

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir / Ritonavir Accord 200 mg / 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit ovat keltaisia, soikeita, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja, jotka ovat 19 mm pitkiä ja 10,2 mm leveitä ja joiden toisella puolella on merkintä "H" ja toisella puolella "L3".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lopinavir / Ritonavir Accord on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HI-virus (HIV-1) -tartunnan saaneiden aikuisten, nuorten ja yli 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen valinnasta proteaasimestäjäällä hoidettujen HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden hoitoon pitäisi päättää yksilöllisten virusresistenssimäärittysten ja potilaan aiemman hoidon perusteella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vain HIV-infektioiden hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tulee määrätä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta.

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit täytyy niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, halkaista eikä murskata.

#### Annostus

*Aikuiset ja nuoret:* Lopinavir / Ritonavir Accord -tablettien tavanomainen annossuositus on 400/100 mg (kaksi 200/50 mg tablettia) kahdesti vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Jos potilas on aikuinen ja kerran vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua pidetään potilaan hoidon kannalta tarpeellisena, voidaan käyttää annostusta 800/200 mg (neljä 200/50 mg tablettia) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman. Kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu tulee rajoittaa niihin aikuisiin potilaisiin, joilla on ainoastaan harvoja proteaasimestäjään liittyviä mutaatioita (eli vähemmän kuin kolme, mikä on linjassa kliinisten tutkimustulosten kanssa, ks. kohdasta 5.1 tutkimuspopulaation täydellinen kuvaus) ja tulee huomioida riski virologisen suppression lyhentyneestä kestoista sekä kohonnut ripulin riski (ks. kohta 4.8) verrattuna tavanomaiseen kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun. Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, myynnissä on myös oraaliliuosta.

*Pediatriset potilaat (vähintään 2-vuotiaat):* Aikuisten Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta (400/100 mg kahdesti päivässä) voidaan käyttää lapsilla, joiden paino on vähintään 40 kg tai joiden kehon pinta-ala\* on yli 1,4 m<sup>2</sup>. 200/50 mg-tabletit eivät sovi lapsille, joiden paino on alle 40 kg tai kehon pinta-ala 0,5–1,4 m<sup>2</sup>. Tämän hetkisen tiedon mukaan Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta

ei pidä käyttää kerran päivässä lapsipotilailla (ks. kohta 5.1).

\* Kehon pinta-ala voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

$$\text{Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}) / 3600}$$

*Alle 2-vuotiaat lapset:* Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

*Samanaikainen lääkitys: efavirensi tai nevirapiini*

Seuraavassa taulukossa esitetään kehon pinta-alaan perustuvat Lopinavir / Ritonavir Accord -tablettien annostusohjeet lapsille, jotka käyttävät samanaikaisesti myös efavirensiä tai nevirapiinia.

<b>Lasten annostusohjeet, jos lapsi käyttää samanaikaisesti efavirensiä tai nevirapiinia</b>	
Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Suosittelava lopinaviirin/ritonaviirin annostus (mg) kahdesti vuorokaudessa
≥ 0,5–< 0,8	200/50 mg
≥ 0,8–< 1,2	300/75 mg*
≥ 1,2–< 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg*

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletteja ei saa pureskella, halkaista eikä murskata.

\*Tätä annosta ei voida saavuttaa tällä tuotteella, koska vahvuuden 100 mg/25 mg käyttö on välttämätöntä. Lopinaviiri/ritonaviiri 100 mg/25 mg vahvuuden saatavuus muiden tavaramerkkien osalta on tarkastettava.

*Maksan vajaatoiminta:* Lopinaviiripitoisuuden lisääntymistä noin 30 %:lla on todettu HIV-potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, mutta sillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2). Tutkimustietoa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole käytettävissä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

*Munuaisten vajaatoiminta:* Lopinaviirin ja ritonaviirin munuaispuhdistuma on hyvin pieni, joten munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti johda plasman lopinaviiripitoisuuden suurenemiseen. Lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu verestä merkitsevässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä.

*Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen*

- Lopinaviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen.
- Raskaana oleville naisille ei suositella annosteltavan lopinaviiria/ritonaviiria päivittäisenä kerta-annoksena puutteellisen farmakokineettisen ja kliinisen tiedon takia.

#### Antotapa

Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit annetaan suun kautta ja ne täytyy niellä kokonaisina, niitä ei saa pureskella, jakaa tai murskata. Lopinavir / Ritonavir Accord -tabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Lopinavir / Ritonavir Accord sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat estävät P450:n CYP3A-entsyymiä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on suuressa määrin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden suuret pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia lääkevalmisteita ovat

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkkeet	Perustelu
<b>Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen suurentunut pitoisuus</b>		
$\alpha_1$ -salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota. Yhtäaikainen käyttö alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Angina pectoris -lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, dronedaroni	Plasman amiodaroni- ja dronedaronipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden tai muiden vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappopitoisuus nousee. Yhtäaikainen annostelu fusidiinihapon kanssa dermatologisissa infektioiden on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).
	Venetoklaksi	Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
Kihti­lääkkeet	Kolkisiini	Plasman kolkisiinipitoisuus nousee. Voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeä uhkaavia reaktioita potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä.
Psykoosilääkkeet/neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
	Pimotsidi	Plasman pimotsidipitoisuuden nousu lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien ja muiden tälle lääkeaineelle tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).
	Ketiapiini	Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Ergotalkaloidit	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Ergot-johdannaisten pitoisuus plasmassa nousee. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen mukaan lukien vasospasmi ja iskemia (ks. kohta 4.5).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.5).
Virusspesifiset C-hepatiittilääkkeet	Elbasviiri/gratsopreviiri	Lisääntynyt alaniinitransaminaasin (ALAT) kohoamisriski (ks. kohta 4.5).
	Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri dasabuviirin kanssa tai ilman	Plasman paritapreviiripitoisuuksien nousu lisää alaniinitransaminaasin (ALAT) kohoamisriskiä (ks. kohta 4.5).
Lipidejä muuntavat lääkeaineet	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
Fosfodiesteraasi (PDE5) -inhibiittorit	Avanafiili	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafil	Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafilia käytetään kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon. Sildenafilin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafilin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilaille, ks. kohdat 4.4. ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Rauhoittavat lääkkeet / unilääkkeet	Suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami	Suun kautta otettavan midatsolaamin ja triatsolaamin pitoisuuksien nousu plasmassa lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa, ks. kohta 4.5.

#### **Lopinaviiri/ritonaviiri-pitoisuus pienenee**

Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) rohdosvalmisteita ei tule käyttää lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, koska samanaikainen käyttö voi laskea pitoisuuksia plasmassa ja heikentää kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5)
------------------	------------	---

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Muu samanaikainen sairaus

*Maksan vajaatoiminta:* Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta vaikeiden maksasairauksien yhteydessä ei ole tutkittu. Lopinavir / Ritonavir Accord on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muutokset maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen aktiivinen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Mikäli näiden potilaiden maksasairaus pahenee, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Kohonneita transaminaasitasoja yksin tai yhdessä kohonneen bilirubiinitason kanssa on raportoitu HIV-1 monoinfektioituneilla potilailla ja yksilöillä, jotka ovat saaneet HIV-altistuksen jälkeistä estohoitoa. Muutokset ovat ilmenneet niinkin aikaisin kun 7 päivän kuluttua muiden antiretroviraalien kanssa aloitetusta lopinaviiri/ritonaviiri-hoidosta. Joissakin tapauksissa maksan vajaatoiminta on ollut vakava. Asianmukainen laboratoriotestaus tulee tehdä ennen lopinaviiri/ritonaviiri-hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Koska lopinaviirin ja ritonaviirin eliminoituminen munuaisteitse on olematonta, pitoisuuden suurenemista plasmassa ei odoteta tapahtuvan potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Koska lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että ne eliminoituisivat merkittävästi hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä.

*Hemofilia:* Proteaasinestäjähoitoa saaneilla tyyppin A ja B hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuototaipumuksen lisääntymistä, mm. spontaaneja hematoomia iholle ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasinestäjähoitoa voitiin jatkaa tai hoito aloittaa uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys osoitettiin, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

### Haimatulehdus

Haimatulehdusta on esiintynyt Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Useimmissa näistä tapauksista potilailla on ollut aiemmin haimatulehdus ja/tai he ovat saaneet samanaikaista hoitoa muilla haimatulehduksen kehittymiseen yhdistettävillä lääkkeillä. Huomattava triglyseridien nousu on haimatulehduksen kehittymisen riskitekijä. Potilailla, joilla on pitkälle kehittynyt HIV-infektio, voi olla suurentunut triglyseridien nousun ja haimatulehduksen riski.

Haimatulehdusta tulee epäillä, jos siihen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen muutoksia (seerumin lipaasin tai amylaasin nousu) esiintyy. Haimatulehduksen yhteydessä Lopinavir / Ritonavir Accord -hoito tulee keskeyttää (ks. kohta 4.8).

### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu elpyvässä immunitetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

## Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

## PR-välin piteneminen

Lopinaviirin/ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli piilevä rakenteellinen sydänvika ja olemassa olevia johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

## Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

## Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lopinavir / Ritonavir Accord sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka kumpikin ovat P450:n CYP3A-entsyymien estäjiä. Lopinavir / Ritonavir Accord suurentaa todennäköisesti pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Tämä saattaa voimistaa tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten proteaasinestäjät voivat suurentaa bedakiliiniä altistusta, mikä saattaa suurentaa bedakiliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä on näin ollen vältettävä. Jos hyödyt kuitenkin ylittävät riskit, bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).

Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A-estäjän (kuten lopinaviiri/ritonaviiri) voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos delamanidin samanaikainen käyttö lopinaviirin/ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).

Henkeäuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A:n estäjillä kuten ritonaviirilla. Yhtäaikainen käyttö kolkisiinin kanssa on vasta-aiheista munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 4.5). Yhtäaikaista käyttöä kolkisiinin kanssa on syytä välttää erityisesti munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yhdistämistä ei suositella:

- tadalafiiliin, jota käytetään pulmonaarihypertension hoitoon (ks. kohta 4.5)
- riosiguaattiin (ks. kohta 4.5)

- vorapaksaariin (ks. kohta 4.5)
- fusidiinihappoon osteo-artikulaaristen infektioiden hoidossa (ks. kohta 4.5)
- salmeteroliin (ks. kohta 4.5)
- rivaroksabaaniin (ks. kohta 4.5).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä harkita myös, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjän käyttö on aiheellista, suositellaan pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

*PDE5-estäjät:* Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafilia tai tadalafilia erektiohäiriöiden hoitoon potilaalle, joka käyttää Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta. Näiden lääkkeiden ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti huomattavasti PDE5-estäjäpitoisuuksia ja voi siten aiheuttaa näihin lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia, joita voivat olla hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.5). Avanafiilin tai vardenafiilin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja pulmonaalihypertension hoitoon käytettävän sildenafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan QT-välin pitenemistä, esim. kloorifeniramiini, kinidiini, erytromysiini, klaritromysiini. Lopinavir / Ritonavir Accord voi suurentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia ja lisätä niiden sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Prekliinisissä tutkimuksissa Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käytön yhteydessä on todettu sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen mahdollisia sydänvaikutuksia ei voida tällä hetkellä sulkea pois (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja rifampisiinin yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini yhdessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa aiheuttaa voimakasta lopinaviiripitoisuuden alenemista, mikä voi puolestaan heikentää lopinaviirin hoitovaikutusta. Riittävä altistus lopinaviiri/ritonaviirille voidaan saavuttaa käyttämällä korkeampia Lopinavir / Ritonavir Accord -annoksia, mutta tähän liittyy suurentunut toksisuuden vaara maksaan ja ruoansulatuselimistöön. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä on vältettävä ellei se ole ehdottoman tarpeellista (ks. kohta 4.5).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien glukokortikoidien, kuten budesonidin ja triamsinolonin, samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole systeemisten kortikosteroidivaikutusten (esim. Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisen suppressio) riskiä suurempi (ks. kohta 4.5).

#### Muuta

Lopinavir / Ritonavir Accord ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia. Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käyttäville voi silti kehittyä infektoita ja muita HIV-infektion ja AIDSin liittämissairauksia.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lopinavir / Ritonavir Accord sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat ovat P450:n CYP3A-entsyymien estäjiä *in vitro*. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen anto pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa voi aiheuttaa toisen lääkevalmisteen pitoisuuden suurenemisen plasmassa, mikä voi voimistaa tai pitkittää hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Lopinavir / Ritonavir Accord ei estä CYP2D6, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1-, CYP2B6- eikä CYP1A2-entsyymiä kliinisesti merkityksellisesti (ks. kohta

4.3).

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen on osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa *in vivo* ja lisäävän eräiden sytokromi P450-entsyymien (mm. CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien) kautta ja glukuronidoidumalla metaboloituvien lääkevalmisteiden biotransformaatiota. Tämä voi pienentää samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa ja heikentää niiden tehoa.

Odotettavissa olevien yhteisvaikutusten ja mahdollisten haittavaikutusten vakavuuden vuoksi spesifisesti kontraindikoidut lääkevalmisteet on lueteltu kohdassa 4.3 Vasta-aiheet.

Ellei toisin mainita, kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin Lopinavir / Ritonavir Accord -tableteilla, joilla saavutettu lopinaviiripitoisuus on noin 20 % pienempi kuin 200/50 mg -tableteilla.

Tiedossa olevat ja teoreettisesti mahdolliset yhteisvaikutukset tiettyjen retroviruslääkkeiden ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa.

#### *Yhteisvaikutukset*

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa (“↑” = suurenee, “↓” = pienenee, “↔” = ei muutosta, “x 1” = kerran vuorokaudessa,

“x 2” = kahdesti vuorokaudessa ja “x 3” = kolmesti vuorokaudessa).

Ellei toisin mainita, tässä lueteltavissa tutkimuksissa on käytetty lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksia (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin</b>  <b>AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%)</b>  <b>Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja kysyeisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
<b><i>Retroviruslääkkeet</i></b>		
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Stavudiini, lamivudiini	Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Abakaviiri, tsidovudiini	Abakaviiri, tsidovudiini: Lopinavir / Ritonavir Accord tehostaa glukuronidaatiota ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia.	Abakaviiri- ja tsidovudiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.
Tenofoviiri, 300 mg x 1	Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %  Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviiripitoisuuksien suureneminen saattaa voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirentsi, 600 mg x 1	Lopinaviiri: AUC: ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 13 % C <sub>min</sub> : ↓ 42	Lopinavir / Ritonavir Accord -tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas



Efavirentsi, 600 mg x 1  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 500/125 mg x 2)	Lopinaviiri: ↔ (verrattuna käyttöön ainoana lääkkeenä annoksilla 400/100 mg x 2)	käyttää samanaikaisesti efavirentsiä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti efavirentsiä
Nevirapiini, 200 mg x 2	Lopinaviiri: AUC: ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 19 % C <sub>min</sub> : ↓ 51 %	Lopinavir / Ritonavir Accord -tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti nevirapiinia. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti nevirapiinia.
Etraviriini  (Lopinaviiri/ritonaviiri tabletti 400/100 mg x 2)	Etraviriini: AUC: ↓ 35 % C <sub>min</sub> : ↓ 45 % C <sub>max</sub> : ↓ 30 %  Lopinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20 % C <sub>max</sub> : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

Rilpiviriini  (Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2)	Rilpiviriini: AUC: ↑ 52 % C <sub>min</sub> : ↑ 74 % C <sub>max</sub> : ↑ 29 %  Lopinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11 % C <sub>max</sub> : ↔	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja rilpiviriinin samanaikainen käyttö nostaa rilpiviriinin plasmakonsentraatiota, mutta annoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä.
--	---	---

*HIV CCR5 -estäjät*

Maraviroki	Maraviroki: AUC: ↑ 295 % C <sub>max</sub> : ↑ 97 %, johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-entsyymin toiminnan estosta.	Maravirokin annos pitää laskea tasolle 150 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta 400/100 mg x 2.
------------	--	--

*Integraasin estäjä*

Raltegraviiri	Raltegraviiri: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30 % Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
---------------	--	------------------------------

<i>Muiden HIV-proteasainestäjien samanaikainen käyttö</i>		
Nykyisten hoitosuosituksen mukaan kahdella proteasainestäjällä toteutettavaa yhdistelmähoitoa ei yleensä suositella.		
Fosamprenaviiri/ritonaviiri (700/100 mg x 2)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2)  tai  Fosamprenaviiri (1 400 mg x 2)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 533/133 mg x 2)	Fosamprenaviiri: Amprenaviiripitoisuudet pienenevät merkitsevästi.	Kun suurempia fosamprenaviiriannoksia (1 400 mg x 2) käytettiin yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin (533/133 mg x 2) kanssa potilailla, jotka olivat saaneet aiempia proteasainestäjähoitoja, ruoansulatuskanavan haittavaikutusten esiintymistiheys suureni ja triglyseridiarvojen kohoaminen yleistyi, mutta virologinen teho ei parantunut, kun yhdistelmähoitoa verrattiin tavanomaisiin fosamprenaviiri-/ritonaviiriannoksiin. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti
Indinaviiri, 600 mg x 2	Indinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↓ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3) Lopinaviiri: ↔ (verrattuna historiallisiin verrokkeihin)	Yhdistelmän tehon ja turvallisuuden kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu.
Sakinaviiri 1 000 mg x 2	Sakinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Tipranaviiri/ritonaviiri (500/100 mg x 2)	Lopinaviiri: AUC: ↓ 55 % C <sub>min</sub> : ↓ 70 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.
<i>Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet</i>		
Omepratsoli (40 mg x 1)	Omepratsoli: ↔  Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ranitidiini (150 mg kerta-annos)	Ranitidiini: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>α<sub>1</sub>-salpaajat</i>		

Alfutsosiini	Alfutsosiini: lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia alfutsosiinin pitoisuuden oletetaan nousevan.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja alfutsosiinin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska alfutsosiiniin liittyvä toksisuus (mukaan lukien hypotensio) saattaa lisääntyä.
<i>Kipulääkkeet</i>		
Fentanyyli	Fentanyyli: suurentunut haittavaikutusten riski (hengityslama, sedaatio) johtuen plasman suurentuneesta lääkepitoisuudesta, joka johtuu Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttamasta CYP3A4 estosta.	Huolellista haittavaikutusten (etenkin hengityslaman, mutta myös sedaation) seurantaa suositellaan kun fentanyyliä käytetään yhdessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa.
<i>Angina pectoris -lääkkeet</i>		
Ranolatsiini	Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan.	Yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni, dronedaroni	Amiodaroni, dronedaroni: Pitoisuudet voivat nousta johtuen Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttamasta CYP3A4:n estosta	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja amiodaronin tai dronedaronin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska rytmihäiriöiden ja muiden vakavien haittavaikutuksien riski saattaa suurentua.

Digoksiini	Digoksiini: Lopinavir / Ritonavir Accord estää P-glykoproteiinin toimintaa ja voi siten suurentaa plasman lääkepitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat pienentyä vähitellen P-GP-toiminnan lisääntyessä.	Varovaisuutta on noudatettava, ja digoksiinipitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja digoksiinia käytetään samanaikaisesti. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta määrätään digoksiinia käyttäville potilaille, sillä ritonaviirin akuutti P-GP-toimintaa estävä vaikutus suurentaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksia merkittävästi. Digoksiinihoidon aloittaminen Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käyttävillä potilailla johtaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksien odotettua maltillisempaan suurenemiseen.
Bepriidiili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini	Bepriidiili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini: Pitoisuudet voivat suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava, ja lääkepitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa.
<i>Antibiootit</i>		
Klaritromysiini	Klaritromysiini: Lopinavir / Ritonavir Accord estää CYP3A-toimintaa, joten on odotettavissa, että klaritromysiinin AUC-arvot suurentuvat kohtalaisesti.	Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tulee harkita klaritromysiiniannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa klaritromysiiniä ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
<i>Syöpälääkkeet</i>		
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Abemasiklibin ja Lopinavir/Ritonavir Accordin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.

<p>Apalutamidi</p>	<p>Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n induosori, mikä voi johtaa lopinaviiri/ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen.</p> <p>Seerumin apalutamidipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.</p>	<p>Pienentyneen Lopinavir/ritonavir Accord –altistuksen seurauksena virologinen vaste voidaan menettää. Lisäksi apalutamidin ja Lopinavir/ritonavir Accordin samanaikainen käyttö voi suurentuneiden apalutamidipitoisuuksien seurauksena aiheuttaa vakavia haittatapahtumia kuten epileptisen kohtauksen. Lopinavir/ritonavir Accordin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.</p>
<p>Afatinibi (Ritonaviiri 200 mg x 2)</p>	<p>Afatinibi: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑</p> <p>Arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta.</p> <p>Syynä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttama BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini/ ABCG2) sekä akuutti P-gp:n esto</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti. Sovita annos afatinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.</p>
<p>Seritinibi</p>	<p>Seerumipitoisuudet voivat nousta Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena.</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, kun seritinibia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti. Sovita annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia</p>
<p>Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini</p>	<p>Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini: Suurentunut haittavaikutusten riski johtuen kohonneista seerumin lääkepitoisuuksista, jotka johtuvat Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttamasta CYP3A4-estosta.</p>	<p>Potilaan kykyä sietää näitä syöpälääkkeitä tulee seurata huolellisesti.</p>

Enkorafenibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Enkorafenibin ja Lopinavir/Ritonavir Accordin samanaikainen käyttö voi suurentaa enkorafenibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja Lopinavir/Ritonavir Accordin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir/Ritonavir Accordin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.
Ibrutinibi	Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Ibrutinibin ja Lopinavir/Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen anto voi suurentaa ibrutinibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja Lopinavir/Ritonavir Accord -valmisteen yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir/Ritonavir Accordin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.
Neratinibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Neratinibin ja Lopinavir/ritonavir Accordin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).

Venetoklaksi	Syynä lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttama CYP3A:n esto.	<p>Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenvedo).</p> <p>Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta). Potilaita tulee seurata tarkasti venetoklaksin toksisuuden aiheuttamien oireiden varalta.</p>
<i>Antikoagulantit</i>		
Varfariini	Varfariini: Lopinavir / Ritonavir Accord indusoi CYP2C9-toimintaa, ja samanaikainen käyttö voi siten vaikuttaa lääkepitoisuuksiin.	INR-arvojen seuranta on suositeltavaa.
Rivaroksabaani (Ritonaviiri 600 mg x 2)	Rivaroksabaani: AUC: ↑ 153 % C <sub>max</sub> : ↑ 55 %, johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-enssyymin ja P-glykoproteiinin toiminnan estosta.	Rivaroksabaanin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yhtäaikainen käyttö saattaa lisätä rivaroksabaani-altistusta, joka saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -hoitoa (ks. kohta 4.4).

Vorapaksaari	Seerumipitoisuudet voivat nousta Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja vorapaksaarin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenvedo).
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Fenytoiini	<p>Fenytoiini: Lopinavir / Ritonavir Accord indusoi CYP2C9- ja CYP2C19-toimintaa ja pienensi siten vakaan tilan pitoisuuksia kohtalaisesti.</p> <p>Lopinaviiri: Fenytoiini indusoi CYP3A-toimintaa ja pienentää siten lääkepitoisuuksia.</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, jos fenytoiinia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti.</p> <p>Fenytoiinipitoisuuksia tulee seurata, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti lopinaviirin/ritonaviirin kanssa.</p> <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös fenytoiinia.</p> <p>Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti fenytoiinia.</p>



<p>Karbamatsepiini ja fenobarbitaali</p>	<p>Karbamatsepiini: Lopinavir / Ritonavir Accord estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.</p> <p>Lopinaviiri: Karbamatsepiini ja fenobarbitaali indusoivat CYP3A-toimintaa, mikä voi pienentää lääkepitoisuuksia.</p>	<p>Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti.</p> <p>Karbamatsepiini- ja fenobarbitaalipitoisuuksia tulee seurata, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti lopinaviirin/ritonaviirin kanssa.</p> <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia. Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä.</p> <p>Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia.</p>
--	---	---

Lamotrigiini ja valproaatti	<p>Lamotrigiini:  AUC: ↓ 50 %  C<sub>max</sub>: ↓ 46 %  C<sub>min</sub>: ↓ 56 %, johtuen lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta.</p> <p>Valproaatti: ↓</p>	<p>Potilaita pitää seurata tarkasti valproiinihapon alentuneen vaikutuksen varalta käytettäessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta yhtäaikaisesti valproiinihapon tai valproaatin kanssa.</p> <p>Potilaat, jotka aloittavat tai lopettavat Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käytön käyttäessään samanaikaisesti lamotrigiini-ylläpitoannosta: lamotrigiini-annosta saatetaan joutua nostamaan, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käyttö aloitetaan, tai laskemaan, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen käyttö lopetetaan. Tämän vuoksi lamotrigiinin plasmapitoisuutta täytyy seurata, erityisesti ennen sekä kaksi viikkoa Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aloituksen tai lopetuksen jälkeen, jotta nähdään onko lamotrigiinin annosmuutokselle tarvetta. Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja jotka aloittavat lamotrigiinin käytön: lamotrigiinin suositellun annosnoston muuttamiseen ei pitäisi olla tarvetta.</p>
<i>Masennuslääkkeet ja anksiolyytit</i>		
Tratsodoni, kerta-annos  (Ritonaviiri, 200 mg x 2)	<p>Tratsodoni:  AUC: ↑ 2,4-kertaiseksi</p> <p>Tratsodonin ja ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja pyörtyminen.</p>	<p>Ei ole tiedossa, suurentaako lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmä tratsodonipitoisuuksia samalla tavalla. Yhdistelmää tulee käyttää varoen ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita.</p>
<i>Sienilääkkeet</i>		
Ketokonatsoli ja itrakonatsoli	<p>Ketokonatsoli ja itrakonatsoli: Lopinavir / Ritonavir Accord estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.</p>	<p>Suuria ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannoksia (&gt; 200 mg/vrk) ei suositella.</p>

Vorikonatsoli	Vorikonatsoli: Lääkepitoisuudet voivat pienentyä.	Vorikonatsolin ja esim. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteessa käytettävän pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 2) samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaskohtainen hyöty/riskiarvio puolla vorikonatsolin käyttöä.
<i>Kihtiläkkeet</i>		
Kolkisiini kerta-annos  (Ritonaviiri 200 mg kaksi kertaa päivässä)	Kolkisiini: AUC: ↑ 3-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-kertaiseksi Johtuen ritonaviirin aiheuttamasta p-glykoproteiinin ja/tai CYP3A4-inhibitiosta	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja kolkisiinin yhtäaikainen käyttö potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta on vastaiheista johtuen mahdollisten kolkisiiniin liittyvien vakavien ja/tai henkeäuhkaavien reaktioiden kuten neuromuskulaarisen toksisuuden lisääntymisestä (mukaan lukien rbdomyolyysi) (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeytystä suositellaan, jos potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on normaalia, on hoidettava Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteella. Katso lisätietoja kolkisiinin valmisteyhteenvedosta.
<i>Antihistamiinit</i>		
Astemitsoli Terfenadiini	Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja astemitsolin ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska nämä lääkkeet voivat lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3).
<i>Infektiolääkkeet</i>		

Fusidiinihappo	Fusidiinihappo: Pitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja fusidiinihapon yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista dermatologisissa indikaatioissa johtuen fusidiinihapon aiheuttamien haittavaikutusten (erityisesti rabdomyolyyisin) lisääntyneestä riskistä. Käytettäessä fusidiinihappoa osteo-artikulaarisin infektioihin, kun yhteiskäyttö ei ole vältettävissä, huolellinen kliinisen tilan seuranta on erittäin suositeltavaa (ks. kohta 4.4).
<i>Mykobakteerilääkkeet</i>		
Bedakiliini (kerta-annos)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2, toistuvia annoksia)	Bedakiliini: AUC: ↑ 22 % C <sub>max</sub> : ↔  Jos bedakiliinia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, plasman bedakiliinipitoisuuteen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi.  CYP3A4-toiminnan estyminen lopinaviirin/ritonaviirin vuoksi on todennäköistä.	Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).

<p>Delamanidi (100 mg x 2)</p> <p>(Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2)</p>	<p>Delamanidi: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (delamanidin aktiivinen metaboliitti): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Jos delamanidia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, DM-6705 altistukseen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi.</p>	<p>Jos delamanidin samanaikainen käyttö lopinaviiri/ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, DM 6705 -metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).</p>
---	---	---

<p>Rifabutiini 150 mg x 1</p>	<p>Rifabutiini (kanta-aine ja aktiivinen 25-O-desasetyylimetaboliitti):  AUC: ↑ 5,7-kertaiseksi  C<sub>max</sub>: ↑ 3,5-kertaiseksi</p>	<p>Kun rifabutiinia annetaan Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa, suositusannos on 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa valittuina päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten, mukaan lukien neutropenia ja uveiitti, monitoroinnin lisääminen tulee taata, koska lisääntynyt altistuminen rifabutiinille on odotettavaa. Rifabutiini-annoksen pienentäminen annostasolle 150 mg 2 kertaa viikossa valittuina päivinä on suositeltavaa potilaille, jotka eivät siedä 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa. On pidettävä mielessä, että kahdesti viikossa annettu 150 mg annos ei välttämättä mahdollista parasta mahdollista vaikutusta ja saattaa lisätä riskiä rifamysiiniresistenssin kehittymiselle sekä johtaa hoidon epäonnistumiseen. Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta ei tarvitse muuttaa.</p>
-------------------------------	---	--

Rifampisiini	Rifampisiini indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lopinaviiripitoisuuksia huomattavasti.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja rifampisiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä lopinaviiripitoisuuksien pieneneminen voi heikentää lopinaviirin tehoa merkittävästi. Rifampisiinin CYP3A4-toimintaa indusoivaa vaikutusta on pystytty kompensoimaan muuttamalla Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta tasolle 400 mg/400 mg (Lopinavir / Ritonavir Accord 400/100 mg + ritonaviiri 300 mg) x 2. Annosmuutokseen voi kuitenkin liittyä ALAT-/ASAT-arvojen suurenemista ja ruoansulatuskanavan vaivojen lisääntymistä. Lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee näin ollen välttää, ellei sen katsota olevan ehdottoman välttämätöntä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, suurempia Lopinavir / Ritonavir Accord -annoksia (400 mg/400 mg x 2) voidaan käyttää rifampisiinin kanssa, jolloin turvallisuutta ja lääkepitoisuuksia tulee seurata tarkoin. Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta tulee suurentaa vasta rifampisiinihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
--------------	--	--

<i>Antipsykootit</i>		
Lurasidoni	Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan.	Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Pimotsidi	Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen seurauksena pimotsidin pitoisuuden odotetaan nousevan.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien hematologisten poikkeamien tai muiden näistä lääkkeistä aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.3).
Ketiapiini	Lopinaviiri/ritonaviiri estävät CYP3A-toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinikonsentraation voidaan odottaa nousevan.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja ketiapiiniin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä.
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami	Suun kautta otettava midatsolaami: AUC: ↑ 13-kertaiseksi Parenteraalinen midatsolaami: AUC: ↑ 4-kertaiseksi Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.
<i>β<sub>2</sub>-agonistit (pitkävaikutteiset)</i>		



Salmeteroli	Salmeteroli: Pitoisuuden oletetaan nousevan lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen vuoksi	Yhdistelmä voi johtaa kardiovaskulaaristen haittavaikutusten (mukaan lukien QT-ajan pidentyminen, sydämentykytys ja sinustakykardia) riskin kasvamiseen. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja salmeterolin yhtäaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini: Lopinavir / Ritonavir Accord estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia.	Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa.

<i>Kortikosteroidit</i>		
Deksametasoni	Lopinaviiri: Deksametasoni indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia.	Viruslääkkeen tehon kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa.
Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni	Flutikasonipropionaatti: Plasman lääkepitoisuudet ↑ Kortisolipitoisuudet ↓ 86 %	Vaikutukset voivat olla voimakkaampia, kun flutikasonipropionaatti otetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunaistoiminnan lamaanumista on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria yhdessä inhalaationa tai intranasalisesti otetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tällaisia vaikutuksia voivat aiheuttaa myös muut CYP3A-välitteisesti metaboloituvat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja triamsinoloni. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei siis suositella, elleivät hoidon mahdolliset edut ylitä systeemisten kortikosteroidivaikutusten mahdollisia riskejä (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä tulee harkita, jolloin paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia tulee seurata tarkasti, tai hoidossa voidaan siirtyä toiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4-substraatti (esim. beklometasoni). Glukokortikoidihoitoa lopetettaessa annosta tulee ehkä pienentää vähitellen pidemmällä aikavälillä.
<i>Fosfodiesterasiin (PDE5) estäjät</i>		
Avanafili (600 mg ritonaviiria x 2)	Avanafili: AUC: ↑ 13-kertaisesti lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja avanafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A4-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Keuhkoverenpaineen hoito: Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja sildenafilin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja tadalafilin yhtäaikaista käyttöä ei suositella.  Erektiohäiriön hoito: Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sildenafiliä tai tadalafilia Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käyttävälle potilaalle. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti hättätapahtumien varalta. Niitä voivat olla esim. hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.4). Jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti, sildenafiliannokset eivät saa ylittää 25 mg:aa 48 tunnin aikana eivätkä tadalafilannokset saa ylittää 10 mg:aa 72 tunnin aikana.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	
Vardenafiili	Vardenafiili AUC: ↑ 49-kertaiseksi Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja vardenafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Ergotalkaloidit</i>		
Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyliergonoviini	Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa akuuttiin ergotismiin sisältäen verisuonispasmin ja iskemian (ks. kohta 4.3).
<i>Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet</i>		
Sisapridi	Seerumin sisapridipitoisuus voi kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3)
<i>Virusspesifiset HCV-lääkkeet</i>		

<p>Elbasviiri/gratsopreviiri (50/200 mg x 1)</p>	<p>Elbasviiri: AUC: ↑ 2,71-kertaiseksi C<sub>max</sub>: ↑ 1,87-kertaiseksi C<sub>24</sub>: ↑ 3,58-kertaiseksi Gratsopreviiri: AUC: ↑ 11,86-kertaiseksi C<sub>max</sub>: ↑ 6,31-kertaiseksi C<sub>24</sub>: ↑ 20,70-kertaiseksi (eri mekanismien yhdistelmä mukaanlukien CYP3A:n esto)</p> <p>Lopinaviiri: ↔</p>	<p>Elbasviirin/gratsopreviirin ja Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Glekapreviiri/ pibrentasviiri</p>	<p>Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena.</p>	<p>Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Lopinavir/ritonavir Accordin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviiriäaltistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.</p>
<p>Ombitasviiri/paritapreviiri/ ritonaviiri + dasabuviiri  (25/150/100 mg x 1 + 400 mg x 2)</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2</p>	<p>Ombitasviiri: ↔</p> <p>Paritapreviiri: AUC: ↑ 2,17-kertaiseksi C<sub>max</sub>: ↑ 2,04-kertaiseksi, C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36-kertaiseksi</p> <p>(CYP3A:n/ effluksikuljettajien esto)</p> <p>Dasabuviiri: ↔Lopinaviiri: ↔</p>	<p>Yhteiskäyttö on vasta-aiheista. Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg annosteltiin kerran päivässä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa ± dasabuviiri. Virusspesifisten C-hepatiittilääkkeiden ja lopinaviirin vaikutus oli tällöin samanlainen kuin, mitä on huomattu, kun lopinaviiria/ritonaviiria on annosteltu 400/100 mg kahdesti päivässä (ks. kohta 4.3).</p>
<p>Ombitasviiri/paritapreviiri/ ritonaviiri (25/150/100 mg x 1)</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2</p>	<p>Ombitasviiri: ↔</p> <p>Paritapreviiri: AUC: ↑ 6,10-kertaiseksi C<sub>max</sub>: ↑ 4,76-kertaiseksi C<sub>trough</sub>: ↑ 12,33-kertaiseksi</p> <p>(CYP3A:n/ effluksikuljettajien esto)</p> <p>Lopinaviiri: ↔</p>	

Sofosbuviiri/ velpatasviiri/ voksilapreviiri	Lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B1/3:n toimintaa, mikä voi suurentaa sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin pitoisuuksia seerumissa. Kuitenkin vain voksilapreviirialtistuksen suurenemista pidetään kliinisesti merkittävänä.	Lopinavir/Ritonariv Accordin ja sofosbuviirin/ velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
<i>HCV-proteaasin estäjät</i>		
Simepreviiri 200 mg x 1 (ritonaviiri 100 mg x 2)	Simepreviiri: AUC: ↑ 7,2-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-kertaiseksi C <sub>min</sub> : ↑ 14,4-kertaiseksi	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja simepreviirin yhteiskäyttöä ei suositella.
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinaviiri: Mäkikuisma indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti lopinaviirin ja ritonaviirin kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja virustasot tarkistettava, mikäli mahdollista. Lopinaviiri- ja ritonaviiripitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Lopinavir / Ritonavir Accord -annosta tulee ehkä muuttaa. Mäkikuisman indusorivaikutus saattaa kestää vähintään 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3). Lopinavir / Ritonavir Accord -hoito on siis turvallista aloittaa 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.
<i>Immunosuppressiiviset lääkkeet</i>		
Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi	Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi: Lopinavir / Ritonavir Accord estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia.	Lääkepitoisuuksien tiheämpi seuranta on suositeltavaa, kunnes plasman lääkepitoisuudet ovat stabiilit.
<i>Lipidiarvoja alentavat lääkkeet</i>		

Lovastatiini ja simvastatiini	Lovastatiini ja simvastatiini: Lopinavir / Ritonavir Accord estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia huomattavasti.	Suuret HMG-CoA-reduktaasin estäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa ja raskasmyölyä, joten näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Lipidejä muuntavat lääkeaineet</i>		
Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee.	Lopinavir / Ritonavir Accordin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenvedo) (ks. kohta 4.3).
Atorvastatiini	Atorvastatiini: AUC: ↑ 5,9-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-kertaiseksi Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata
Rosuvastatiini, 20 mg x 1	Rosuvastatiini: AUC: ↑ 2-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 5-kertaiseksi Rosuvastatiinin CYP3A4-välitteinen metabolia on vähäistä, mutta sen pitoisuudet plasmassa suurenevät silti. Yhteisvaikutus voi johtua kuljettajaproteiinien toiminnan estosta.	Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä tulee harkita, jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja rosuvastatiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).
Fluvastatiini tai pravastatiini	Fluvastatiini ja pravastatiini: Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Pravastatiini ei metaboloitu CYP450-välitteisesti. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9-välitteisesti.	Fluvastatiinin tai pravastatiinin käyttö on suositeltavaa, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on tarpeen.
<i>Opioidit</i>		
Buprenorfiini, 16 mg x 1	Buprenorfiini: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Metadoni	Metadoni: ↓	Plasman metadonipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
<i>Ehkäisytabletit</i>		

Etinyyliestradioli	Etinyyliestradioli: ↓	Jos Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään samanaikaisesti etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa (koskee kaikkia ehkäisyvalmistemuotoja, esim. tabletteja ja laastareita), on käytettävä myös jotain muuta ehkäisy menetelmää.
<i>Tupakoinnin lopettamista helpottavat valmisteet</i>		
Bupropioni	Bupropioni ja sen aktiivinen metaboliitti hydroksibupropioni: AUC ja C <sub>max</sub> ↓ ~50 %  Vaikutus saattaa johtua bupropionin metabolian indusoitumisesta.	Jos lopinaviirin/ritonaviirin ja bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, lääkärin tulee seurata tarkoin bupropionin tehoa. Havaitusta induktiosta huolimatta suositusannostusta ei saa ylittää.
<i>Kilpirauhashormonikorvaushoito</i>		
Levotyrokksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokisiin välillä.	Levotyrokksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan lopinaviirin/ritonaviirin aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.
<i>Verisuonia laajentavat aineet</i>		
Bosentaani	Lopinaviiri-ritonaviiri: Lopinaviirin/ritonaviirin pitoisuudet plasmassa saattavat laskea, sillä bosentaani indusoi CYP3A4-toimintaa  Bosentaani: AUC: ↑ 5-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 6-kertaiseksi <u>Alunperin bosentaanin C<sub>min</sub>: ↑</u> noin 48-kertaiseksi johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4-inhibitiosta.	Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta ja bosentaania yhtäaikaaisesti. Kun Lopinavir / Ritonavir Accord -valmistetta käytetään yhdessä bosentaanin kanssa, tulee HIV-lääkityksen tehoa seurata, ja potilaita tulee tarkkailla huolellisesti erityisesti ensimmäisen viikon aikana bosentaanin toksisuuden varalta.
Riosiguaatti	Seerumpipitoisuudet voivat nousta Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena.	Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen ja riosiguaatin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto)
<i>Muut lääkevalmisteet</i>		
Tiedossa olevien metaboliiprofiilien perusteella Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteella ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia dapsonin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin, atsitromysiinin eikä flukonatsolin kanssa.		

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Kun raskaana olevalla naisella päätetään käyttää antiretroviraalista lääkitystä HIV-infektion hoitoon ja näin ollen myös lapsen vertikaalisen HIV-tartuntariskin pienentämiseen, on yleisesti ottaen otettava huomioon eläintutkimusten tulokset ja kliininen kokemus valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä, jotta hoidon turvallisuus sikiölle voidaan arvioida.

Lopinaviiria/ritonaviiria on arvioitu yli 3000 raskaana olevalla naisella, joista yli 1000 oli ensimmäisellä raskauskolmanneksella.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset tiedot on kerätty retroviruslääkityksen raskaudenaikaista käyttöä koskevaan rekisteriin, joka on perustettu tammikuussa 1989. Yli 1000 naista on altistunut lopinaviirille/ritonaviirille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eikä altistuksen ole havaittu suurentavan kehityshäiriöriskiä. Kehityshäiriöiden esiintyvyys millä tahansa raskauskolmanneksella tapahtuneen lopinaviirialtistuksen jälkeen on samaa luokkaa kuin muullakin väestöllä.

Kehityshäiriöissä ei ole havaittu johdonmukaisuutta, joka viittaisi yhteiseen etiologiaan. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen perusteella on epätodennäköistä, että valmiste suurentaa epämuodostumariskiä ihmisellä. Lopinaviiria voidaan käyttää raskauden aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi.

### Imetys

Rottatutkimuksissa todettiin, että lopinaviiri erittyy maitoon. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon ihmisellä. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-positiiviset naiset imettävät missään tapauksessa, jottei infektio tarttuisi lapseen.

### Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kertoa, että Lopinavir / Ritonavir Accord -hoidon aikana on ilmoitettu pahoinvointia (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta on tutkittu yli 2600 potilaalla faasin II–IV klinisissä tutkimuksissa, joissa yli 700 potilasta sai 800/200 mg (6 kapselia tai 4 tablettia) kerran päivässä. Joissakin tutkimuksissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin NRTI-lääkkeiden lisäksi yhdessä efavirentsin tai nevirapiinin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä lopinaviiri/ritonaviiri-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hypertriglyseridemia ja hyperkolesterolemia. Ripulin riski voi olla suurentunut kun lopinaviiria/ritonaviiria otetaan kerran päivässä. Ripulia, pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä hoidon alussa, kun taas hypertriglyseridemiaa ja hyperkolesterolemiaa saattaa esiintyä myöhemmin. 7 % faasien II–IV tutkimusten tutkimushenkilöistä keskeytti osallistumisensa hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien vuoksi.

On tärkeää huomata, että haimatulehduksia on ilmoitettu lopinaviiria/ritonaviiria saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Lisäksi lopinaviiri/ritonaviirihoitoon aikana on ilmoitettu harvoin PR-välin suurenemista (ks. kohta 4.4).

### b. Haittavaikutustaulukko



*Aikuisilla ja lapsilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset:*

Haittavaikutuksina on todettu seuraavia tapahtumia. Yleisyysluokitus kattaa kaikki ilmoitetut keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat riippumatta siitä, arvioitiinko kyseisen tapahtuman olleen syy-yhteydessä hoitoon vai ei. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vahvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: erittäin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ja harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

<b>Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen aikuispotilailla ilmenneet haittavaikutukset</b>		
<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Erittäin yleiset Yleiset	Ylähengitystieinfektiot  Alahengitystieinfektiot, ihoinfektiot kuten selluliitti, follikuliitti, furunkkelit
Veri ja imukudos	Yleiset	Anemia, leukopenia, neutropenia, lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Yleiset  Melko harvinaiset	Yliherkkyys, mm. nokkosihottuma ja angioödeema  Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hypogonadismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleiset  Melko harvinaiset	Veren glukoositasapainon häiriöt kuten diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, painon lasku, ruokahaluttomuus  Painon nousu, ruokahalun suureneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleiset  Melko harvinaiset	Ahdistuneisuus  Epänormaalit unet, libidon heikkeneminen
Hermosto	Yleiset  Melko harvinaiset	Päänsärky (myös migreeni), neuropatia (myös perifeerinen neuropatia), heitehuimaus, unettomuus  Aivoverenkierron häiriöt, kouristukset, makuhäiriöt, makuaistin häviäminen, vapina
Silmät	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, kiertoahuimaus
Sydän	Melko harvinaiset	Ateroskleroosi (mm. sydäninfarkti), eteis-kammiokatkos, trikuspidaaliläpän vuoto,
Verisuonisto	Yleiset  Melko harvinaiset	Hypertensio  Syvä laskimotromboosi

Ruoansulatuselimistö	Erittäin yleiset	Ripuli, pahoinvointi
	Yleiset	Haimatulehdus <sup>1</sup> , oksentelu, ruokatorven refluksitauti, gastroenteriitti ja koliitti, vatsakipu (ylä- ja alavatsalla), vatsan pullotus, dyspepsia, peräpukamat, ilmavaivat
	Melko harvinaiset	Ruoansulatuskanavan verenvuodot kuten ruoansulatuskanavan haavaumat, duodeniitti, gastriitti ja verenvuoto peräaukosta, stomatiitti ja suun haavaumat, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ummetus, suun kuivuminen
Maksa ja sappi	Yleiset	Hepatiitti (mm. ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen suureneminen)
	Melko harvinaiset	Ikterus, rasvamaksa, hepatomegalia, kolangiitti, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma mm. makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus/ihottuma, mm. ekseema ja seborrooinen dermatiitti, yöhikoilu
	Melko harvinaiset	Alopesia, hiussuonitulehdus, vaskuliitti
	Harvinainen	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimestön kipu, mm. nivelkipu ja selkäkipu, lihasten häiriöt, mm. heikkous ja spasmit
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyyysi, osteonekroosi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Alentunut kreatiniinipuhdistuma, nefriitti, hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleiset	Erektiohäiriöt, kuukautishäiriöt – amenorrea, menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus, mm. astenia

<sup>1</sup> Ks. kohta 4.4: haimatulehdus ja rasva-arvot.

### c. Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Cushingin oireyhtymää on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria ja inhaloitavaa tai nenään annosteltavaa flutikasonipropionaattia. Sitä voi esiintyä myös käytettäessä muita CYP3A-välitteisesti metaboloituvia kortikosteroideja, esim. budesonidia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Proteaasineestäjiä käytettäessä on ilmoitettu kreatiini-kinaasiarvon (CK) suurenemista, lihaskipua, myosiittia ja harvinaisina tapauksina rabdomyolyyysiä, etenkin, kun proteaasineestäjiä on käytetty yhdessä NRTI-lääkkeiden kanssa.

### Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks.

kohta 4.4).

#### Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

HIV-positiivisilla potilailla, joilla on antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa vaikea immuunivajaus, voi esiintyä oireettomien tai residuaalisten opportunisti-infektioiden aiheuttamia tulehdusreaktioita. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktiivisissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat käyttäneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkiä aikoja. Ilmiön esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### d. Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusprofiili oli vähintään 2-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohdan b taulukko).

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Kokemukset lopinaviirin/ritonaviirin yliannostuksesta ihmisellä ovat toistaiseksi vähäisiä.

Koirilla havaittuja haitallisia kliinisiä oireita olivat kuolaaminen, oksentelu ja ripuli/poikkeava uloste. Hiirellä, rotalla tai koiralla havaittuja toksisuusoireita olivat aktiviteetin lasku, ataksia, nälkiintyminen, kuivuminen ja vapinat.

Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen yliannostuksen hoidon tulee käsittää yleiset tukitoimenpiteet mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu.

Tarvittaessa imeytymättömän vaikuttavan aineen eliminaatioon käytetään oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Lääkehiilen antoa voidaan myös käyttää apuna imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamisessa. Koska liponaviri/ritonaviri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä määriä vaikuttavaa ainetta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR10.

Vaikutusmekanismi: Lopinaviiri saa aikaan Lopinavir / Ritonavir Accord -valmisteen antiviraalisen vaikutuksen. Lopinaviiri on HIV-1- ja HIV-2-proteasasin estäjä. HIV-proteasasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan gag-pol-polyproteiinin esiastetta, jolloin muodostuu epäkypsä, ei-

infektiivisiä viruksia.

Vaikutukset sydänsähkökäyrään: QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivikontrollidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 39 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittausa 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurimmat keskimääräiset (95 % ylempään luottamusväliin sidotut) erot lumelääkkeeseen verrattuna olivat 3,6 (6,3) annoksella 400/100 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa ja 13,1 (15,8) supratherapeuttisella annoksella 800/200 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti vuorokaudessa. Suurella lopinaviiri/ritonaviiriannoksella (800/200 mg kahdesti vuorokaudessa) indusoitu QRS-välin piteneminen tasolta 6 ms tasolle 9,5 ms vaikutti QT-väliä pidentävästi. Päivänä 3 tutkittavien lopinaviiri/ritonaviiri-altistukset olivat näillä kahdella annostuksella noin 1,5- ja 3-kertaiset verrattuna kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettavilla lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksilla saavutettaviin vakaan tilan altistuksiin. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt 60 ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,6–24,4 ms lääkkeenantoa seuraavien 12 tunnin aikana. Suurin todettu PR-väli oli 286 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta (ks. kohta 4.4).

Antiviraalinen vaikutus in vitro: Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta HIV:n laboratorio- ja kliinisiin kantoihin testattiin *in vitro* akuutisti infektoiduissa lymfoblastisolulinjoissa ja ääreisveren lymfosyyteissä. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC<sub>50</sub>-keskiarvo viittä eri HIV-1-laboratoriokantaa vastaan oli 19 nM. Jos ihmisen seerumia ei ollut, lopinaviirin IC<sub>50</sub>-keskiarvo HIV-1IIIB:ta vastaan MT4-soluissa oli 17 nM, ja jos ihmisen 50 %:sta seerumia oli, vastaava luku oli 102 nM. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC<sub>50</sub>-keskiarvo oli 6,5 nM useiden kliinisten HIV-1-isolaattien kohdalla.

### Resistenssi

Resistenssin valikoituminen in vitro: HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys lopinaviirille on heikentynyt, on valittu *in vitro*. HIV-1-virusta on käsitelty *in vitro* pelkällä lopinaviirilla sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä käyttäen pitoisuuksia, jotka edustavat lopinaviiri/ritonaviirihoiton yhteydessä havaittuja vaihtelevia plasman pitoisuuksia. Näissä käsittelyissä valikoituneiden virusten genotyyppi- ja fenotyyppianalyysi viittaa siihen, että ritonaviirin läsnäolo ei näillä pitoisuuksilla vaikuta mainittavasti lopinaviirille resistenttien virusten valikoitumiseen. Kaikkiaan fenotyyppien ristiresistenssin selvittäminen *in vitro* lopinaviirin ja muiden proteaasimestäjäien välillä viittaa siihen, että lopinaviiriherkkyyden väheneminen korreloi läheisesti ritonaviiri- ja indinaviiriherkkyyden vähenemiseen mutta ei korreloinut läheisesti herkkyuden vähenemiseen amprenaviirille, sakinaviirille ja nelfinaviirille.

Resistenssianalyysi potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä: Kliinisissä tutkimuksissa, joissa analysoitiin rajallinen määrä virusisolaatteja, lopinaviiri-resistenssin valikoitumista ei ole todettu potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä ja joilla ei ole lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasimestäjille. Ks. jäljempää yksityiskohtaiset tiedot kliinisistä tutkimuksista.

Resistenssianalyysi potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasimestäjähoitoa: Lopinaviiri-resistenssin valikoitumista potilailla, joiden aiempi proteaasimestäjähoito oli epäonnistunut, tutkittiin analysoimalla eri ajankohtina otettuja virusisolaatteja 19 potilaalta, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasimestäjähoitoa. Nämä potilaat oli kerätty kahdesta faasin II ja yhdestä faasin III tutkimuksesta, ja heillä oli joko saavutettu vain epätäydellinen virologinen suppressio tai virusmäärä oli noussut uudelleen (rebound) alkuvaiheen onnistuneen lopinaviirin/ritonaviirin hoitovasteen jälkeen. Lähtötilanteen ja rebound-ajankohdan välillä *in vitro* resistenssi voimistui (määritelty uusien mutaatioiden kehittymiseksi tai lopinaviirin fenotyyppisen herkkyuden kaksinkertaiseksi muutokseksi). Resistenssin voimistuminen oli yleisintä potilailla, joiden lähtötilanteisolaateissa oli useita proteaasimestäjiin liittyviä mutaatioita, mutta joiden lopinaviiriherkkyys lähtötilanteessa oli alle

40-kertaisesti alentunut. Yleisimmin kehittyvät mutaatiot olivat V82A, I54V ja M46I. Lisäksi havaittiin mutaatioita L33F, I50V ja V32I yhdessä I47V/A-mutaatioiden kanssa. Näiden 19 isolaatin kohdalla IC<sub>50</sub>:n todettiin suurentuneen 4,3-kertaiseksi verrattuna lähtötilanteen isolaatteihin (6,2-kertaisesta 43-kertaiseksi verrattuna villiin HIV-tyyppiin).

Genotyypikorrelaatit, joiden fenotyypin herkkyys lopinaviirille on heikentynyt muiden proteaasineestäjien käytön kautta. Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta arvioitiin *in vitro* kaikkiaan 112 kliinisen isolaatin osalta. Isolaatit olivat peräisin potilailta, joilla yhden tai useamman proteaasineestäjän käyttö oli tuloksetonta. Tässä kartoituksessa seuraaviin HIV-proteaasin mutaatioihin liittyi heikentynyt herkkyys lopinaviirille *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviirin EC<sub>50</sub>:n mediaani sellaisia isolaatteja vastaan, joissa oli 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 ja 8 - 10 mutaatiota yllämainituissa aminohappokohdissa oli vastaavasti 0,8, 2,7, 13,5 ja 44,0 kertaa suurempi kuin viltillä HIV-muotoja vastaan mitattu EC<sub>50</sub>.

Kaikissa 16 viruksessa, joiden herkkyuden muutos oli > 20-kertainen, oli mutaatiot kohdissa 10, 54, 63 sekä 82 ja/tai 84. Lisäksi niiden mediaani oli 3 aminohappomutaatiota kohdissa 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Edellä kuvattujen mutaatioiden lisäksi mutaatioita V32I ja I47A on todettu lopinaviiriherkkydeltään alentuneissa virusisolaateissa, jotka ovat peräisin aiempaa proteaasineestäjähoitoa saaneilta potilailta, joiden virusmäärä nousi (rebound) lopinaviiri/ritonaviiri-hoidon aikana. Myös mutaatioita I47A ja L76V on todettu lopinaviiriherkkydeltään alentuneissa rebound virusisolaateissa lopinaviiri/ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla.

Eri mutaatioiden tai mutaatioprofilien merkitystä koskevat johtopäätökset muuttuvat, kun aiheesta saadaan lisää tietoa. On suositeltavaa, että resistenssitutkimustulosten analyysissä käytetään aina ajantasaista tulkintajärjestelmää.

*Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus potilailla aiemman epäonnistuneen proteaasineestäjähoiton jälkeen:* Lopinaviiriherkkyden heikkenemisen kliinistä merkitystä *in vitro* on tutkittu arvioimalla virologista vastetta lopinaviiri/ritonaviirihoitolle viruksen lähtötason genotyyppiin ja fenotyyppiin nähden 56 potilaalla, joilla aiempi monta proteaasineestäjää käsittävä hoito ei ole tuottanut tulosta. Lopinaviirin EC<sub>50</sub> näitä 56 virusisolaattia vastaan oli lähtötasoon nähden 0,6–96 kertaa suurempi kuin viltillä HIV-muotoa vastaan. Potilaiden saatua 48 viikon ajan hoitona lopinaviiria/ritonaviiria, efavirensiä ja nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä, plasman HIV:n RNA-kopioita oli ≤400/ml seuraavasti: 93 %:lla (25/27), 73 %:lla (11/15) ja 25 %:lla (2/8) potilaista, joiden lopinaviiriherkkyden heikkeneminen lähtötasosta oli vastaavasti < 10-kertainen, 10–40-kertainen ja > 40-kertainen. Lisäksi virologinen vaste todettiin 91 %:lla (21/23), 71 %:lla (15/21) ja 33 %:lla (2/6) potilaista, joilla oli 0–5, 6–7 ja 8–10 mutaatiota edellä mainituista HIV-proteaasin mutaatioista, joihin liittyy heikentynyt lopinaviiriherkkyys *in vitro*. Koska nämä potilaat eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiria/ritonaviiria eivätkä efavirensiä, osa vasteesta voi johtua efavirensin antiviraalisesta vaikutuksesta etenkin potilailla, joilla on lopinaviirille erittäin resistentti virus. Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää, joka ei saanut lopinaviiria/ritonaviiria.

*Ristiresistenssi:* Muiden proteaasineestäjien teho isolaatteihin, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui lopinaviiri/ritonaviirihoiton aikana potilailla, jotka olivat aiemmin käyttäneet proteaasineestäjiä: Ristiresistenssiä muille proteaasineestäjille analysoitiin tutkimalla aiemmin proteaasineestäjiä käyttäneiltä potilailta saatuja 18 rebound-isolaattia, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui kolmessa lopinaviirilla/ritonaviirilla tehdyssä faasin II ja yhdessä faasin III tutkimuksessa. IC<sub>50</sub>-arvon mediaani lopinaviirille näissä 18 isolaatissa oli lähtötilanteessa 6,9-kertainen ja rebound-hetkellä 63-kertainen verrattuna villin HIV-tyypin IC<sub>50</sub>-arvoon. Yleisesti ottaen rebound-isolaatit säilyivät merkittävästi ristiresistentteinä indinaviirille, sakinaviirille ja atatsanaviirille (jos ristiresistenssiä oli ollut jo lähtötilanteessa) tai niihin kehittyi tällainen ristiresistenssi rebound-ajankohtaan mennessä. Amprenaviirin aktiivisuuden todettiin heikentyneen hieman; sen IC<sub>50</sub>-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 3,7-kertainen, mutta rebound-isolaattien kohdalla 8-kertainen. Isolaattien herkkyys tipranaviirille säilyi: IC<sub>50</sub>-arvon mediaani oli lähtötilanteessa 1,9-kertainen verrattuna villiin HIV-tyyppiin ja rebound-hetkellä 1,8-kertainen. Lisätietoa tipranaviirin käytöstä lopinaviirille resistentin HIV-1-infektion hoidossa (mm. vastetta ennustavista genotyypitekijöistä), ks. Aptivuksen valmisteyhteenveto.

*Kliinisten tutkimusten tulokset*

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksia (muihin antiretrovirusaineisiin yhdistettynä) biologisiin markkereihin (plasman HIV RNA -pitoisuus ja CD4+-T-solut) on tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin 48–360 viikon ajan.

### Aikuiset

#### Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa

Tutkimus M98-863 oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 653 potilasta, jotka eivät olleet saaneet antiretrovirushoitoa ja jossa verrattiin lopinaviiria/ritonaviiria (400/100 mg kahdesti päivässä) nelfinaviiriin (750 mg kolme kertaa päivässä), kun molempia käytettiin yhdessä stavudiniinin ja lamivudiinin kanssa. CD4+-T-solujen määrä lähtötilanteessa oli keskimäärin 259 solua/mm<sup>3</sup> vaihteluväli: 2–949 solua/mm<sup>3</sup> ja plasman HIV-1-RNA-arvo lähtötilanteessa keskimäärin 4,9 log<sub>10</sub> kopiota/ml (vaihteluväli: 2,6–6,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml).

#### Taulukko 1

<b>Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-863</b>		
	<b>Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 326)</b>	<b>Nelfinaviiri (N = 327)</b>
HIV-RNA < 400 kopiota/ml*	75 %	63 %
HIV-RNA < 50 kopiota/ml*†	67 %	52 %
CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* hoitoaikomusanalyysi, jossa tietojen puuttuminen on laskettu hoidon virologiseksi epäonnistumiseksi

† p < 0,001

Potilaita, joiden HIV-RNA-arvo oli hoitoviikkojen 24 ja 96 välillä yli 400 kopiota/ml, oli nelfinaviiriryhmässä 113 ja lopinaviiri-/ritonaviiriryhmässä 74. Resistenssitutkimuksia varten pystyttiin monistamaan 96:n nelfinaviiriryhmän potilaan ja 51:n lopinaviiri-/ritonaviiriryhmän potilaan virusisolaatit. Nelfinaviire resistenssiä (määritelmä: proteaasissa mutaatio D30N tai L90M) todettiin 41 potilaalla 96:sta (43 %). Lopinaviire resistenssiä (määritelmä: proteaasissa jokin primaarinen tai aktiivisen kohdan mutaatio, ks. edellä) todettiin 0 potilaalla 51:stä (0 %). Lopinaviire resistenssin puuttuminen vahvistettiin fenotyypianalyysillä.

Tutkimus M05-730 oli avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, jossa kerran vuorokaudessa 800/200 mg:n annoksena käytettävän lopinaviirin/ritonaviirin, tenofoviirisoproksii lifumaraatin ja emtrisitabiinin yhdistelmää verrattiin kahdesti vuorokaudessa 400/100 mg:n annoksena käytettävän lopinaviirin/ritonaviirin, tenofoviirisoproksii lifumaraatin ja emtrisitabiinin yhdistelmään 664 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aiempia antiretroviraalisia hoitoja. Lopinaviirin/ritonaviiri ja tenofoviirin farmakokineettisen yhteisvaikutuksen (ks. kohta 4.5) vuoksi tämän tutkimuksen tuloksia ei ehkä voi täysin yleistää koskemaan muita lopinaviirin/ritonaviirin kanssa käytettäviä lääkeyhdistelmiä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan lopinaviiria/ritonaviiria joko 800/200 mg kerran vuorokaudessa (n = 333) tai 400/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n = 331). Ryhmien sisäinen jatkostratifiointi (tabletit tai pehmeät kapselit) tehtiin suhteessa 1:1. Potilaat saivat joko tabletteja tai pehmeitä kapseleita 8 viikon ajan, minkä jälkeen kaikki potilaat siirtyivät käyttämään tabletteja kerran tai kahdesti vuorokaudessa tutkimuksen loppuun asti. Potilaat saivat emtrisitabiinia 200 mg kerran vuorokaudessa ja tenofoviirisoproksii lifumaraattia 300 mg kerran vuorokaudessa. Tutkimussuunnitelman mukaan kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun yhdenveroisuus kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun nähden katsottiin osoitetuksi, mikäli hoitovasteprosenteissa todetun eron (kerran vuorokaudessa miinus kahdesti vuorokaudessa) 95 % luottamusvälin [lv] alaraja ei ole enemmän kuin miinus 12 % viikolla 48.

Tutkimukseen rekrytoitujen potilaiden keski-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli 19–71 v). Heistä 75 % oli valkoihoisia ja 78 % miehiä. Lähtötilanteessa potilaiden CD4+-T-soluarvo oli keskimäärin 216 solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli 20–775 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1 RNA-arvo keskimäärin 5,0 log<sub>10</sub> kopiota/ml (vaihteluväli 1,7–7,0 log<sub>10</sub> kopiota/ml).

Taulukko 2

<b>Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 ja viikolla 96</b>						
	<b>Viikko 48</b>			<b>Viikko 96</b>		
	<b>1x vrk</b>	<b>2x vrk</b>	<b>Ero [95 % lv]</b>	<b>1x vrk</b>	<b>2x vrk</b>	<b>Ero [95 % lv]</b>
NC= hoidon epäonnistuminen	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]
Havainnot	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	-2,2 % [-7,4; 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	-4,9 % [-10,2; 0,4]
CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Viikkoon 96 mennessä saatavilla oli genotyypitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 25:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 26:ltä lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä yhdelläkään potilaalla ei todettu lopinaviiriresistenssiä. Lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä todettiin tutkimuksen aikana kehittynyt lopinaviiriresistenssi yhdellä potilaalla, jolla oli lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasinestäjille.

Pitkäaikainen virologinen vaste lopinaviirille/ritonaviirille (yhdistettynä käänneiskopioijaentsyymien estäjälääkkeisiin) on todettu myös pienessä faasin II tutkimuksessa (M97-720) 360 viikon hoidon aikana. 100 potilasta hoidettiin alun perin lopinaviirilla/ritonaviirilla tutkimuksessa (jossa 51 potilasta sai 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa ja 49 potilasta sai joko 200/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai 400/200 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Kaikki potilaat siirtyivät avoimeen lopinaviiri/ritonaviiri-tutkimukseen annoksella 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa viikkojen 48 ja 72 välillä. Tutkimuksen keskeytti 39 potilasta (39 %). 16 heistä (16 %) keskeytti hoidon haittatapahtumien vuoksi, ja yksi haittatapahtuma oli yhteydessä potilaan kuolemaan. 61 potilasta vei tutkimuksen loppuun (35 potilasta saivat suositellun 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa annoksen koko tutkimuksen ajan).

Taulukko 3

<b>Tulokset viikolla 360: tutkimus M97-720</b>	
	<b>Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 100)</b>
HIV-RNA < 400 kopiota/ml	61 %
HIV-RNA < 50 kopiota/ml	59 %
CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	501

360 hoitoviikkoa kestäneessä tutkimuksessa 28 potilaan HIV-RNA-määrä oli vahvistetusti yli 400 kopiota/ml. Näistä 19 potilaan virusisolaatit pystyttiin genotyypittämään. Tyypityksessä ei havaittu primaarisia eikä aktiivisen kohdan proteaasimutaatioita (aminohapot kohdissa 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90), eikä fenotyypeissä havaittu resistenssiä proteaasinestäjille.



## Aiemmin antiretrovirushoitoa saaneet potilaat

M06-802 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa verrattiin lopinaviiri/ritonaviiri-tablettien kerran päivässä ja kahdesti päivässä toteutetun annostelun turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista aktiivisuutta. Tutkimukseen osallistui 599 potilasta, joilla oli havaittavia virusmääriä meneillään olleen hoidon aikana. Potilaita ei ollut aikaisemmin hoidettu lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan lopinaviiri/ritonaviiri-tabletteja joko 800/200 mg kerran päivässä (n = 300) tai 400/100 mg kaksi kertaa päivässä (n = 299). Potilailla oli käytössään vähintään kaksi tutkijan valitsemaa nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijan estäjää. Tutkimukseen osallistunutta potilasjoukkoa oli hoidettu jonkin verran proteaasineistäjillä, yli puolet potilaista ei ollut koskaan aikaisemmin saanut proteaasineistäjää ja noin 80 % :lla potilaista oli viruskanta, jossa oli alle kolme proteaasineistäjiin liittyvää mutaatiota. Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli 21–73 vuotta), 51 % potilaista oli valkoihoisia ja 66 % potilaista oli miehiä. Lähtötason CD4+-T-solumäärän keskiarvo oli 254 solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli 4–952 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman lähtötason HIV-1 RNA:n keskiarvo oli 4,3 log<sub>10</sub> kopiota/ml (vaihteluväli 1,7–6,6 log<sub>10</sub> kopiota/ml). Noin 85 % :lla potilaista virusmäärä oli alle 100 000 kopiota/ml.

Taulukko 4

<b>Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 (tutkimus 802)</b>			
	<b>Annostelu kerran päivässä</b>	<b>Annostelu 2 kertaa päivässä</b>	<b>Ero [95 % lv]</b>
NC = hoidon epäonnistuminen	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Havainnot	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Viikkoon 48 mennessä saatavilla oli genotyyppitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 75:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 75:ltä lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Uusia primaarisia proteaasineistäjämutaatioita (kodonit 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) todettiin lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 6 potilaalla 75:stä (8 %) ja lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 12 potilaalla 77:stä (16 %).

### *Käyttö lapsilla*

M98-940 oli avoin lopinaviirin/ritonaviirin liuosmuotoa koskeva tutkimus, joka käsittää 100 aiemmin antiretroviraaleilla hoitamattomaa (44 %) ja antiretrovirushoitoa saanutta (56 %) lapsipotilasta. Kukaan potilaista ei ollut saanut NNRTI:ta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 230 mg lopinaviiria/57,5 mg ritonaviiria/m<sup>2</sup> tai 300 mg lopinaviiria/75 mg ritonaviiria/m<sup>2</sup>. Aiemmin hoitamattomat potilaat saivat myös nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä. Aiemmin hoidetut potilaat saivat nevirapiinia sekä enimmillään kahta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää. Näiden kahden annostason turvallisuutta, tehokkuutta ja farmakokineettistä profiilia arvioitiin kolmen hoitoviikon jälkeen kullakin potilaalla. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat annostasolla 300/75 mg/m<sup>2</sup>. Potilaiden keski-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 6 kuukautta – 12 vuotta) ja 14 potilasta oli alle 2-vuotiaita ja 6 potilasta oli vuoden vanhoja tai nuorempia. Lähtötason CD4+-T-soluarvon keskiarvo oli 838 solua/mm<sup>3</sup> ja plasman HIV-1 RNA:n 4,7 log<sub>10</sub> kopiota/ml.

Taulukko 5

Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-940		
	Ei aiempaa antiretroviraalista hoitoa (N = 44)	Aiempiä antiretroviraalisia hoitoja (N = 56)
HIV-RNA < 400 kopiota/ml	84 %	75 %
CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa verrattiin 100 mg/25 mg lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kerran vuorokaudessa ja kahdesti vuorokaudessa toteutetun annostelun farmakokineettistä profiilia, tehoa ja turvallisuutta. Annostus perustui painoon, ja hoito oli osa antiretroviraalista yhdistelmähoitoa HIV-tartunnan saaneilla lapsilla, joilla oli saavutettu virologinen vaste (n = 173). Lapset soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat iältään < 18 vuotta, painoivat ≥ 15 kg, saivat lopinaviiria/ritonaviiria sisältävää antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, HIV-1-RNA-arvo oli ollut < 50 kopiota/ml vähintään 24 viikon ajan ja jos he pystyivät nielemään tabletteja. 100 mg/25 mg lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kahdesti vuorokaudessa annostelun teho ja turvallisuus pediatriisilla potilailla (n = 87) olivat viikon 48 kohdalla yhdenmukaiset aiempien aikuisilla ja pediatriisilla potilailla toteutettujen tutkimusten teho- ja turvallisuushavaintojen kanssa, jotka koskivat lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä kahdesti vuorokaudessa. 48 viikkoa kestävä seurannan aikana virusmäärä nousi vahvistetusti uudelleen (> 50 kopiota/ml) useammin niillä pediatriisilla potilailla, jotka saivat lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran vuorokaudessa (12 %) verrattuna kahdesti vuorokaudessa tabletteja saaneisiin potilaisiin (8 %, p=0,19). Tämä johtui pitkälti huonommasta hoitoon sitoutumisesta tabletteja kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä. Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua puoltavia tehotietoja vahvistaa farmakokineettisten parametrien ero, joka puoltaa merkittävästi annostelua kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

## 5.2 Farmakokineetiikka

Yhtä aikaa ritonaviirin kanssa annetun lopinaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ja HIV-tartunnan saaneilla potilailla; tuntuja eroja näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu. Lopinaviiri metaboloituu käytännössä täysin CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta. Ritonaviiri estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa lopinaviirin pitoisuutta plasmassa. Eri tutkimuksissa lopinaviirin/ritonaviirin annostasolla 400/100 mg kahdesti päivässä saavutetaan keskimääräinen plasman vakaan tilan lopinaviiripitoisuus, joka on 15–20-kertainen ritonaviiriin nähden HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa ovat alle 7 % verrattuna ritonaviiriannokseen 600 mg kahdesti päivässä. Lopinaviirin antiviraalinen EC<sub>50</sub> *in vitro* on noin 10-kertaa alhaisempi ritonaviiriin verrattuna. Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus perustuu siis lopinaviiriin.

**Imeytyminen:** Annettaessa lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400/100 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan ilman ruokailurajoitusta lopinaviirin ± SD plasmapitoisuuskeskiarvo (C<sub>max</sub>) oli 12,3 ± 5,4 mikrog/ml, ja se saavutettiin noin 4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen vakaan tilan pieneen pitoisuus ennen aamuannosta oli 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinaviirin AUC oli 12 tunnin annosvälillä keskimäärin 113,2 ± 60,5 mikrog·h/ml. Ritonaviirin kanssa samassa valmisteessa olevan lopinaviirin absoluuttista hyötyosuutta ihmisellä ei ole vahvistettu.

**Ruokailun vaikutus oraaliseen imeytymiseen:** Lopinaviiri/ritonaviiri-tablettien (400/100 mg) kertaannoksen antamiseen aterian jälkeen (runsaasti rasvaa, 872 kcal, joista 56 % rasvasta) ei liittynyt

merkitseviä  $C_{\max}$ - ja AUC-arvon muutoksia verrattuna tilanteeseen, jossa lääke annettiin paaston jälkeen. Siksi lopinaviiri/ritonaviiri-tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan. Lopinaviiri/ritonaviiri-tableteilla todettu farmakokineettinen vaihtelu on kaikissa ruokailuolosuhteissa pienempää kuin pehmeillä lopinaviiri/ritonaviiri-kapseleilla.

Jakautuminen: Vakaassa tilassa lopinaviiri sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98–99 %:sti. Lopinaviiri sitoutuu sekä alfa-1 happamaan glykoproteiiniin (AAG) että albumiiniin, mutta sen hakuisuus AAG:hen on suurempi. Vakaassa tilassa lopinaviirin sitoutuminen proteiiniin pysyy vakiona mittausalueella, joka saavutetaan antamalla 400/100 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti päivässä, ja se on samankaltainen terveillä ja HIV-positiivisilla potilailla.

Biotransformaatio: Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että lopinaviirin metabolia on ensisijaisesti oksidatiivista. Lopinaviiri metaboloituu laajalti maksan sytokromi-P450-järjestelmän kautta, lähes yksinomaan CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta. Ritonaviiri on potenti CYP3A:n estäjä, joka estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa siten plasman lopinaviiripitoisuutta. Ihmisellä  $^{14}\text{C}$ -lopinaviiria käyttäen tehty tutkimus osoitti, että 89 % lopinaviirin/ritonaviirin kertaannoksen 400/100 mg jälkeen mitatusta plasman radioaktiivisuudesta oli peräisin kanta-aineesta. Vähintään 13 lopinaviirin oksidatiivista metaboliittia on tunnistettu ihmisellä. Antiviraalisesti vaikuttavat päämetaboliitit ovat 4-okso- ja 4-hydroksimetaboliitin muodostama epimeerinen pari, mutta ne muodostavat vain vähäisen osan plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ritonaviirin on osoitettu indusoivan metabolisia entsyymejä ja siten omaa metaboliaansa ja todennäköisesti lopinaviirin aineenvaihduntaa. Ennen annosta mitattavat lopinaviiripitoisuudet pienenevät ajan myötä annon jatkuessa ja vakiintuvat noin 10 päivän – 2 viikon kuluttua.

#### Eliminaatio

400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -lopinaviiri/ritonaviiriannoksen jälkeen noin  $10,4 \pm 2,3$  % annetusta  $^{14}\text{C}$ -lopinaviiriannoksesta erittyy virtsaan ja  $82,6 \pm 2,5$  % ulosteeseen. Muuttumattoman lopinaviirin osuus oli noin 2,2 % annetusta annoksesta virtsassa ja 19,8 % ulosteessa. Toistuvassa annostelussa alle 3 % lopinaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Lopinaviirin tehokas (ylin - alin) puoliintumisaika 12 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 5–6 tuntia, ja lopinaviirin ilmeinen oraalinen puhdistuma (CL/F) on 6–7 l/h.

Kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu: kerran vuorokaudessa otetun lopinaviirin/ritonaviirin farmakokineettikkaa on tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempia antiretroviraalisia hoitoja. Lopinaviiria/ritonaviiria (annoksena 800/200 mg) annettiin yhdessä emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksilifumaraatin (300 mg) kanssa. Kaikki lääkkeet otettiin kerran vuorokaudessa. Kun lopinaviiria/ritonaviiria annettiin toistuvasti 800/200 mg annoksina kerran vuorokaudessa ja ilman ateriarajoituksia 2 viikon ajan ( $n = 16$ ), lopinaviirin huippupitoisuus ( $C_{\max}$ -keskiarvo  $\pm$  keskihajonta) oli  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  noin 6 tuntia lääkkeenannon jälkeen. Vakaan tilan keskimääräinen minimipitoisuus ennen aamuannosta oli  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinaviirin AUC-arvo 24 tunnin annosvälillä oli keskimäärin  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun verrattuna kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu pienentää  $C_{\min}/C_{\text{alin}}$ -arvoja 50 %.

#### Erityisryhmät

##### Pediatriset potilaat:

Alle 2-vuotiaista lapsista farmakokineettistä tietoa on rajoitetusti. Lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuoksen farmakokineettikkaa annoksella 300/75  $\text{mg/m}^2$  kahdesti päivässä ja 230/57,5  $\text{mg/m}^2$  kahdesti päivässä on tutkittu kaikkiaan 53 lapsipotilaalla, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen. Keskimäärin lopinaviirin vakaan tilan AUC oli  $72,6 \pm 31,1$  mikrog·h/ml,  $C_{\max}$   $8,2 \pm 2,9$  mikrog/ml ja  $C_{\min}$   $3,4 \pm 2,1$  mikrog/ml sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuosta 230/57,5  $\text{mg/m}^2$  kahdesti päivässä ilman nevirapiinia ( $n = 12$ ); vastaavat tulokset olivat

85,8 ± 36,9 mikrog·h/ml, 10,0 ± 3,3 mikrog/ml ja 3,6 ± 3,5 sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet 300/75 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä nevirapiinin kera (n = 12). Annostasolla 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä ilman nevirapiinia ja 300/75 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä nevirapiinin kanssa saavutettiin samanlaiset lopinaviirin pitoisuudet plasmassa kuin aikuispotilailla, jotka saivat 400/100 mg kahdesti päivässä ilman nevirapiinia

*Sukupuoli, rotu ja ikä:*

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä. Ikään tai sukupuoleen liittyviä farmakokinetikan eroja ei ole havaittu aikuispotilailla. Rodusta johtuvia farmakokinetikan eroja ei ole havaittu.

*Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen:*

Avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 12 HIV-tartunnan saanutta raskaana olevaa naista, jotka olivat alle 20. raskausviikolla ja joilla oli käytössä kombinaatioantiretroviraalihoito, saivat aluksi lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg/100 mg (kaksi 200 mg/50 mg tablettia) kaksi kertaa päivässä raskausviikolle 30 saakka. Raskausviikolla 30 annosta nostettiin 500 mg/125 mg:aan (kaksi 200 mg/50 mg tablettia sekä yksi 100 mg/25 mg tabletti) kahdesti päivässä kunnes oli kulunut 2 viikkoa synnytyksestä. Lopinaviirin plasmakonsentraatiot mitattiin neljästi 12 tunnin ajalta toisella raskauskolmanneksella (raskausviikoilla 20–24), kolmannella raskauskolmanneksella annosnoston jälkeen (raskausviikolla 32) sekä 8 viikon kuluttua synnytyksestä. Annosnosto ei johtanut merkitsevään plasman lopinaviirikonsentraation nousuun.

Toisessa avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 19 HIV-tartunnan saaneelle raskaana olevalle naiselle annettiin lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg/100 mg kahdesti päivässä osana kombinaatioantiretroviraalilääkitystä ennen hedelmöitymistä ja raskauden aikana. Plasman kokonaislopinaviiripitoisuuden sekä vapaan pitoisuuden farmakokineettinen analyysi tehtiin verikokeiden avulla. Verikokeet otettiin ennen lääkeannosta sekä 12 tunnin ajanjaksolta toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella, syntymähetkellä sekä 4–6 viikkoa synnytyksen jälkeen (naisilta, jotka jatkoivat hoitoa synnytyksen jälkeen).

HIV-1-tartunnan saaneiden raskaana olevien naisten kahdesti päivässä annosteltujen lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg -tablettien farmakokineettiset tiedot on esitetty taulukossa 6 (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6

<b>Lopinaviirin keskimääräiset (%CV) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit HIV-tartunnan saaneilla raskaana olevilla naisilla</b>			
<b>Farmakokineettinen parametri</b>	<b>2. raskauskolmannes n = 17*</b>	<b>3. raskauskolmannes n = 23</b>	<b>Synnytyksen jälkeen n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg·h/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>ennen annosta</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 (C <sub>max</sub> )			
** n = 16 (C <sub>ennen annosta</sub> )			

*Munuaisten vajaatoiminta:*

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska lopinaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, kokonaispuhdistuman vähenemistä ei kuitenkaan ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

*Maksan vajaatoiminta:*

Moniannostutkimuksessa lopinaviirilla/ritonaviirilla (400/100 mg kahdesti päivässä) verrattiin lievää tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien HIV-potilaiden lopinaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametrejä sellaisiin HIV-potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Lopinaviirin kokonaispitoisuuksissa havaittiin rajallista suurenemista (noin 30 %), mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvia annoksia käyttäen tehdyt toksisuustutkimukset jyrssiöillä ja koirilla osoittivat tärkeimmiksi kohde-elimiksi maksan, munuaiset, kilpirauhasen, pernan ja veren punasolut. Maksamuutokset osoittivat solujen turpoamista ja fokaalista degeneraatiota. Näitä muutoksia aiheuttavat pitoisuudet olivat verrattavissa kliiniseen pitoisuuteen ihmisellä tai sitä vähäisempiä, mutta eläimillä käytetyt annokset olivat yli 6-kertaisia kliiniseen annossuositukseen nähden. Lievää munuaistubulusten degeneraatiota todettiin hiirillä, joilla lopinaviiri/ritonaviiripitoisuus oli vähintään kaksinkertainen ihmisen pitoisuussuositukseen nähden; rotalla ja koiralla ei munuaisvaikutusta ilmennyt. Seerumin tyroksiinin aleneminen lisäsi TSH:n vapautumista, jolloin seurauksena oli follikkelisolujen hypertrofia rotan kilpirauhasessa. Muutokset korjaantuivat, kun vaikuttavan aineen käyttö lopetettiin, eikä niitä esiintynyt hiirellä eikä koiralla. Coombs-negatiivista anisotsytoosia ja poikilosytoosia esiintyi rotalla mutta ei hiirellä eikä koiralla. Pernan laajentumaa ja histiosytoosia tavattiin rotalla mutta ei muilla lajeilla. Seerumin kolesteroli kohosi jyrssiöillä mutta ei koirilla, ja triglyseridit kohosivat vain hiirellä.

In vitro tutkimuksissa kloonatut ihmisen sydämen kaliumkanavat (HERG) salpautuivat 30 % :sti lopinaviiri/ritonaviiripitoisuuden ollessa suurin tutkittu. Tämä lopinaviiripitoisuus on 7-kertainen verrattuna tyypilliseen kokonaispitoisuuteen plasmassa ja 15-kertainen verrattuna vapaan lopinaviirin huippupitoisuuteen plasmassa ihmisellä suurinta suositeltavaa hoitoannosta käytettäessä. Nämä lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät kuitenkaan viivästyttäneet repolarisaatiota Purkinjen säikeissä koiralla. Pienemmät lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät salvanneet kaliumkanavia (HERG) merkittävästi. Tutkittaessa jakaantumista kudoksiin rotalla käyttäen radioaktiivisesti merkittyä lopinaviiria ei todettu vaikuttavan aineen merkittävää kertymistä sydämeen; sydäimestä 72 tunnin aikana mitattu AUC-arvo oli noin 50% plasmasta mitatusta AUC-arvosta. Tämän perusteella voidaan olettaa, etteivät lopinaviiripitoisuudet sydämessä ole merkittävästi suurempia kuin plasmassa.

Koirilla on EKG-rekisteröinnissä havaittu U-aaltoja PR-välin pitenemisen ja bradykardian yhteydessä. Näiden vaikutusten uskotaan johtuvan elektrolyyttitasapainon häiriöstä. Näiden prekliinisten tietojen kliinistä merkitystä ei tunneta. Tämän lääkkeen mahdollisia sydänvaikutuksia ihmisellä ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Rotilla tavattiin embryofetotoksisuutta (tiineyden keskeytyminen, sikiöiden elinkyvyn heikkeneminen, sikiöiden huono painonkehitys, luustomuutosten lisääntyminen) ja postnataalista kehitystoksisuutta (poikasten eloonjääneisyyden väheneminen) emolle toksisilla annostuksilla. Systemaattinen altistus lopinaviirille/ritonaviirille emolle toksisilla ja kehitystoksisilla annostuksilla oli vähäisempi kuin aiottu terapeuttinen altistus ihmisellä.

Pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset lopinaviirilla/ritonaviirilla hiirillä osoittivat ei-perimämyrkyllisen, mitogeenisen induktion maksatumoreissa, millä yleisesti katsotaan olevan vähän merkitystä ihmisen riskin kannalta. Rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisia vaikutuksia. Lopinaviiri/ritonaviiri ei osoittautunut mutageeniseksi tai klastogeeniseksi useissa in vitro ja in vivo tutkimuksissa, joihin kuuluivat Amesin bakteerin käänteismutaatiotesti, hiiren lymfoomatesti, hiiren mikrotumatesti ja ihmisen lymfosyyttien kromosomiberraatiotesti.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

## 6.1 Apuaineet

### Tabletin sisältö:

Kopovidoni  
Sorbitaanilauraatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumstearyylifumaraatti

### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli (polyetyleeniglykoli 400)  
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)  
Talkki (E553b)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Makrogoli (polyetyleeniglykoli 3350)  
Keltainen rautaoksidi (E172)  
Polysorbaatti 80 (E433)

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

HDPE-purkit ja PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset: 2 vuotta.

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoiset HDPE-purkit, joissa on 2 g silikageeliä kuivatusaineena ja jotka on suljettu valkoisella propyleenikierrekorkilla. Yhdessä purkissa on 120 tablettia.

Saatavilla on kaksi pakkauskokoa:

- yksi 120 tabletin purkki
- kolme 120 tabletin purkkia (360 tablettia)

### Läpipainopakkaukset

Kolme pakkauskokoa on saatavilla:

- PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, jossa on 60 kalvopäällysteistä tablettia.
- PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, jossa on 120 kalvopäällysteistä tablettia.
- PVC/PVDC-Al-läpipainopakkaukset pahvikotelossa, jossa on 40 kalvopäällysteistä tablettia. Yhdessä pakkauksessa on kolme pahvikotelo (120 tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

MTnr: 34364

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.03.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.04.2020