvast), võrrelduna manustamisega tühja kõhuga, ei olnud olulisi erinevusi C_{max} ja AUC_{inf}. Seetõttu võib lopinaviiri/ritonaviiri 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, annustamisskeemi korral 400/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas, jääb lopinaviiri valkudega seonduvuse määra 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-lopinaviiri/ritonaviiri annuse manustamist on ¹⁴C-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% 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 näiv oraalne 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 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 madalaim 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 suukaudse lahuse skeemi 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas ja skeemi 230/57,5 mg/m² kaks korda ööpäevas farmakokineetikat on uuritud 53 lapsel, kelle vanus oli vahemikus 6 kuud kuni 12 aastat. Rühmas, kus raviskeem oli 230/57,5 mg/m² lopinaviiri/ritonaviiri suukaudset lahust kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga (n=12), olid püsitingimustes lopinaviiri AUC 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, C_{max} 8,2 ± 2,9 µg/ml ja C_{min} 3,4 ± 2,1 µg/ml ning rühmas, kus oli raviskeem 300/75 mg/m² lopinaviiri/ritonaviiri suukaudset lahust kaks korda ööpäevas koos nevirapiiniga (n=12), olid lopinaviiri AUC 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, C_{max} 10,0 ± 3,3 µg/ml ja C_{min} 3,6 ± 3,5 µg/ml. Nii annustamisskeemi 230/57,5 mg/m² kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga rühmas, kui ka 300/75 mg/m² kaks korda ööpäevas koos nevirapiiniga rühmas kujunesid lopinaviiri plasmakontsentratsioonid sarnaseks neile, mis esinesid raviskeemi korral 400/100 mg ilma nevirapiiniga.

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 farmakokineetilisse uuringusse kaasati 12 HIV-infektsiooniga rasedat, kellel gestatsioonivanus oli alla 20 nädala ja kes said kombineeritud retroviirusvastast ravi. Uuritavatele manustati algselt lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400 mg/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas kuni gestatsioonivanuseni 30 nädalat. 30. gestatsiooninädalal suurendati annust 500/125 mg-ni (kaks 200/50 mg tabletti ja üks 100/25 mg tablett) kaks korda ööpäevas, millega jätkati, kuni uuritaval oli sünnitusest möödunud 2 nädalat. Lopinaviiri kontsentratsioone 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 lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas osana kombineeritud retroviirusvastasest ravist kogu raseduse ajal, alates viljastumiseelsest perioodist. Uuritavatel koguti vereanalüüside seeriad annustamiseelselt 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 lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg tablette saanud HIV-1 infektsiooniga rasedatel, on esitatud tabelis 6 (vt lõik 4.2).

Tabel 6

Lopinaviiri keskmised (% CV) farmakokineetilised parameetrid tasakaaluseisundis HIV-infektsiooniga rasedatel naistel			
Farmakokineetiline parameeter	2. trimester n = 17*	3. trimester n = 23	Sünnitusjärgselt n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg·h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{annustamiseeline} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* C _{max} : n = 18			
** C _{annustamiseeline} : n = 16			

Neerupuudulikkus

Lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Kuna lopinaviiri neerukliirens praktiliselt puudub, siis ei ole neerupuudulikkuse puhul ravimi totaalse kliirensi langus 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 lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Täheledatai vähest (ligikaudu 30%) lopinaviiri kontsentratsiooni tõusu 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, kilpnäär, 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 kerget neerutorukeste degeneratsiooni. Rottidel ja koertel neerukahjustusi ei esinenud. Türoksiinitaseme langus seerumis põhjustas TSH vabanemise tõusu, 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 kolesteroolitaseme tõus, koertel seda ei täheldatud, samal ajal oli ainult hiirtel tõusnud triglütseriidide tase.

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

Koertel oli elektrokardiogrammil näha väljendunud U-laineid, mis olid seotud PR-intervalli pikenemisega ning bradükardiat. Nende nähtude aluseks arvatakse olevat elektrolüütide tasakaaluhäired.

Nende prekliiniliste andmete kliiniline tähendus ei ole 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/ritonaviiril 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

Sorbitaanlauraat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Naatriumstearüülfumaraat

Polümeerikate:

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool (polüetüleenglükool 400)

Hüdroksüpropüülselluloos (E463)

Talk (E553b)

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)

Makrogool (polüetüleenglükool 3350)

Kollane raudoksiid (E172)

Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

HDPE pudelid ja PVC/PVDC-AI blistrid: 2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valged, suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid (sisaldavad 2 grammi ränigeeliga desikanti), mis on suletud valgete propüleenist korkidega. Ühes pudelis on 120 tabletti.

Saadaval on kaks pakendi suurust:

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

Blisterpakendid

Saadaval on kolm pakendi suurust:

- PVC/PVDC-AI blistrid, karbis on 60 õhukese polümeerikattega tabletti
- PVC/PVDC-AI blistrid, karbis on 120 õhukese polümeerikattega tabletti
- PVC/PVDC-AI blistrid, karbis on 40 õhukese polümeerikattega tabletti. Üks pakend sisaldab 3 karpi (120 tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

931117

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.02.2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.02.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2022