

# SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

## 1. NAZIV LIJEKA

Lopinavir/ritonavir Accord 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira, kao farmakokinetičkog pojačivača.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lopinavir/ritonavir Accord su žute, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dužine oko 19 mm i širine oko 10,2 mm, s utisnutim „H“ s jedne strane i „L3“ s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Lopinavir/ritonavir Accord je indiciran za liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV-1), u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima.

Izbor lijeka Lopinavir/ritonavir Accord za liječenje osoba s HIV-1 infekcijom, koji su prethodno primali inhibitor proteaze, mora se zasnivati na provjeri individualne virusne rezistencije i povijesti liječenja bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Lopinavir/ritonavir Accord smiju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcija.

Lopinavir/ritonavir Accord tablete treba progutati u jednom komadu, bez žvakanja, lomljenja ili usitnjavanja.

#### Doziranje

*Odrasli i adolescenti:* uobičajena preporučena doza Lopinavir/ritonavir Accord tableta je 400/100 mg (dvije tablete od 200/50 mg) koja se daje dva puta dnevno s ili bez hrane. U odraslih bolesnika u kojih se doziranje jednom dnevno smatra nužnim za liječenje bolesnika, Lopinavir/ritonavir Accord tablete se mogu primijeniti u dozi od 800/200 mg (odnosno četiri tablete od 200/50 mg) jednom dnevno s ili bez hrane. Jednodnevni režim doziranja mora biti ograničen na odrasle bolesnike koji imaju vrlo malo mutacija povezanih s inhibitorom proteaze (PI) (t.j. manje od 3 IP mutacije u skladu s rezultatima kliničkog istraživanja, vidjeti dio 5.1 za potpuni opis populacije) te se mora voditi računa o riziku smanjene održivosti supresije virusa (vidjeti dio 5.1) i višim rizikom za dijareju (vidjeti dio 4.8) u usporedbi s preporučenim standardnim režimom davanja lijeka dva puta dnevno. Bolesnicima s otežanim gutanjem na tržištu je dostupna oralna otopina.

*Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 godine i starija):* doza za odrasle Lopinavir/ritonavir Accord tableta (400/100 mg dva puta dnevno) može se dati djeci od 40 kg ili više ili s površinom tijela (PT)\*

većom od 1.4 m<sup>2</sup>. Tablete od 200/50 mg nisu prikladne djecu lakšu od 40 kg i površine tijela od 0,5 do 1,4 m<sup>2</sup>. Na temelju trenutno dostupnih podataka, Lopinavir/ritonavir Accord ne smije se primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

\* Površina tijela može se izračunati sljedećom formulom:

$$PT (m^2) = \sqrt{(\text{Visina (cm)} \times \text{Težina (kg)}) / 3600}$$

*Djeca mlađa od 2 godine:* sigurnost i djelotvornost lijeka Lopinavir/ritonavir Accord u djece mlađe od dvije godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

*Istodobna primjena drugih lijekova: Efavirenz ili nevirapin*

Sljedeća tablica sadrži smjernice za doziranje Lopinavir/ritonavir Accord tableta, korištenih u djece u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom, temeljeno na površini tijela.

<b>Smjernice za pedijatrijsko doziranje s istodobnom primjenom efavirenta ili nevirapina</b>	
Površina tijela (m <sup>2</sup> )	Preporučena doza lopinavira/ritonavira (mg) dva puta na dan.
≥0,5 do < 0,8	200/50 mg
≥0,8 do < 1,2	300/75 mg*
≥1,2 do < 1,4	400/100 mg
≥1,4	500/125 mg*

Lopinavir/ritonavir Accord tablete se ne smiju žvakati, lomiti ili usitnjavati.

\* Ova doza ne može se postići s ovim lijekom jer je neophodna primjena jačine od 100/25 mg. Treba provjeriti dostupnost lopinavira/ritonavira u jačini od 100/25 mg drugog proizvođača.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, uočena je 30% veća izloženost lopinaviru, no ne očekuje se da bi to bilo klinički značajno (vidjeti dio 5.2). Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati tim bolesnicima (vidjeti dio 4.3).

*Oštećenje funkcije bubrega:* s obzirom da je bubrežni klirens lopinavira i ritonavira zanemariv, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega se ne očekuju povišene koncentracije u plazmi. Lopinavir i ritonavir se velikim dijelom vežu za proteine te je malo vjerojatno da će se u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

#### *Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje*

- Nije potrebna prilagodba doze lopinavira/ritonavira tijekom trudnoće i poslijeporođajnog razdoblja.
- Kod trudnica se primjena lopinavira/ritonavira jednom dnevno ne preporučuje zbog nedostatka farmakokinetičkih i kliničkih podataka.

#### Način primjene

Lopinavir/ritonavir Accord tablete se primjenjuju peroralno i moraju se progutati čitave te se ne smiju žvakati, lomiti ili drobiti. Lopinavir/ritonavir Accord tablete se mogu uzeti s ili bez hrane.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška jetrena insuficijencija.

Lopinavir/ritonavir Accord sadrži lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati istodobno s lijekovima čiji je klirens značajno ovisan o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili za život ugrožavajućim događajima. Ti lijekovi uključuju:

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine	Objašnjenje
<b>Povišenje razina istodobno uzimanih lijekova</b>		
Alfa1-adrenoreceptor antagonisti	Alfuzosin	Povišena koncentracija alfuzosina u plazmi koja može dovesti do teške primjena s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Antianginici	Ranolazin	Povišena koncentracija ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, dronedaron	Povišena koncentracija amiodarona i u plazmi. Time je povišen rizik od aritmija ostalih ozbiljnih nuspojava. (vidjeti dio
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povišena koncentracija fusidatne kiseline u plazmi. Istodobna primjena s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod infekcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povišena koncentracija neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povišena koncentracija venetoklaksa u plazmi. Povišen rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za giht	Kolhicin	Povišena koncentracija kolhicina u plazmi. Moguće ozbiljne i/ili po život opasne bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povišena koncentracija astemizola i terfenadina u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio 4.5).
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povišena koncentracija lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili <u>po život opasnih reakcija</u> (vidjeti dio 4.5).
	Pimozid	Povišena koncentracija pimozida u plazmi.

		je povišen rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i ostalih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u može dovesti do kome. Istodobna primjena kvetiapinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Ergot alkaloidi	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povišena koncentracija derivata ergota u koja vodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za gastrointestinalnu pokretljivost	Cisaprid	Povišena koncentracija cisapruda u plazmi. je povišen rizik od ozbiljnih aritmija ovom tvari (vidjeti dio 4.5).
Direktno djelujući antivirotici za liječenje virusa hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir u kombinaciji s dasabuvikom ili bez njega	Povišena koncentracija paritaprevira u plazmi; time je povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za modifikaciju lipida Inhibitori HMG Co-A reductaze	Lovastatin, simvastatin	Povišena koncentracija lovastatina i simvastatina u plazmi; time je povišen rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog prijenos triglicerida (MTTP)	Lomitapid	Povišena koncentracija lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi dio 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran kada se koristi samo za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povišena koncentracija sildenafilu u plazmi. Time je povećana mogućnost pojave štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za istodobnu primjenu sildenafilu kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Oralni midazolam, triazolam	Povišena koncentracija oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time je povišen rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije uzrokovane ovim tvarima. Za oprez pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5.
<b>Smanjenje razina lijeka lopinavir/ritonavir</b>		

Biljni lijekovi	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ( <i>Hypericum perforatum</i> ) zbog rizika od smanjenja koncentracije lopinavira i ritonavira u plazmi, a time i slabljenja njihovih kliničkih učinaka (vidjeti dio 4.5).
-----------------	---------------	---

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Bolesnici s pratećim bolestima

*Oštećenje jetre:* sigurnost i djelotvornost lijeka Lopinavir/ritonavir Accord u bolesnika sa znatnim podležećim poremećajima funkcije jetre nisu ustanovljene. Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindiciran u bolesnika s vrlo teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, koji primaju kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su povećanom riziku od teških i za život opasnih nuspojava. U

slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, valja pogledati odgovarajuće upute o uporabi tih lijekova.

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključivši kronični hepatitis, učestaliji su poremećaji funkcije jetre za vrijeme kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima, te bolesnike se mora pratiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Jave li se u tih bolesnika znaci pogoršanja bolesti jetre, valja razmotriti prekid ili ukidanje terapije.

Povišene transaminaze s ili bez povišenih razina bilirubina su zabilježene kod pojedinaca zaraženih samo HIV-om 1 i kod onih liječenih profilaktički nakon izloženosti već od 7. dana nakon započinjanja lopinavira/ritonavira zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. U nekim slučajevima disfunkcija jetre je bila ozbiljna.

Odgovarajuće laboratorijsko testiranje treba biti provedeno prije započinjanja liječenja lopinavirom/ritonavirirom te je tijekom liječenja potrebno pomno praćenje.

*Oštećenje bubrega:* budući da je izlučivanje lopinavira i ritonavira kroz bubrege zanemarivo, u bolesnika s oštećenjem bubrega ne očekuje se povišenje koncentracije lijeka u plazmi. Budući da se lopinavir i ritonavir značajno vezuju na proteine, malo je vjerojatno da bi se znatnije mogli ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

*Hemofilija:* u bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeno je pojačano krvarenje, uključujući spontano stvaranje kožnih hematoma i hemartroze. Neki bolesnici su dodatno primali faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno započeto ako je došlo do prekida. Posumnjalo se na uzročno-posljedičnu vezu, premda mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Stoga se bolesnike s hemofilijom mora obavijestiti da postoji povećani rizik od krvarenja.

##### Pankreatitis

Kod bolesnika liječenih lijekom Lopinavir/ritonavir Accord, uključujući i one koji su oboljeli od hipertrigliceridemije, zabilježena je pojava pankreatitisa. U većini slučajeva ti su bolesnici već bolovali od pankreatitisa i/ili su istodobno primali druge lijekove koji mogu prouzročiti pankreatitis. Izrazito povišena razina triglicerida čimbenik je rizika od pankreatitisa. U bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću može se povećati rizik od povišene razine triglicerida i od pankreatitisa.

Mogućnost pankreatitisa mora se uzeti u obzir ako se pojave klinički simptomi (mučnina, povraćanje ili bolovi u trbuhu), odnosno zapaze promjene laboratorijskih pretraga (npr. povišenje serumskih razina lipaze ili amilaze). Bolesnike s takvim znakovima i simptomima mora se pregledati, a liječenje lijekom Lopinavir/ritonavir Accord obustaviti ako se potvrdi dijagnoza pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

#### Sindrom imunološke upalne rekonstitucije

U bolesnika zaraženih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane terapije antivirusnim lijekovima (CART, *engl. combination antiretroviral therapy*), može nastupiti upalna reakcija na asimptomatski ili rezidualni oportunistički patogen i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. U tipičnom su slučaju takve reakcije uočene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni su primjeri retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i upala pluća prouzročena s *Pneumocystis jiroveci*. Mora se evaluirati svaki simptom upale i po potrebi uvesti terapiju.

Prijavljena je pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) u slučajevima imunološke rekonstitucije. Međutim, zabilježeno vrijeme do pojave je vrlo varijabilno i može se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

#### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija ove bolesti multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, korištenje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase) zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika koji imaju uznapredovalu HIV bolest i/ili su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (CART) kroz duži vremenski period. Bolesnike se mora savjetovati da potraže liječnički savjet ukoliko osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće u kretanju.

#### Produljenje PR intervala

Pokazalo se da lopinavir/ritonavir uzrokuje umjerenu asimptomatsku prolongaciju PR intervala u nekih zdravih odraslih osoba. U bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježeni su rijetki slučajevi AV bloka drugog i trećeg stupnja u bolesnika s podležećom strukturalnom bolesti srca i prethodno prisutnim poremećajem sustava provođenja impulsa u srcu ili slučajevi bolesnika koji su uzimali lijekove za koje je poznato da izazivaju prolongaciju PR intervala (poput verapamila ili atazanavira). Lopinavir/ritonavir Accord se mora primjenjivati oprezno u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

#### Interakcije s lijekovima

Lopinavir/ritonavir Accord sadrži lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Lopinavir/ritonavir Accord će vjerojatno povisiti plazmatske koncentracije lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A. Zbog povišenih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova može se pojačati ili produžiti njihov terapijski učinak te pojačati nuspojave i produžiti njihovo trajanje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povisiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga se mora izbjegavati kombinacija bedakilina i lopinavira/ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s lopinavirom/ritonavirom potreban je

oprezbedakilin. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te Sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (poput lopinavira/ritonavira) može povisiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lopinavira/ritonavira smatra nužnom, preporučuje se vrlo učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i Sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i fatalne interakcije lijekova. Istodobna primjena s kolhicinom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kombinacija lijeka Lopinavir/ritonavir Accord sa:

- tadalafilom, indiciranim za liječenje plućne arterijske hipertenzije, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- riocigvatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- vorapaksarom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- fusidatnom kiselinom kod osteoartikularne infekcije se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- salmeterolom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- rivaroksabanom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se utvrdi da je primjena atorvastatina stvarno nužna, mora se primijeniti najniža moguća doza uz pažljivo nadziranje primjene. Oprez je također nužan te se mora razmotriti smanjenje doze ako se Lopinavir/ritonavir Accord daje istodobno s rosuvastatinom. Ako je indicirano davanje inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

*PDE5 inhibitori:* Posebna pažnja mora se posvetiti prilikom prepisivanja sildenafilila ili tadalafila za liječenje erektilne disfunkcije kod bolesnika koji uzimaju lijek Lopinavir/ritonavir Accord. Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s ovim lijekovima može znatno povećati njihove koncentracije u krvi i rezultirati pratećim štetnim događajima kao što su hipotenzija, sinkopa, promjene vida i produžena erekcija (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena avanafila ili vardenafila s lopinavirom/ritonavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena sildenafilila propisanog zbog liječenja plućne arterijske hipertenzije zajedno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord je također kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nužan je osobit oprez kada se propisuje lijek Lopinavir/ritonavir Accord i lijekovi za koje se zna da produžuju QT-interval kao što su: klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Štoviše, lijek Lopinavir/ritonavir Accord mogu povisiti koncentracije tih istodobno primijenjenih lijekova, zbog čega se može povećati i učestalost srčanih nuspojava povezanih s tim lijekovima. Prijavljena je pojava srčanih nuspojava pri davanju lijeka Lopinavir/ritonavir Accord u pretkliničkim ispitivanjima; stoga se moguće srčane nuspojave lijeka Lopinavir/ritonavir Accord zasad ne mogu isključiti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Ne preporučuje se istovremeno davanje lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s rifampicinom. Rifampicin u kombinaciji s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord može značajno sniziti koncentracije lopinavira i tako znatno smanjiti njegov terapijski učinak. Zadovoljavajuće razine lopinavira/ritonavira mogu se postići uzimanjem većih doza lijeka Lopinavir/ritonavir Accord, no to je povezano s povećanim rizikom jetrene i gastrointestinalne toksičnosti. Zbog toga se istodobna terapija lopinavira/ritonavira i rifampicina mora izbjegavati ukoliko nije neophodna (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i flutikazona ni drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su budezonid i triamcinolon, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući pojavu Cushingov sindrom i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

## Ostalo

Lopinavir/ritonavir Accord nije lijek za infekciju HIV-om ili AIDS. Osobe koje uzimaju lijek Lopinavir/ritonavir Accord svejedno mogu razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću i AIDS-om.

## Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lopinavir/ritonavir Accord sadrži lopinavir i ritonavir koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A *in vitro*. Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i lijekova koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A može izazvati povišenje koncentracija drugog lijeka u plazmi te tako pojačati ili produžiti njihovo djelovanje i nuspojave. Lopinavir/ritonavir Accord pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ni CYP1A2 (vidjeti dio 4.3).

Utvrđeno je da lopinavir/ritonavir *in vivo* inducira vlastiti metabolizam i povećava biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (uključujući CYP2C9 i CYP2C19) i putem glukuronidacije. To može dovesti do sniženih koncentracija u plazmi i mogućeg smanjenja učinkovitosti lijekova koji se uzimaju istodobno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord.

Lijekovi koji su kontraindicirani zbog očekivanog stupnja interakcije i mogućnosti izazivanja ozbiljnih nuspojava, navedeni su u dijelu 4.3.

Sve studije interakcija, ukoliko nije drugačije naznačeno, provedene su koristeći Lopinavir/ritonavir Accord tablete koje pružaju za oko 20% manju izloženost lopinaviru u usporedbi s 200/50 mg tabletama.

Poznate i teoretski moguće interakcije s odabranim antiretroviroticima i lijekovima koji nisu antiretrovirolici navedene su u tablici niže. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

### *Tablica interakcija*

U tablici su navedene interakcije između lopinavira / ritonavira i istodobno primijenjenih lijekova (povišenje je označeno strelicom „↑“, sniženje strelicom „↓“, bez promjene strelicom „↔“, doziranje jedanput na dan oznakom „QD“, dvaput na dan oznakom „BID“, a triput na dan oznakom „TID“).

Ako nije navedeno drugačije, u ispitivanjima čiji su rezultati potanko prikazani u nastavku, davala se preporučena doza lopinavira/ritonavira (tj. 400/100 mg dvaput na dan).

<b>Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području</b>	<b>Učinci na razine lijeka</b> <b>Geometrijska sredina promjene (%) u AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mehanizam interakcija</b>	<b>Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord</b>
<b><i>Antiretrovirolici</i></b>		
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI; engl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.



Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: koncentracije mogu biti smanjene zbog pojačane glukuronidacije izazvane lopinavirom/ritonavirovom.	Klinički značaj smanjenih koncentracija abakavira i zidovudina nije poznat.
Tenofovirdizoproksilfu marat (DF), 300 mg QD (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze. Veće koncentracije tenofovira mogu pojačati štetne događaje vezane uz tenofovir, uključujući poremećaje bubrega.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI; engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Kada se daje istodobno s efavirenzom, dozu lijeka Lopinavir/ritonavir Accord u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan. U kombinaciji s efavirenzom Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati jednom dnevno.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (U odnosu na 400/100 mg BID primijenjen sam)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Kada se daje istodobno s nevirapinom, dozu lijeka Lopinavir/ritonavir Accord u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan. U kombinaciji s nevirapinom Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati jednom dnevno.
Etravirin  (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir :  AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Rilpivirin  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔ (inhibicija CYP3A enzima)	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s rilpivirinom uzrokuje povišenje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali nije potrebno prilagođavanje doze.

<i>HIV CCR5 antagonisti</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom.	Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan prilikom istodobne primjene s lijekom Lopinavir/ ritonavir 400/100 mg dvaput na dan.
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Istodobna primjena s drugim inhibitorima HIV proteaza (PI; engl. protease inhibitor)</i>		
Prema postojećim smjernicama za liječenje, dvojno liječenje inhibitorima proteaza općenito se ne preporučuje.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ili  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Koncentracije amprenavira značajno su smanjene.	Istodobna primjena većih doza fosamprenavira (1400 mg BID) i lopinavira/ritonavira (533/133 mg BID) kod bolesnika koji su već primali inhibitore proteaza, rezultirala je povećanjem učestalosti gastrointestinalnih štetnih događaja i povišenjem vrijednosti triglicerida dok se virološka djelotvornost pritom nije povećala, u usporedbi sa standardnim dozama fosamprenavira/ritonavira. Istodobna primjena tih lijekova se ne preporučuje. U kombinaciji s amprenavirom Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati jednom dnevno.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 puta C <sub>max</sub> : ↓ (u odnosu na indinavir 800 mg TID sam) Lopinavir: ↔ (u odnosu na prethodne usporedbe)	Odgovarajuće doze, s obzirom na djelotvornost i sigurnost, za tu kombinaciju nisu utvrđene.
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Istodobna primjena ovih dvaju lijekova se ne preporučuje.
<i>Lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog soka</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazole: ↔  Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Ranitidin (150 mg jednokratna doza)	Ranitidine: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptor antagonisti</i>		

Alfuzosin	Alfuzosin: Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom, očekuje se povećanje koncentracije alfuzosina.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir /ritonavir Accord i alfuzosina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povećanja toksičnosti povezane s alfuzosinom, uključujući hipotenziju.
<i>Analgetici</i>		
Fentanil	Fentanil: Povećan rizik od nuspojava (depresija disanja, sedacija) uslijed viših koncentracija u plazmi, nastalih zbog inhibicije CYP3A4 lopinavir/ritonavirovom.	Pri istodobnoj primjeni fentanila i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord preporučuje se pažljivo praćenje nuspojava (osobito depresija disanja, ali i sedacija)
<i>Antianginici</i>		
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom, očekuje se povećanje koncentracija ranolazina.	Istodobna primjena lopinavira/ritonavira i ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicije CYP3A4 izazvane lopinavirom/ritonavirovom.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir /ritonavir i amiodarona ili dronedarona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povišenog rizika od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava.
Digoksin	Digoksin: Koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog inhibicije P-glikoproteina izazvane lopinavirom/ritonavirovom. Povećana razina digoksina može se s vremenom smanjiti kako se razvija indukcija Pgp-a.	Pri istodobnoj primjeni lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i digoksina nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracije digoksina, ukoliko je ono moguće. Osobito je nužan oprez pri propisivanju lijeka Lopinavir/ritonavir Accord bolesnicima koji već uzimaju digoksin jer se očekuje da se značajno povećati razine digoksina zbog akutnog inhibicijskog učinka ritonavira na Pgp. Pri uvođenju digoksina bolesnicima koji već uzimaju lijek Lopinavi/ritonavir Accord, koncentracije digoksina vjerojatno će porasti manje nego što se očekuje.
Bepriidil, sistemski lidokain i kinidin	Bepriidil, sistemski lidokain i kinidin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavirovom koncentracije mogu biti povećane.	Nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje lijekova, ukoliko je ono moguće.
<i>Antibiotici</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: Očekuje se umjereno povećanje AUC zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjenje doze klaritromicina mora se razmotriti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili

		bubrega nužan je oprez pri istodobnoj primjeni klaritormicina i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord .
<i>Antitumorski lijekovi i inhibitori kinaze</i>		
Abemaciclib	Koncentracija u serumu može biti povećana zbog inhibicije CYP3A ritonavirovom.	Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu abemacicliba i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord. Ako se procijeni da je istovremena primjena neizbježna, preporuke za prilagodbu doze potražite u Sažetku opisa svojstava lijeka za abemaciclib. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.
Apalutamid	Apatulamid je umjereni do snažni induktor CYP3A4 i može dovesti do smanjenja izloženosti lopinaviru/ritonaviru.  Serumske koncentracije apalutamida mogu biti povišene zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom.	Smanjena izloženost lijeku Lopinavir/ritonavir Accord može dovesti do potencijalnog virološkog odgovora.  Osim toga, istovremena primjena apalutamida i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord može dovesti do ozbiljnih nuspojava, uključujući napadaje, zbog viših razina apalutamida. Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s apalutamidom.
Afatinib (Ritonavir 200 mg dvaput na dan)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Opseg povećanja ovisi o vremenu primjene ritonavira  Zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i> , BCRP/ABCG2) i akutne inhibicije P-gp-a lopinavirom/ritonavirovom.	Potrebno je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib za preporuke za prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.
Ceritinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Potrebno je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke za prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.
Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, vinkristin, vinblastin	Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin: Rizik povećanja štetnih događaja zbog povišenih	Potrebno je pažljivo praćenje podnošljivosti tih protutumorskih lijekova.

	koncentracija u plazmi zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom .	
Enkorafenib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Istovremena primjena enkorafeniba s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord može povećati izloženost enkorafenibu, što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih nuspojava kao što je produženje QT intervala. Treba izbjegavati istovremenu primjenu ankorafeniba s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord. Ako se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Lopinavir/ritonavir Accord se mora koristiti, bolesnika treba pažljivo pratiti u pogledu sigurnosti.
Fostamatinib	Povećanje izloženosti metabolitu fostamatiniba R406.	Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.
Ibrutinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena ibrutiniba i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord može povećati izloženost ibrutinibu što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Lopinavir/ritonavir Accord se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pažljivo pratiti bolesnika radi toksičnosti.
Neratinib	Koncentracija u serumu može biti povećana zbog inhibicije CYP3A ritonavirom.	Istovremena primjena neratiniba s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord kontraindicirana je zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih potencijalnih reakcija uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).
Venetoklaks	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A, što može povećati rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i Sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).

		U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i koji primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova povezanih s toksičnošću venetoklaksa.
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavinom moguć je utjecaj na koncentracije varfarina zbog indukcije CYP2C9.	Preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
Rivaroksaban  (Ritonavir 600 mg dvaput na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Zbog inhibicije CYP3A i Pgp-a lopinavirom/ritonavinom.	Istodobna primjena rivaroksabana i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord može povećati izloženost rivaroksabanu što može povećati rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primjena rivaroksabana kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekom Lopinavir/ritonavir Accord (vidjeti dio 4.4).
Vorapaksar	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i Sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).
<i>Antikonvulzivi</i>		
Fenitoin	Fenitoin: Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže umjereno su se smanjile zbog inducijskog učinka lijeka Lopinavir/ritonavir Accord na CYP2C9 i CYP2C19.  Lopinavir: Koncentracije su smanjene zbog inducijskog učinka fenitoina na CYP3A.	Pri istodobnoj primjeni fenitoina i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord nužan je oprez. Razine fenitoina moraju se pratiti pri njegovoj istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord. Pri istodobnoj primjeni s fenitoinom treba razmotriti povećanje doze lijeka Lopinavir/ritonavir Accord. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi. U kombinaciji s fenitoinom lijek Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati jednom dnevno.
Karbamazepin i Fenobarbital	Karbamazepin: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Pri primjeni karbamazepina ili fenobarbitala istodobno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord nužan je oprez. Koncentracije karbamazepina i

	<p>Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog indukcijskog učinka karbamazepina i fenobarbitala na CYP3A.</p>	<p>fenobarbitala moraju se pratiti pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord. Pri istodobnoj primjeni s karbamazepinom ili fenobarbitalom treba razmotriti povećanje doze lijeka Lopinavir/ritonavir Accord. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi. U kombinaciji s karbamazepinom i fenobarbitalom lijek Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati jednom dnevno.</p>
Lamotrigin i Valproat	<p>Lamotrigi: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Bolesnike treba pomno pratiti zbog smanjenja učinka VPA kada se istodobno primjenjuju Lopinavir/ritonavir Accord i valproična kiselina ili valproat.</p> <p><u>Bolesnici koji počinju ili prestaju uzimati lijek Lopinavir/ritonavir Accord dok istodobno uzimaju dozu održavanja lamotrigina:</u> Dozu lamotrigina će možda trebati povećati ako se dodaje Lopinavir/ritonavir Accord, ili smanjiti ako se Lopinavir/ritonavir Accord prestaje uzimati; stoga treba provesti praćenje lamotrigina u plazmi, pogotovo prije i tijekom 2 tjedna nakon započinjanja ili prestanka uzimanja lijeka Lopinavir/ritonavir Accord, kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina.</p> <p><u>Bolesnici koji trenutno uzimaju lijek Lopinavir/ritonavir Accord i započinju uzimanje lamotrigina:</u> Nije potrebna prilagodba u vidu preporučenog povećanja doze lamotrigina.</p>
<i>Antidepresivi i anksiolitici</i>		
<p>Trazodon jednokratna doza</p> <p>(Ritonavir, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4 puta</p> <p>Pri istodobnoj primjeni trazodona i ritonavira zamijećene su sljedeće nuspojave: mučnina, omaglica, hipotenzija i sinkopa.</p>	<p>Nije poznato uzrokuje li kombinacija lijeka Lopinavir/ritonavir Accord sličan porast izloženosti trazodonu. Ta kombinacija se mora primjenjivati s oprezom i razmotriti primjenu manje doze trazodona.</p>
<i>Antimikotici</i>		
<p>Ketokonazol i itrakonazol</p>	<p>Ketokonazol, itrakonazol: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka</p>	<p>Ne preporučuju se velike doze ketokonazola ni itrakonazola (&gt; 200 mg/dan).</p>

	lopinavira/ritonavira na CYP3A.	
Vorikonazol	Vorikonazol: Njegove koncentracije mogu biti smanjene.	Mora se izbjegavati istodobna primjena vorikonazola i ritonavira u niskoj dozi (100 mg BID) kakvu sadrži lijek Lopinavir/Ritonavir Accord, osim ako ocjena omjera koristi/rizika za bolesnika ne opravdava primjenu vorikonazola.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin u jednokratnoj dozi  (Ritonavir 200 mg dvaput dnevno)	Kolhicin: AUC: ↑ 3 puta C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 puta Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp i/ili CYP3A4.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i kolhicina je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre jer može doći do povećanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija povezanih s kolhicinom poput neuromuskularne toksičnosti (uključujući rabdomiolizu) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ukoliko je potrebno liječenje lijekom Lopinavir/ritonavir Accord kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.
<i>Antihistaminici</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s astemizolom i terfenadinom je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiinfektivi</i>		
Fusidatna kiselina	Fusidatna kiselina: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških indikacija zbog povećanog rizika od štetnih događaja povezanih s fusidatnom kiselinom, osobito rabdomiolize (vidjeti dio 4.3). Kada se koristi za osteoartikularne infekcije pri čemu je istodobna primjena neizbježna, snažno je preporučeno pomno kliničko praćenje štetnih događaja povezanih s mišićnim sustavom (vidjeti dio 4.4).
<i>Antimikobakterici</i>		



<p>Bedakilin (pojedinačna doza)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, višestruke doze)</p>	<p>Bedakilin: AUC: ↑ 22 % C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Mogući je izraženiji učinak na izloženost bedakilinu u plazmi tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavirovom.</p> <p>Moguća je inhibicija CYP3A4 zbog učinka lopinavira/ritonavira.</p>	<p>Zbog povećanog rizika od štetnog događaja povezanog s bedakilinom, kombinacija bedakilina i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord se mora izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, bedakilin se istodobno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord mora primjenjivati s oprezom. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te Sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC:↑22 %</p> <p>DM-6705 (aktivni metabolit delamanida): AUC:↑30 %</p> <p>Mogući je izraženiji učinak na izloženost DM-6705 tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavirovom.</p>	<p>Zbog rizika od produljenja QTc intervala povezanog s DM-6705, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord smatra nužnom, preporučuje se učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i Sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid)</p>

Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (matični lijek i djelatni 25-O-dezacetilni metabolit): AUC: ↑ 5,7 puta C <sub>max</sub> : ↑ 3,5 puta	Kada se daje zajedno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Accord preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (npr. ponedjeljak-srijeda-petak). Upozorava se na pojačano praćenje nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis zbog povećane izloženosti rifabutinu. Daljnje smanjenje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane se preporučuje kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput na tjedan ne može omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu što može voditi do rezistencije na rifampicin i neuspjeha terapije. Prilagodba doze lijeka Lopinavir/ritonavir Accord nije potrebna.
Rifampicin	Lopinavir: Moguće su jako smanjene koncentracije lopinavira zbog indukcijskog učinka rifampicina na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s rifampicinom se ne preporučuje jer smanjenje koncentracije lopinavira može značajno smanjiti terapijski učinak lopinavira. Prilagođavanjem doze lijeka Lopinavir/ritonavir Accord na 400 mg/400 mg (tj. Lopinavir/ritonavir Accord 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvaput na dan kompenziran je indukcijski učinak rifampicina na CYP 3A4. No takvo prilagođavanje doze može biti povezano s porastom razina ALT/AST i s porastom gastrointestinalnih poremećaja. Stoga se istodobna primjena tih lijekova mora izbjegavati, osim ako se ona ne ocijeni doista nužnom. Ocijeni li se da je ta kombinacija neizbježna, povećana se doza lijeka Lopinavir/ritonavir Accord od 400 mg/400 mg dvaput na dan smije davati istodobno s rifampicinom uz pažljiv nadzor neškodljivosti i terapijskog djelovanja lijeka tijekom liječenja. Doza lijeka Lopinavir/ritonavir Accord smije se povećavati tek nakon uvođenja rifampicina (vidjeti dio 4.4).
<i>Antipsihotici</i>		

Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona.	Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom, očekuje se povećanje koncentracija pimozida.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i pimozida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih hematoloških abnormalnosti ili drugih ozbiljnih nuspojava tog lijeka (vidjeti dio 4.3).
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavikom mogu se očekivati povećane koncentracije kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapienom.
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Oralni midazolam: AUC: ↑ 13 puta Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Lopinavir/ritonavir Accord se ne smije davati istodobno s oralnim midazolamom (vidjeti dio 4.3), a pri istodobnoj primjeni s parenteralnim midazolamom nužan je oprez. Ako se Lopinavir/ritonavir Accord daje istodobno s parenteralnim midazolamom, to se mora činiti u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) ili u sličnim uvjetima, u kojima je osigurano pomno kliničko praćenje i primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Mora se razmotriti prilagođavanje doze midazolama, osobito ako se daje više od jedne doze midazolama.
<i>Agonisti Beta<sub>2</sub>-adrenoreceptora (dugodjelujući)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Očekuje se povećanje koncentracija zbog inhibicijskog učinka lijeka Lopinavir/ritonavir Accord na CYP3A.	Kombinacija može rezultirati u povećanom riziku od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući QT prolongaciju, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Stoga nije preporučena istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i salmeterola (vidjeti dio 4.4).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Felodipin, nifedipin i nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Pri primjeni ovih lijekova istodobno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord preporučuje se kliničko praćenje liječenja i nuspojava.
<i>Kortikosteroidi</i>		

Deksametazon	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog indukcijskog učinka deksametazona na CYP3A.	Kada se ti lijekovi daju istodobno s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord preporučuje se kliničko praćenje protuvirusne djelotvornosti.
Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon)	Flutikazon propionat, 50 µg kroz nos 4 puta dnevno: Plazmatske koncentracije ↑ Razine kortizola ↓ 86%	Jači se učinci mogu se očekivati kada se flutikonazol propionat inhalira. Učinci sistemskih kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju adrenalne funkcije, prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalno primijenjen flutikazon propionat; ti su učinci mogući i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. pri primjeni budesonida i triamcinolona. Slijedom toga, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i tih glukokortikoida, osim ako očekivana korist od liječenja ne nadmašuje rizik od učinaka sistemskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Mora se razmotriti smanjenje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Štoviše, u slučaju obustave glukokortikoida možda će dozu trebati progresivno smanjivati tijekom dužeg vremenskog razdoblja.
<i>Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 puta Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Primjena avanafila s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	<u>Za liječenje plućne arterijske hipertenzije:</u> Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i sildenafil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i tadalafila nije preporučena.  <u>Za erektilnu disfunkciju:</u> Pri propisivanju sildenafil ili tadalafila bolesnicima koji primaju lijek Lopinavir/ritonavir Accord nužni su poseban oprez i pozornije praćenje štetnih događaja koji uključuju hipotenziju, sinkopu, promjene vida i produženu erekciju (vidjeti dio 4.4). Pri istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord, doze sildenafil ne smiju biti veće od 25 mg u 48 sati, a doze tadalafila ne smiju biti veće od 10 mg svaka 72 sata.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4	
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena vardenafila i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i ergot alkaloida je kontraindicirana jer može dovesti do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i cisaprida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom (vidjeti dio 4.3).
<i>Direktno djelujući antivirolici za HCV</i>		

<p>Elbasavir/grazoprevir (50/200 mg QD)</p>	<p>Elbasavir: AUC: ↑ 2,71 puta C<sub>max</sub>: ↑ 1,87 puta C<sub>24</sub>: ↑ 3,58 puta</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 puta C<sub>max</sub>: ↑ 6,31 puta C<sub>24</sub>: ↑ 20,70 puta (kombinacija mehanizama, uključujući inhibiciju CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Istodobna primjena elbasavira/grazoprevira i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Glekaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Koncentracija u serumu može biti povećana zbog inhibicije P-glikoproteina, BCRP-a i OATP1B lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Istovremena primjena glekaprevira/pibrentastvira i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord ne preporučuje se zbog povišenog rizika od povećanja ALT-a povezanog s povećanom izloženošću glekapreviru.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 puta C<sub>max</sub>: ↑ 2,04 puta C<sub>najniži</sub>: ↑ 2,36 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika) Dasabuvir ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>Istodobna primjena je kontraindicirana.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD primjenivao se s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavikom u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega. Učinak na direktno djelujuće antivirusne lijekove i lopinavir bio je sličan onom opaženom kod primjene lopinavira/ritonavira 400/100 mg BID (vidjeti dio 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir /Ritonavir (25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 puta C<sub>max</sub>: ↑ 4,76 puta C<sub>najniži</sub>: ↑ 12,33 puta</p> <p>(inhibicija CYP3A/efluksnih prijenosnika)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir</p>	<p>Koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira u serumu mogu biti povećane zbog inhibicije P-glikoproteina, BCRP-a i OATP1B1/3 lopinavirom/ritonavikom. Međutim, samo povećanje izloženosti voksilapreviru smatra se klinički značajnim.</p>	<p>Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira.</p>

<i>Inhibitori HCV proteaze</i>		
Simeprevir 200 mg dnevno (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 puta C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 puta C <sub>min</sub> : ↑ 14,4 puta	Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i simeprevira.
<i>Biljni pripravci</i>		
Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog indukcijskog učinka gospine trave na CYP3A.	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se kombinirati s lopinavirom ni ritonaviro. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba ju prestati uzimati i ako je moguće provjeriti razinu virusa. Pri obustavi gospine trave mogu se povisiti razine lopinavira i ritonavira. Možda će trebati prilagoditi dozu lijeka Lopinavir/ritonavir Accord . Inducirajući učinak traje najmanje dva tjedna nakon obustave liječenja gospinom travom (vidjeti dio 4.3). Stoga primjenu lijeka Lopinavir/ritonavir Accord, da bi bila sigurna, treba početi dva tjedna nakon obustave gospine trave.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) i takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Preporučuju se češće kontrole terapijskih koncentracija, sve dok se koncentracije tih pripravaka u plazmi ne stabiliziraju.
<i>Lijekovi za snižavanje lipida</i>		
Lovastatin i simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Značajno povećane koncentracije u plazmi zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Budući da povećane koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA mogu prouzročiti miopatiju, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s lijekom Lopinavir/ritonavir Accord je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi za modifikaciju lipida</i>		
Lomitapid	Inhibitori CYP4A4 mogu povećati izloženost lomitapidu, a snažni inhibitori povećavaju izloženost za oko 27 puta. Budući da lopinavir/ritonavir inhibira CYP3A, očekuje se da će doći do povećanja koncentracija lomitapida.	Istovremena primjena lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i lomitapida je kontraindicirana (pogledajte informacije o propisivanju lomitapida) (vidjeti dio 4.3).

Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 puta C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se primjena atorvastatina ocijeni doista nužnom, treba ga davati u najmanjoj mogućoj dozi i uz pažljivo praćenje sigurnosti primjene (vidjeti dio 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 puta C <sub>max</sub> : ↑ 5 puta Iako se rosuvastatin slabo metabolizira putem CYP3A4, uočene je povećanje njegovih koncentracija u plazmi. Mehanizam te interakcije mogla bi objasniti inhibicija transportnih proteina.	Kada se Lopinavir/ritonavir Accord daje istodobno s rosuvastatinom nužan je oprez i mora se razmotriti smanjenje doza (vidjeti dio 4.4).
Fluvastatin i pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ne očekuje se klinički značajna interakcija. Pravastatin se ne metabolizira putem CYP450. Fluvastatin se djelomice metabolizira putem CYP2C9.	Ako je indicirana primjena inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se fluvastatin i pravastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Metadon	Metadon: ↓	Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija metadona.
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	U slučaju istodobne primjene lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (bez obzira na formulaciju kontraceptiva, npr. je li primjena peroralni ili u flasteru), moraju se koristiti dodatne metode kontracepcije.
<i>Pripravci za odvikavanje od pušenja</i>		
Bupropion	Bupropion i njegov aktivni metabolit hidroksibupropion: AUC i C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Taj bi učinak mogao biti posljedica indukcije metabolizma bupropiona.	Ako se istodobna primjena lopinavira/ritonavira s bupropionom ocijeni neizbježnom, lijekove treba davati uz pomno kliničko praćenje djelotvornosti bupropiona, pazeći da se unatoč opaženoj indukciji ne prekorače preporučene doze.
<i>Nadomjesna terapija tireoidnog hormona</i>		



Levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina.	U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja lopinavirom/ritonavirovom.
<i>Vazodilatatori</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Mogu se smanjiti plazmatske koncentracije lopinavira/ritonavira zbog indukcije CYP3A4 bosentanom.  Bosentan: AUC: ↑ 5 puta C <sub>max</sub> : ↑ 6 puta Početno, bosentan C <sub>min</sub> : ↑ za otprilike 48 puta Zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirovom.	Oprez je nužan kada se lijek Lopinavir/ritonavir Accord primjenjuju s bosentanom. Pri istodobnoj primjeni lijeka Lopinavir/ritonavir Accord s bosentanom, mora se pratiti djelotvornost liječenja HIV-a te pomno pratiti bolesnike zbog toksičnosti bosentana, osobito tijekom prvog tjedna istodobne primjene.
Riocigvat	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Istodobna primjena riocigvata i lijeka Lopinavir/ritonavir Accord ne preporučuje se (vidjeti dio 4.4 i Sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).
<i>Ostali lijekovi</i>		
Na temelju saznanja o metaboličkim profilima, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijeka Lopinavir/ritonavir Accord i dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ili flukonazola.		

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Kao opće pravilo, kada se odluči za uporabu antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije kod trudnih žena i posljedično smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju se uzeti u obzir podaci dobiveni kod životinja kao i klinička iskustva kod trudnica kako bi se utvrdila sigurnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir je ispitivan u više od 3000 žena tijekom trudnoće, uključujući više od njih 1000 tijekom prvog tromjesečja.

U praćenju nakon stavljanja lijeka u promet kroz Registar trudnoća izloženih antiretroviralnim lijekovima „Antiretroviral Pregnancy Registry” utemeljen u siječnju 1989. nije zabilježen povećan rizik od kongenitalnih oštećenja kod više od 1000 žena koje su bile izložene lopinaviru/ritonavirutijekom prvog tromjesečja. Prevalencija kongenitalnih oštećenja nakon izloženosti lopinaviru u bilo kojem tromjesečju je usporediva prevalenciji zabilježenoj kod opće populacije.

Nije zabilježen uzorak kongenitalnih oštećenja koji bi upućivao na zajedničku etiologiju. Ispitivanja u životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na osnovu spomenutih podataka, rizik malformacija kod čovjeka nije vjerojatan. Lopinavir se može uzimati tijekom trudnoće ukoliko je klinički potrebno.

### Dojenje

Ispitivanja u štakora pokazala su da se lopinavir izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko u ljudi. Kao opće pravilo, ženama koje žive s HIV-om ne preporučuje se dojenje njihove djece kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da nema učinaka na plodnost. Ne postoje podaci o učinku lopinavira/ritonavira na plodnost kod ljudi.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici moraju biti informirani da je zabilježena mučnina tijekom liječenja lopinavirom/ritonavirirom (vidjeti dio 4.8).

## 4.8 Nuspojave

### a.Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lopinavira/ritonavira je ispitana u kliničkim ispitivanjima faze II-IV na preko 2600 bolesnika, od kojih je preko 700 primilo dozu od 800/200 mg (6 kapsula ili 4 tablete) jednom dnevno. Zajedno s nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze (NRTI), u nekim se ispitivanjima lopinavir/ritonavir davao u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom.

Najčešće nuspojave pri uzimanju lopinavira/ritonaviratijekom kliničkih ispitivanja bile su proljev, mučnina, povraćanje, hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. Rizik od proljeva se može povećati s doziranjem lopinavira/ritonavira jednom dnevno. Proljev, mučnina i povraćanje mogu se pojaviti na početku liječenja dok se hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija mogu javiti kasnije. Liječenje hitnih štetnih događaja vodilo je prema preuranjenom obustavljanju ispitivanja faza II-IV kod 7% bolesnika.

Važno je napomenuti da je u bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir bilo i prijava pankreatitisa, uključivši i one u kojih je nastupila hipertrigliceridemija. Bilo je, nadalje, i rijetkih prijava produženog PR-intervalu pri uzimanju lopinavira/ritonavira (vidjeti dio 4.4).

#### b. Tablični prikaz nuspojava

*Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika:*

Niže navedeni događaji su zabilježeni kao nuspojave. Kategorija učestalosti uključuje sve zabilježene događaje, po težini umjerene do teške, nevezano za individualnu procjenu povezanosti. Nuspojave su navedene prema organskim sustavima. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

<b>Nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju u odraslih bolesnika</b>		
<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Infekcije i infestacije	Vrlo često	Infekcije gornjeg dišnog sustava
	Često	Infekcije donjeg dišnog sustava, infekcije kože uključujući celulitis, folikulitis i furunkulozu
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost uključujući urtikariju i angioedem
	Manje često	Upalni sindrom imunološke rekonstitucije
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Poremećaj glukoze u krvi, uključujući diabetes mellitus, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju, smanjenje tjelesne težine, smanjenje apetita
	Manje često	Povećanje tjelesne težine, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
	Manje često	Neuobičajeni snovi, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja (uključujući migrenu), neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, nesаница
	Manje često	Cerebrovaskularni incident, konvulzije, disgeuzija, ageuzija, tremor
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaj vida
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	Ateroskleroza kao što je infarkt miokarda, atrioventrikularni blok, insuficijencija trikuspidalne valvule
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija
	Manje često	Duboka venska tromboza

Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljevanje, mučnina
	Često	Pankreatitis <sup>1</sup> , povraćanje, gastroezofagealna refluksna bolest, gastroenteritis i kolitis, bol u abdomenu (gornji i donji dio), distenzija abdomena, dispepsija, hemoroidi, flatulencija
	Manje često	Gastrointestinalno krvarenje, uključujući gastrointestinalni vrijed, duodenitis, gastritis i rektalno krvarenje, stomatitis, ulceracije usne šupljine, inkontinencija fecesa, konstipacija, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis, uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a
	Manje često	Žutica, steatoza jetre, hepatomegalija, kolangitis, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip uključujući makulopapularni osip, dermatitis/osip uključujući ekcem i seboreični dermatitis, noćno znojenje, svrbež
	Manje često	Alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	Nepoznato	Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Mialgija, bol u mišićno-koštanom sustavu uključujući artralgijsku i bol u leđima, poremećaj mišića kao što su slabost i grčevi
	Manje često	Rabdomioliza, osteonekroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Smanjenje klirensa kreatinina, nefritis, hematurija
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija, poremećaji menstrualnog ciklusa – amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor uključujući asteniju

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4: pankreatitis i lipidi

#### Opis izabranih nuspojava

Cushingov sindrom je zabilježen kod bolesnika kojima je tijekom uzimanja ritonavira davan flutikazon propionat inhalacijski ili intranazalno; to se također može dogoditi i s ostalim kortikosteroidima, koji se metaboliziraju preko P450 3A npr. budesonid (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišenje kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza zabilježeni su tijekom primjene inhibitora proteaze, pogotovo u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

#### Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke reakcije. Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis), međutim, zabilježeno vrijeme do pojave je vrlo varijabilno i može se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili kod dugotrajnog uzimanja kombinirane antiretroviralne terapije (CART). Učestalost ovih slučajeva nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### c. Pedijatrijska populacija

Kod djece stare 2 godine ili više, sigurnosni profil lijeka je sličan kao i kod odraslih bolesnika (vidjeti tablicu u dijelu b).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Zasad su iskustva o akutnom predoziranju lopinavirom/ritonavirovom u čovjeka ograničena.

Klinički znakovi predoziranja zabilježeni u pasa obuhvaćaju pojačanu salivaciju, povraćanje i proljev/nenormalnu stolicu. Znakovi otrovanja kod miševa, štakora ili pasa obuhvaćaju smanjenu aktivnost, ataksiju, ekstremno mršavljenje, dehidraciju i tremor.

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Lopinavir/ritonavir Accord. Liječenje predoziranja lijekom Lopinavir/ritonavir Accord treba se sastojati od općih suportivnih mjera, uključivši praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Bude li indicirano, eliminacija neapsorbirane djelatne tvari može se postići povraćanjem ili ispiranjem želuca. Može se dati i aktivni ugljen, kao pomoć pri uklanjanju neapsorbirane djelatne tvari. Budući da je veći dio lopinavira/ritonavira vezan za proteine, dijaliza vjerojatno ne bi znatnije pomogla u uklanjanju djelatne tvari.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, kombinirani antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, ATK oznaka: J05AR10.

*Mehanizam djelovanja:* Za antivirusnu aktivnost lijeka Lopinavir/ritonavir Accord odgovoran je lopinavir. Lopinavir je inhibitor HIV 1 i HIV 2 proteaza. Inhibicijom proteaze HIV-a sprječava se cijepanje poliproteina gag-pol, zbog čega se stvara nezreli, neinfektivni virus.

Utjecaj na elektrokardiogram: QTcF interval procijenjen je u randomiziranom, s placebom i aktivnom kontrolom (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno) kontroliranoj crossover studiji u 39 zdravih osoba, s 10 mjerenja kroz 12 sati tijekom trećeg dana studije. Najveće razlike srednjih vrijednosti QTcF-a (Interval pouzdanosti uz 95% vjerojatnost) u odnosu na placebo bile su 3,6 (6,3) u bolesnika koji su uzimali 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno i 13,1 (15,8) u bolesnika koji su uzimali suprat terapijsku dozu od 800/200 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno. Visokom dozom lopinavira/ritonavira (800/200 mg dva puta dnevno) inducirana prolongacija QRS intervala sa 6 ms na 9.5 ms pridonosi QT prolongaciji. Ova dva režima uzimanja lopinavira/ritonavira u trećem su danu studije rezultirala izloženošću lijeku koja je 1,5 i 3 puta veće nego ona uočena u bolesnika koji su uzimali preporučenu dozu lopinavira/ritonavira jednom ili dva puta dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže. Niti jedna osoba koja je sudjelovala u studiji nije imala povećanje QTcF  $\geq 60$  ms u odnosu na početnu vrijednost ili QTcF interval koji je prešao klinički značajan prag od 500 ms.

Malo produljenje PR intervala također je primijećeno trećeg dana studije u osoba koje su uzimale lopinavir/ritonavir. Srednja vrijednost promjena u odnosu na početne vrijednosti PR intervala bile su od 11,6 ms do 24,4 ms u periodu od 12 sati nakon uzimanja lijeka. Najveći PR interval bio je 286 ms, a srčani blok drugog ili trećeg stupnja nije primijećen (vidjeti dio 4.4).

#### Antivirusna aktivnost in vitro:

Antivirusna aktivnost lopinavira na laboratorijske i kliničke sojeve HIV-a ispitivano je na akutno inficiranim limfoblastičnim staničnim lozama i limfocitima iz periferne krvi *in vitro*. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC50 lopinavira prema pet različitih laboratorijskih sojeva HIV-a 1 iznosila je 19 nM. U odsutnosti i prisutnosti 50% ljudskog seruma, srednje vrijednosti IC50 lopinavira prema HIV-1IIB u stanicama MT4 iznosile su, redom, 17 nM i 102 nM. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC50 lopinavira iznosila je 6,5 nM prema nekoliko kliničkih izolata HIV-a 1.

#### Rezistencija

##### *In vitro izdvojena rezistencija:*

Izdvojeni su izolati HIV-a 1 sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. HIV-1 inkubiran je *in vitro* s lopinavirom samim te s lopinavirom i ritonavirovom u omjerima koncentracija koje su oponašale omjere koncentracija u plazmi izmjerene pri uzimanju lopinavira/ritonavira. Genotipska i fenotipska analiza virusa izdvojenih nakon inkubacija pokazuje da prisutnost ritonavira u tim omjerima koncentracija nije na mjerljiv način utjecala na selekciju virusa rezistentnih na lopinavir. Sveukupno, *in vitro* karakterizacija fenotipske križne rezistencije između lopinavira i ostalih inhibitora proteaze upućuje na zaključak da smanjena osjetljivost na lopinavir pokazuje jasnu korelaciju sa smanjenom osjetljivošću na ritonavir i indinavir, a da nema jasne korelacije sa smanjenom osjetljivošću na amprenavir, sakvinavir ni nelfinavir.

##### *Analiza rezistencije u bolesnika koji nisu primali antiretrovirusne lijekove:*

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem analiziranih izolata, u bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove, a bez značajne rezistencije inhibitora proteaza na početku, nije uočena rezistencija na lopinavir. Vidjeti detaljni opis kliničkih ispitivanja

##### *Analiza rezistencije u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze:*

Rezistencija na lopinavir u bolesnika u kojih prethodna terapija inhibitorom proteaze nije uspjela određena je analizom longitudinalnih izolata 19 bolesnika koji su prethodno bili na terapiji inhibitorom proteaze iz dva istraživanja faze II i jednog istraživanja faze III, a u kojih je zamijećena ili nepotpuna virusna supresija ili ponovni porast broja virusa (rebound) nakon početnog odgovora na lopinavir/ritonavir te u kojih je primijećen *in vitro* porast rezistencije u fazi ponovnog porasta broja virusa (definiran kao pojava nove mutacije ili dvostruka promjena fenotipske osjetljivosti na lopinavir) u odnosu na početak. Porast rezistencije bio je češći u

bolesnika čiji su početni izolati imali nekoliko uz inhibitore vezanih mutacija, ali početnu osjetljivost na lopinavir manju od četrdeseterostruke. Najčešće su se pojavljivale mutacije V82A, I54V i M46I. Također su zamijećene mutacije L33F, I50V i V32I u kombinaciji s mutacijom I47V/A. Ukupno 19 izolata pokazalo je porast od 4,3 puta u IC50 u usporedbi s početnim izolatima (povećanje od 6,2 puta do 43 puta, u usporedbi s divljim tipom virusa).

Genotipski korelati smanjene fenotipske osjetljivosti na lopinavir u virusa izdvojenih na temelju djelovanja inhibitora proteaze. Procijenjena je protuvirusna aktivnost lopinavira *in vitro* u 112 kliničkih izolata izdvojenih u bolesnika koji nisu reagirali na prethodnu terapiju jednim ili više inhibitora proteaze. U tom rasponu virusnih izolata sljedeće su mutacije HIV proteaze bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Medijan EC50 lopinavira prema izolatima s 0–3, 4–5, 6–7 i 8–10 mutacija na mjestima gore navedenih aminokiselina bio je, redom, 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0 puta veći u odnosu na EC50 divljeg tipa HIV-a. Svih 16 virusa koji su pokazali > 20 puta promjenu u osjetljivosti sadržavalo je mutacije na položajima 10, 54, 63 plus 82 i/ili 84. Uz to su sadržavali u prosjeku medijan od 3 mutacije na položajima aminokiselina 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Vezano uz gore navedene mutacije, mutacije V32I i I47A su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa uz smanjenu osjetljivost na lopinavir u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni inhibitorima proteaze i uzimali lopinavir/ritonavir, a mutacije I47A i L76V su primijećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir u bolesnika koji uzimaju lopinavir/ritonavir.

Zaključci o nekoj mutaciji ili mutacijskom uzorku mijenjaju se s pojavom dodatnih podataka i preporučuje se uvijek u analizi rezultata testa rezistencije konzultirati sustav interpretacije koji je u tom trenutku u uporabi.

*Antivirusna aktivnost lopinavira/ritonavira u bolesnika koji nisu reagirali na terapiju inhibitorima proteaze:* Klinički značaj smanjene osjetljivosti na lopinavir *in vitro* određen je procjenom virološkog odgovora na terapiju lopinavirom/ritonavirum u odnosu na početni virusni genotip i fenotip u 56 bolesnika koji prethodno nisu reagirali na terapiju s više inhibitora proteaze. EC50 lopinavira prema 56 virusnih izolata izdvojenih na početku bila je 0,6 do 96 puta veća od EC50 prema divljem tipu HIV-a. Nakon 48 tjedana terapije lopinavirom/ritonavirum, efavirenzom i nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, ≤ 400 kopija HIV RNA/ml plazme nađeno je, redom, u 93% (25/27), 73% (11/15), i 25% (2/8) bolesnika s <10 puta manjom, 10–40 puta manjom, i >40 puta manjom početnom osjetljivošću na lopinavir. Uz to, virološki je odgovor uočen u, redom, 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) bolesnika s 0–5, 6–7 i 8–10 gore navedenih mutacija proteaze HIV-a povezanih sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. Budući da bolesnici dotad nisu primali ni lopinavir/ritonavirni efavirenz, odgovor se djelomice može pripisati i protuvirusnoj aktivnosti efavirenza, osobito u bolesnika zaraženih virusom izrazito rezistentnim na lopinavir. U ispitivanju nije bilo kontrolne skupine bolesnika bez terapije lopinavirom/ritonavirum.

*Križna rezistencija:* Aktivnost ostalih inhibitora proteaze kod izoliranih sojeva koji su razvili pojačanu otpornost na lopinavir nakon terapije lopinavirom/ritonavirum bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze: Prisutnost križne rezistencije na druge inhibitore proteaze je analizirana u 18 izoliranih sojeva u bolesnika s ponovnim porastom broja virusa. Pokazana je evolucija rezistencije tijekom 3 istraživanja faze II i jednog istraživanja faze III primjene lopinavira/ritonavirum bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze. Medijan povećanja IC50 lopinavira za ovih 18 izoliranih sojeva na početku i nakon ponovnog porasta broja virusa bio je povećanje od 6,9 puta odnosno 63 puta u odnosu na divlji soj virusa. Izolirani sojevi kod porasta broja virusa su, uglavnom, sadržavali (ako su bili križno rezistentni na početku) ili razvili značajnu križnu rezistenciju na indinavir, sakvinavir i atazanavir. Umjerena sniženja aktivnosti amprenavira su primijećena s medijanom porasta IC50 od 3,7 puta u sojeva izoliranih na početku do 8 puta u izoliranih sojeva nakon ponovnog porasta broja virusa. Izolirani sojevi zadržali su osjetljivost na tipranavir s medijanom porasta IC50 od 1,9 puta u sojeva na početku i 1,8 puta u izoliranih sojeva

kod ponovnog porasta broja virusa u odnosu na divlje sojeve virusa. Za detaljnije podatke o primjeni tipranavira, uključujući genotipske prediktore odgovora, u terapiji HIV-1 infekcija otpornih na lopinavir, pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za Aptivus.

### Klinički rezultati

Učinci lopinavira/ritonavira (u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege (razinu HIV RNA u plazmi i broj CD4+ T stanica) ispitivani su u nadziranom ispitivanju lopinavira/ritonavira u trajanju od 48 do 360 tjedana.

### Primjena u odraslih

#### Bolesnici bez ranije terapije antiretrovirusnim lijekovima

Studija M98-863 bila je randomizirano, dvostrukoslijepo ispitivanje lopinavira/ritonavira (400/100 mg dvaput na dan) u usporedbi s nelfinavirom (750 mg triput na dan) plus tavudin i lamivudin u 653 bolesnika bez prethodne antiretrovirusne terapije. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica je bila 259 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon 2 do 949 stanica/mm<sup>3</sup>) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi je bila 4,9 log<sub>10</sub> kopija/ml (raspon: 2,6 do 6,8 log<sub>10</sub> kopija/ml).

Tablica 1

<b>Rezultati u 48. tjednu: studija M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
HIV RNA < 400 kopija/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopija/ml*†	67%	52%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica	207	195

\* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (intent to treat analysis), u kojoj su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

† p < 0.001

113 bolesnika liječenih nelfinavirom i 74 bolesnika liječenih lopinavirom/ritonavirirom imali su HIV RNA iznad 400 kopija/ml tijekom liječenja od 24 do 96 tjedna. Od prethodno navedenih, izolati 96 bolesnika liječenih nelfinavirom i 51 liječenih lopinavirom/ritonavirirom mogli su se pojačati za testiranje rezistencije. Rezistencija na nelfinavir, definirana kao prisustvo D30N ili L90M mutacije u proteazi je zabilježena kod 41/96 (43%) bolesnika. Rezistencija na lopinavir, definirana kao prisustvo bilo kojeg primarnog ili aktivnog mjesta mutacije u proteazi (vidjeti gore), je zabilježena kod 0/51 (0%) bolesnika. Izostanak rezistencije na lopinavir je potvrđen fenotipskom analizom.

Studija M05-730 je bila randomizirano, otvoreno ("open-label"), multicentrično ispitivanje u kojem se uspoređivalo liječenje lopinavirom/ritonavirirom 800/200 mg jednom dnevno plus tenofovir DF i emtricitabin nasuprot lopinavira/ritonavira 400/100 mg dva puta dnevno plus tenofovir DF i emtricitabin, u 664 bolesnika koji prethodno nisu koristili antiretrovirusnu terapiju. Obzirom na farmakokinetičku interakciju lopinavira/ritonavira i tenofovira (vidjeti dio 4.5), rezultati ove studije možda nisu doslovno primjenjivi kada se u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirirom primjenjuju



drugi lijekovi. Bolesnici su bili podijeljeni u grupe u omjeru 1:1 na taj način da su jedni primali lopinavir/ritonavir 800/200 mg jednom dnevno (n=333), a drugi lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno (n=331). Daljnja podjela svake grupe bila je također u omjeru 1:1 (tablete naspram kapsula). Bolesnicima je davana ili formulacija tableta ili formulacija mekih kapsula kroz 8 tjedana, nakon čega je svim bolesnicima davana samo formulacija tableta jednom dnevno ili dva puta dnevno u preostalom djelu studije. Bolesnicima su također davani emtricitabin 200 mg jednom dnevno i tenofovir DF 300 mg jednom dnevno (što odgovara 245 mg tenofovirdizoproksila). Protokolom definirana neinferiornost doziranja jednom dnevno naspram doziranja dva puta dnevno pokazana je ako donja granica 95%-nog intervala pouzdanosti za razliku u proporciji odgovora ispitanika (jednom dnevno minus dva puta dnevno) ne prelazi -12 % u 48. tjednu. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 39 godina (raspon od 19 do 71); 75% su bili bijelci i 78% su bili muškarci. Srednja početna vrijednost broja stanica CD4+ bila je 216 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon od 20 do 775 stanica/mm<sup>3</sup>), a srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 5,0 log<sub>10</sub> kopija/ml (raspon od 1,7 do 7,0 log<sub>10</sub> kopija/ml).

Tablica 2

Virološki odgovor ispitanika u 48. i 96. tjednu						
	48. tjedan			96. tjedan		
	QD	BID	Razlika [95% CI]	QD	BID	Razlika [95% CI]
<u>NC= neuspjeh</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>Uočeni podaci</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]
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

U 96. tjednu rezultati testiranja genotipske rezistencije su bili dostupni od 25 bolesnika iz QD grupe i 26 bolesnika iz BID grupe koji su imali nepotpun virološki odgovor. U QD grupi nije zabilježena rezistencija na lopinavir niti kod jednog bolesnika, dok je u BID grupi kod 1 bolesnika, koji je na početku pokazivao značajnu rezistenciju na inhibitor proteaze, zabilježena je dodatna rezistencija na lopinavir u studiji.

Održani virološki odgovor na lopinavir/ritonavir (u kombinaciji s nukleozidnim/nukleotidnim inhibitorima reverzne transkriptaze) zabilježen je i u malom ispitivanju II. faze (M97-720), u kojem su bolesnici primali terapiju 360 tjedana. U početku studije ukupno je 100 bolesnika liječeno lopinavirom/ritonavikom (51 bolesnik primao je 400/100 mg dva puta dnevno, a 49 bolesnika primalo je 200/100 mg dva puta dnevno ili 400/200 mg dva puta dnevno). Između 48. i 72. tjedna svi bolesnici prešli su na lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno. 39 bolesnika (39%) je prekinulo ispitivanje uključujući 16 (16%) prekida zbog nuspojava od kojih je jedna povezana sa smrću. 61 bolesnik završio je studiju (35 bolesnika primalo je preporučenu dozu lopinavira/ritonavira 400/100 mg dva puta dnevno tijekom cijelog ispitivanja).

Tablica 3

<b>Rezultati u 360. tjednu: studija M97-720</b>
---

	<b>Lopinavir/ritonavir (N=100)</b>
HIV RNA < 400 kopija/ml	61%
HIV RNA < 50 kopija/ml	59%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	501

Kroz 360 tjedana liječenja genotipska analiza virusnih izolata, koja je uspješno provedena u 19 od 28 bolesnika kod kojih je potvrđen HIV RNA iznad 400 kopija/ml je otkrila nepostojanje primarnih ili aktivnih mjesta mutacija u proteazi (amino kiseline na pozicijama 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ili fenotipsku rezistenciju inhibitora proteaze.

Bolesnici koji su već ranije primali antiretrovirusnu terapiju

M06-802 je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje koje je uspoređivalo sigurnost, podnošljivost i antivirusnu aktivnost kod doziranja lopinavir/ritonavir tableta jednom dnevno i doziranja dva puta dnevno kod 599 ispitanika s mjerljivom količinom virusa za vrijeme primanja njihove antivirusne terapije. Bolesnici nisu bili na ranijoj terapiji lopinavirom/ritonaviirom. Bili su randomizirani u omjeru 1:1 te su primali 800/200 mg lopinavir/ritonavira jednom dnevno (n=300), odnosno 400/100 mg lopinavir/ritonavira dva puta dnevno (n=299). Prema odabiru ispitivača bolesnicima su davana najmanje dva nukleozidna/nukletidna inhibitora reverzne transkriptaze. Uključena populacija bila je umjereno izložena inhibitorima proteaze (IP) s više od pola bolesnika koji nikad nisu primali IP i oko 80% bolesnika u kojih je bio prisutan virusni soj s manje od 3 IP mutacije. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 41 godina (raspon od 21 do 73); 51 % su bili bijelci i 66% muškarci. Srednja početna vrijednost CD4+T stanica je bila 254 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon: 4 do 952 stanica/mm<sup>3</sup>) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,3 log<sub>10</sub> kopija/ml (raspon: 1,7 do 6,6 log<sub>10</sub> kopija/ml). Oko 85% bolesnika je imalo količinu virusa manju od 100.000 kopija/ml.

Tablica 4

<b>Virološki odgovor ispitanika u 48. tjednu studije 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Razlika [95% CI]</b>
NC= neuspjeh	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Uočeni podaci	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Nakon 48 tjedana rezultati testiranja genotipske rezistencije su dostupni od 75 bolesnika iz QD grupe i 75 bolesnika iz BID grupe koji su imali nepotpun virološki odgovor. U QD grupi kod 6/75 (8%) bolesnika je zabilježene nove primarne mutacije inhibitora proteaze (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) kao i kod 12/77 (16%) bolesnika iz BID grupe.

#### *Primjena u pedijatriji*

M98-940 bilo je otvoreno ispitivanje lopinavira/ritonavira u tekućem obliku u 100 pedijatrijskih bolesnika, od kojih neki prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove (44 %), a neki jesu (56 %). Nijedan bolesnik nije prethodno primao nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze.

Bolesnici su randomizirani u dvije skupine, od kojih je jedna primala 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira po m<sup>2</sup>, a druga 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m<sup>2</sup>. Bolesnici bez prethodne terapije primali su i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici koji su prethodno već bili liječeni, primali su nevirapin plus i do dva nenukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. U svakog su bolesnika nakon 3 tjedna liječenja procijenjeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil sheme od dvije doze dnevno. Potom su svi bolesnici nastavili primati dozu od 300/75 mg/m<sup>2</sup>. Srednja dob bolesnika bila je 5 godina (raspon od 6 mjeseci do 12 godina), pri čemu je 14 bolesnika bilo mlađe od 2 godine, a njih 6 bilo je u dobi od jedne godine ili mlađe. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica limfocita iznosila je na početku terapije 838 stanica/mm<sup>3</sup>, a srednja početna vrijednost broja kopija HIV-1 RNA iznosila je 4,7 log<sub>10</sub> kopija/ml.

Tablica 5

<b>Rezultati u 48. tjednu: studija M98-940</b>		
	<b>Bolesnici koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju (N=44)</b>	<b>Bolesnici koji su primali antiretrovirusnu terapiju (N=56)</b>
HIV RNA < 400 kopija/ml	84%	75%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem je ocijenjen farmakokinetički profil, djelotvornost i sigurnost doziranja dvaput na dan u odnosu na doziranje jednom dnevno lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletama doziranim na temelju tjelesne težine kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima (cART, engl. combination antiretroviral therapy) u virološki suprimirane djece s HIV-1 infekcijom (n=173). Djeca su morala biti <18 godina, ≥15 kg tjelesne težine, primati cART koje uključuje lopinavir/ritonavir, imati HIV-1 ribonukleinsku kiselinu (RNK) <50 kopija/ml najmanje 24 tjedna te su morala moći progutati tablete. U 48. tjednu su djelotvornost i sigurnost pri doziranju dvaput na dan (n=87) tabletama lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kod pedijatrijske populacije bili u skladu s rezultatima dosadašnjih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika lopinavirom/ritonavirirom dvaput na dan. Postotak bolesnika s potvrđenim ponovnim porastom broja virusa (rebound) >50 kopija/ml tijekom 48 tjedana praćenja bio je viši u pedijatrijskih bolesnika koji su primali lopinavir/ritonavir tablete jednom dnevno (12 %) u odnosu na bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir dvaput na dan (8 %, p=0,19), uglavnom zbog slabije suradljivosti radi neredovitijeg uzimanja lijeka u skupini koja je primala lijek jednom dnevno. Podaci o učinkovitosti govore u prilog doziranju dvaput na dan kao i razlike u farmakokinetičkim parametrima koji značajno govore u prilog doziranju dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lopinavira, primijenjenog u kombinaciji s ritonavirirom, ocijenjena su u zdravih odraslih dragovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između dviju skupina nije uočena znatnija razlika. Lopinavir se gotovo posve metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibira metabolizam lopinavira, čime povećava razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanja su pokazala da se u bolesnika zaraženih HIV-om pri primjeni lopinavira/ritonavirau dozi od 400/100 mg dvaput na dan postižu srednje vrijednost plazmatske koncentracije lopinavira, koje su u stanju ravnoteže 15-20 puta veće od koncentracija ritonavira. Koncentracije ritonavira u plazmi su manje od 7% od onih koje se postižu pri dozi ritonavira od 600 mg dvaput na dan. Antivirusna EC<sub>50</sub> lopinavira oko 10 puta je manja od one ritonavira *in vitro*. Stoga lopinavir/ritonavir djeluje antivirusno zahvaljujući

lopinaviru.

Apsorpcija: pri uzimanju lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan tijekom 2 tjedna, bez ograničenja uzimanja hrane, vršne koncentracija lopinavira u plazmi ( $C_{max}$ ) postignuta je oko 4 sata nakon uzimanja, a iznosila je  $12,3 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD). Srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, prije jutarnje doze, iznosila je  $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$ . AUC lopinavira pri doziranju u razmacima po 12 sati iznosila je  $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Apsolutna bioraspoloživost lopinavira, primijenjenog s ritonavirovom u kombiniranom pripravku, u čovjeka još nije određena.

Utjecaj hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene: primjena jedne 400/100 mg doze tableta lopinavira/ritonavira u uvjetima nakon obroka (hrana s visokim sadržajem masti, 872 kcal, 56% iz masti) u usporedbi sa stanjem na tašte nije pokazala značajne promjene u  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$ . Iz toga proizlazi da se tablete lopinavira/ritonavira mogu uzimati s ili bez hrane. Tablete lopinavira/ritonavira su također pokazale manju farmakokinetičku varijabilnost u svim uvjetima obroka u odnosu na meke kapsule lopinavira/ritonavira.

Distribucija: u stanju dinamičke ravnoteže, oko 98 – 99% lopinavira vezano je na serumske proteine. Lopinavir se veže i na alfa-1-kiseli glikoprotein (AAG) i na albumin, no ima veći afinitet za AAG. U stanju dinamičke ravnoteže, vezanje lopinavira ostaje konstantno u rasponu koncentracija koje se postižu pri uzimanju lopinavir/ritonaviru dozi od 400/100 mg dvaput na dan, i istovjetno je između zdravih dobrovoljaca i bolesnika s HIV-om.

Biotransformacija: *in vitro* pokusi s ljudskim mikrosomima iz jetre pokazuju da se lopinavir metabolizira prvenstveno oksidacijskim metabolizmom. Lopinavir se ekstenzivno metabolizira sustavom citokroma P450 iz jetre i to gotovo isključivo putem izoenzima CYP3A. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A, koji koči metabolizam lopinavira i stoga povisuje razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanje provedeno u ljudi s  $^{14}\text{C}$ -lopinavirom pokazalo je da je 89% radioaktivnosti izmjerene u plazmi nakon jednokratne doze lopinavira/ritonavira od 400/100 mg pripadalo nepromijenjenom lijeku. U čovjeka je otkriveno najmanje 13 metabolita koji su proizvod oksidacijskog metabolizma lopinavira. Epimerni par 4-okso- i 4- hidroksimetabolita glavni su metaboliti s antivirusnim djelovanjem, no njihov je udio u ukupno izmjerenoj radioaktivnosti u plazmi bio neznatan. Pokazalo se da ritonavir inducira metaboličke enzime, čime inducira i svoj vlastiti metabolizam, a vjerojatno i metabolizam lopinavira. Pri višekratnom doziranju, koncentracije lopinavira prije davanja sljedeće doze s vremenom se smanjuju i stabiliziraju nakon otprilike 10 dana do 2 tjedna.

Eliminacija: nakon jednokratne doze od 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -lopinavira/ritonavira, oko  $10,4 \pm 2,3\%$  primijenjene doze  $^{14}\text{C}$ -lopinavira nađeno je u urinu, a oko  $82,6 \pm 2,5\%$  u fecesu. U nepromijenjenu se obliku u urin izlučilo oko  $2,2\%$ , a u feces oko  $19,8\%$  lopinavira. Nakon višekratnog se doziranja u nepromijenjenu obliku u urin izlučilo manje od  $3\%$  lopinavira. Efektivno poluvrijeme lopinavira (od najviše do najniže koncentracije), pri doziranju u razmacima po 12 sati, iznosilo je u prosjeku 5-6 sati, a prividni klirens lopinavira nakon peroralno uzete doze ( $CL/F$ ) iznosio je 6 do 7 l/h.

Doziranje jednom dnevno: procijenjivana je farmakokinetika doziranja lopinavira/ritonavira jednom dnevno kod bolesnika zaraženih HIV-om koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg je davana u kombinaciji s 200 mg emtricitabina i 300 mg tenofovira DF kao dio liječenja jednom dnevno. Višekratne doze lopinavira/ritonavira 800/200 mg jednom dnevno kroz 2 tjedna bez ograničavanja jela ( $n=16$ ) proizvele su srednje vrijednosti  $\pm$  SD maksimalne koncentracije lopinavira u plazmi ( $C_{max}$ ) od  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ , koje se postižu otprilike 6 sati nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže srednja najniža koncentracija prije jutarnje doze bila je  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ . Vrijednost AUC lopinavira je tijekom 24 satnog doziranja prosječno bila  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

U usporedbi s BID režimom, doziranje jednom dnevno je povezano sa smanjenjem  $C_{min}/C_{najniži}$

vrijednostima za otprilike 50%.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijski bolesnici:*

Ograničeni su farmakokinetički podaci u djece mlađe od 2 godine. Farmakokinetika oralne otopine lopinavira/ritonavira u dozi od 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan i 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan ispitana je u ukupno 53 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Srednje vrijednosti AUC, C<sub>max</sub>, i C<sub>min</sub> lopinavira u ravnotežnom stanju pri uzimanju oralne otopine lopinavira/ritonavira u dozi od 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan bez nevirapina (n=12) iznosile su, redom, 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml i 3,4 ± 2,1 µg/ml, dok su pri uzimanju oralne otopine lopinavira/ritonavira u dozi od 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan s nevirapinom (n=12) iznosile, redom, 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml i 3,6 ± 3,5 µg/ml. Pri dozama od 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan bez nevirapina i 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvaput na dan s nevirapinom koncentracije lopinavira u plazmi bile su slične onima u odraslih bolesnika koji su primali dozu od 400/100 mg dvaput na dan bez nevirapina.

#### *Spol, rasa i dob:*

Farmakokinetika lopinavira/ritonavira u starijih ljudi nije ispitana. U odraslih bolesnika nisu uočene razlike u farmakokinetici s obzirom na dob niti s obzirom na spol. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici s obzirom na rasu.

#### *Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje:*

U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 12 trudnica inficiranih HIV-om, koje su bile trudne manje od 20 tjedana i uzimale kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, početno uzimalo 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira (dvije 200/50 mg tablete) dvaput na dan do gestacijske dobi od 30 tjedana. U gestacijskoj dobi od 30 tjedana doza je povećana na 500/125 mg (dvije 200/50 mg tablete i jedna 100/25 mg tableta) dvaput na dan do razdoblja od 2 tjedna nakon poroda. Plazmatske koncentracije lopinavira mjerene su tijekom četiri 12-satna razdoblja u drugom tromjesečju (20-24 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju prije povećanja doze (30 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju nakon povećanja doze (32 tjedna trudnoće) i 8 tjedana nakon poroda. Povećanje doze nije dovelo do značajnog povećanja plazmatskih koncentracija lopinavira.

U drugom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 19 trudnica inficiranih HIV-om uzimalo 400 mg/100 mg lopinavira/ritonavira dvaput na dan kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima tijekom trudnoće, a koja je započeta prije začeća. Sakupljena je serija uzoraka krvi prije početka liječenja te u vremenskim razmacima tijekom 12 sati u 2. tromjesečju i 3. tromjesečju, pri porodu, te od 4. –6. tjedna nakon poroda (kod žena koje su nastavile liječenje nakon poroda) za farmakokinetičku analizu ukupne i nevezane koncentracije lopinavira u plazmi.

Farmakokinetički podaci trudnica s HIV-1 infekcijom koje su uzimale 400/100 mg tablete lopinavira/ritonavira dvaput na dan prikazani su u Tablici 6 (vidjeti dio 4.2).

Tablica 6

<b>Srednji (%CV) farmakokinetički parametar lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica s HIV infekcijom</b>			
<b>Farmakokinetički parametar</b>	<b>2. tromjesečje n = 17*</b>	<b>3. tromjesečje n = 23</b>	<b>Nakon poroda n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>prije početka liječenja</sub> µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

\* n = 18 for C<sub>max</sub>  
\*\* n = 16 for C<sub>prije početka liječenja</sub>

### *Insuficijencija bubrega*

Farmakokinetika lopinavira/ritonavira u bolesnika s insuficijencijom bubrega nije ispitana; ali, budući da je bubrežni klirens lopinavira zanemarivo malen, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa lopinavira.

### *Insuficijencija jetre*

Farmakokinetički pokazatelji lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže, u ispitivanju pri višekratnim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dvaput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre uspoređeni su s onim u bolesnika zaraženih HIV-om u kojih je funkcija jetre bila uredna. Uočen je ograničeni porast ukupnih koncentracija lopinavira od oko 30 %, no ne očekuje se da bi to moglo biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanjem toksičnosti višekratnih doza u glodavaca i pasa pokazalo se da su glavni ciljni organi jetra, bubrezi, štitnjača, slezena i eritrociti u cirkulaciji. Promjene u jetri uputile su na oteknuće stanica praćeno fokalnom degeneracijom. Dok je izloženost koja je izazvala te promjene bila usporediva s kliničkom izloženošću u ljudi ili je bila manja, doze su u životinja bile više od šest puta veće od preporučenih kliničkih doza. Blaga degeneracija bubrežnih kanalića uočena je u miševa u kojih je izloženost bila najmanje dvostruko veća od one preporučene u ljudi; ni u štakora ni u pasa nije bilo učinaka na bubrege. Snižena razina serumskog tiroksina prouzročila je pojačano oslobađanje TSH, čija je posljedica bila hipertrofija folikularnih stanica štitnjače u štakora. Te su promjene bile reverzibilne i stanje se normaliziralo nakon obustave davanja djelatne tvari, a u miševa i pasa te se promjene nisu ni javile. U štakora, no ne i u miševa i pasa, uočene su anizocitoza i poikilocitoza negativne na Coombsov test. U štakora, ali ne i u drugih vrsta, uočena je povećana slezena praćena histiocitozom.

Razina serumskog kolesterola bila je povišena u glodavaca, no ne i u pasa, dok je razina triglicerida bila povišena samo u miševa.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su lopinavir/ritonavir pri najvećim koncentracijama inhibirali klonirane kalijeve kanale ljudskog srca (HERG) za 30 %, a te su koncentracije bile 7 puta veće od ukupnih koncentracija lopinavira i 15 puta veće od vršnih koncentracija lopinavira, koje se postižu u plazmi ljudi pri najvećim preporučenim terapijskim dozama. Nasuprot tome, lopinavir/ritonavir u tim istim koncentracijama nisu odgodili repolarizaciju Purkinjeovih vlakana iz psećeg srca. Lopinavir/ritonavir u manjim koncentracijama nisu izazvali znatniju blokadu struje kalija (HERG). Ispitivanja distribucije u tkivima, provedena u štakora, nisu uputila na znatnije zadržavanje lijeka u srcu; AUC u srcu nakon 72 sata bila je otprilike 50 % od AUC izmjerene u plazmi. Stoga ima razloga očekivati da razine lopinavira u srcu neće biti znatno više od onih u plazmi.

U pasa su uočeni izraženi U-valovi na elektrokardiogramu, povezani s produženim PR-intervalom, te bradikardijom. Drži se da su ti učinci bili prouzročeni poremećenom ravnotežom elektrolita.

Klinički značaj tih pretkliničkih podataka nije poznat, no ne mogu se isključiti mogući kardijalni učinci ovog lijeka u čovjeka (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

U štakora je, pri dozama koje izazivaju materinsku toksičnost, uočena embriofetotoksičnost (pobačaj, smanjena životnost ploda, smanjena tjelesna težina ploda, povećana učestalost promjena skeleta) i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (smanjeno preživljenje mladunčadi). Sistemska

izloženost lopinaviru/ritonaviru pri dozama koje su izazvale materinsku i razvojnu toksičnost, bila je manja od one koja se pri terapijskim dozama očekuje u ljudi.

U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti lopinavira/ritonavira u miševa uočena je indukcija tumora jetre, koja nije bila ni genotoksična ni mitogena, i općenito se drži da nema mnogo veze s rizikom u ljudi.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora nisu nađeni dokazi o tumorogenosti. Serija *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, uključujući i Amesov bakterijski test reverzne mutacije, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i test kromosomskih aberacija ljudskih limfocita, nije pokazala mutagenost niti klastogenost lopinavira/ritonavira.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj tablete:

kopovidon  
sorbitanlaurat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev stearilfumarat

#### Film ovojnica:

hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (polietilenglikol 400)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
talk (E553b)  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)  
makrogol (polietilenglikol 3350)  
željezov oksid žuti (E172)  
polisorbat 80 (E433)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) i PVC/PVDC-Alu blisteri: 2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bijele bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s 2 grama sredstva za sušenje (silica gel) zatvorena bijelim propilenskim zatvaračem. Svaka bočica sadrži 120 tableta.

Raspoložive su dvije veličine pakiranja:

- 1 bočica sa 120 tableta
- 3 bočice sa 120 tableta (360 tableta)

Blister pakiranja

Raspoložive su tri veličine pakiranja:

- PVC/PVDC-Alu blisteri u kutiji koji sadrže 60 filmom obloženih tableta
- PVC/PVDC-Alu blisteri u kutiji koji sadrže 120 filmom obloženih tableta
- PVC/PVDC-Alu blisteri u kutiji koji sadrže 40 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 3 kutije (120 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-560315552

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

18.05.2017./ 08.03.2022.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

6. 4. 2023.