

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lopinawir/Ritonawir Mylan, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane  
Lopinawir/Ritonawir Mylan, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Lopinawir/Ritonawir Mylan, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Lopinawir/Ritonawir Mylan, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana.

Lopinawir/Ritonawir Mylan, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "MLR4" na jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 15,0 mm x 8,0 mm.

Lopinawir/Ritonawir Mylan, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "MLR3" na jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 18,8 mm x 10,0 mm.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Lopinawir z rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Wybór lopinawiru z rytonawirem do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorami proteazy, powinien opierać się na indywidualnych badaniach oporności wirusa oraz analizie prowadzonego w przeszłości leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Lopinawir z rytonawirem powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Tabletki lopinawiru z rytonawirem należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać lub rozkruszać.

## Dawkowanie

### *Dorośli i młodzież*

Zazwyczaj zalecana dawka lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek wynosi 400/100 mg (dwie tabletki po 200/50 mg) podawane dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia. U dorosłych pacjentów, gdy podczas leczenia konieczne jest podawanie pacjentowi leku raz na dobę, tabletki lopinawiru z rytonawirem można stosować w dawce 800/200 mg (cztery tabletki po 200/50 mg) raz na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia. Podawanie produktu raz na dobę należy ograniczyć tylko do dorosłych pacjentów z bardzo małą liczbą mutacji opornych na inhibitor proteazy (PI) (tzn. mniej niż 3 mutacje oporne na PI zgodnie z wynikami badań klinicznych, pełna charakterystyka populacji patrz punkt 5.1) oraz należy liczyć się z ryzykiem słabszego utrzymywania się zahamowania replikacji wirusa (patrz punkt 5.1) oraz większym ryzykiem wystąpienia biegunki (patrz punkt 4.8) niż podczas zalecanego zwykle dawkowania dwa razy na dobę.

### *Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)*

Dawka tabletek lopinawiru z rytonawirem (400/100 mg dwa razy na dobę), stosowana u dorosłych, może być podana dzieciom o masie ciała 40 kg lub większej lub o powierzchni ciała (pc.)\* większej niż 1,4 m<sup>2</sup>. Dawkowanie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg lub o powierzchni ciała od 0,5 do 1,4 m<sup>2</sup>, które są zdolne do połykania tabletek, patrz zalecenia dawkowania w tabeli poniżej. Na podstawie aktualnie dostępnych danych, lopinawiru z rytonawirem nie należy stosować raz na dobę u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Przed zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem w dawce 100/25 mg w postaci tabletek, niemowlęta i małe dzieci należy ocenić pod kątem zdolności do połknięcia tabletki. U niemowląt i małych dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletek, należy sprawdzić dostępność bardziej odpowiednich postaci farmaceutycznych zawierających lopinawir/rytonawir.

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania tabletek lopinawiru z rytonawirem 100/25 mg, w zależności od masy i powierzchni ciała.

<b>Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną*</b>		
Masa (kg)	Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Zalecana liczba tabletek 100/25 mg dwa razy na dobę
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tabletki (200/50 mg)
> 25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tabletki (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletki (400/100 mg)

\* zalecenia dotyczące dawkowania w odniesieniu do masy ciała są oparte na ograniczonych danych

Jeśli jest to wygodniejsze dla pacjentów, tabletki lopinawiru z rytonawirem 200/50 mg mogą być stosowane same lub w połączeniu z tabletkami lopinawiru z rytonawirem 100/25 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki.

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

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

### *Dzieci w wieku poniżej 2 lat.*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lopinawiru z rytonawirem u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

*Leczenie skojarzone: efawirenz lub newirapina*

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania tabletek lopinawiru z rytonawirem w zależności od powierzchni ciała, gdy stosowany jest w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną u dzieci.

<b>Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną</b>	
Powierzchnia ciała (m <sup>2</sup> )	Zalecane dawkowanie lopinawiru z rytonawirem (mg) dwa razy na dobę. Właściwe dawkowanie można uzyskać stosując tabletki lopinawir/rytonawir w obu dostępnych dawkach – 100/25 mg i 200/50 mg*
≥ 0,5 do < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 do < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 do < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\* Tabletek nie wolno żuć, łamać lub rozkruszać.

#### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów zakażonych HIV z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano około 30% zwiększenie AUC lopinawiru, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Lopinawiru z rytonawirem nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

#### *Niewydolność nerek*

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

#### *Ciąża i okres po porodzie*

- W okresie ciąży i po porodzie nie ma konieczności zmiany dawkowania lopinawiru z rytonawirem.
- Kobietom w ciąży nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem raz na dobę ze względu na brak danych farmakokinetycznych i klinicznych.

#### Sposób podawania

Lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek należy podawać doustnie. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać lub rozkruszać. Tabletki lopinawiru z rytonawirem można stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Ciężka niewydolność wątroby.

Produkt leczniczy Lopinavir/Ritonavir Mylan zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawiru z rytonawirem nie należy podawać jednocześnie z lekami, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, a podwyższenie stężenia tych leków w osoczu może spowodować poważne i (lub) zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. Do leków tych zalicza się:

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
<b>Zwiększenie stężenia jednocześnie podawanego produktu leczniczego</b>		
Antagonista receptora adrenergicznego $\alpha_1$	Alfuzosyna	Zwiększone stężenia alfuzosyny w osoczu mogą doprowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne podawanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenia ranolazyny w osoczu, które mogą wzmacniać potencjalne ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwartmicyjne	Amiodaron Dronedaron	Zwiększone stężenia amiodaronu i dronedaronu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenia kwasu fusydowego w osoczu. W zakażeniach dermatologicznych jednoczesne podawanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).

<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	<b>Produkty lecznicze w danej grupie</b>	<b>Uzasadnienie</b>
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu. Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Z tego powodu zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te produkty (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenia lurazydonu w osoczu może zwiększać potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań (patrz punkt 4.5).
	Pimozyd	Zwiększone stężenia pimozydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń hematologicznych lub ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez ten produkt.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenia pochodnych sporyszu w osoczu prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększone stężenia cyzaprydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Podwyższone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
	Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Zwiększone stężenia parytaprewiru w osoczu, a tym samym podwyższenie ryzyka zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi  Inhibitory reduktazy HMG-CoA  Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lowastatyna, symwastatyna  Lomitapid	Zwiększone stężenia symwastyny i lowastatyny w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rhabdomyolizy (patrz punkt 4.5). Zwiększone stężenie lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie w przypadku, gdy stosowany jest w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary artery hypertension</i> , PAH). Zwiększone stężenia syldenafilu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem syldenafilu (do których zalicza się niedociśnienie tętnicze i omdlenie). Podawanie w skojarzeniu z syldenafilem u pacjentów z zaburzeniami erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	<b>Produkty lecznicze w danej grupie</b>	<b>Uzasadnienie</b>
Leki uspokajające, leki nasenne	Podawany doustnie midazolam, triazolam	Zwiększone stężenia podawanego doustnie midazolamu i triazolamu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te środki. Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5.
<b>Zmniejszenie stężenia produktów leczniczych zawierających lopinawir + rytonawir</b>		
Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> ) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężeń w osoczu i osłabienia działania klinicznego lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

*Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami*

##### Niewydolność wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lopinawiru z rytonawirem u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Lopinawir z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i groźących zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia przeciwwirusowego z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego występują częściej i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. Jeśli u pacjentów tych wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

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

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

## Niewydolność nerek

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

## Hemofilia

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

## Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych lopinawirem z rytonaworem opisywano przypadki zapalenia trzustki, występującego także u pacjentów, u których rozwinęła się hipertriglicydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) byli równocześnie leczeni innymi lekami, których podawanie wiązano z zapaleniem trzustki. Znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV może występować zwiększone ryzyko podwyższenia stężenia triglicerydów i wystąpienia zapalenia trzustki.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) należy uwzględnić możliwość wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów, u których wystąpią te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy zbadać, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, zaprzestać podawania lopinawiru z rytonawirem (patrz punkt 4.8).

## Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, cART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia cART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej, informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

## Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem



masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że lopinawir z rytonawirem powodują u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących lopinawir z rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lopinawiru z rytonawirem u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

### Masa ciała i parametry metaboliczne

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

### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Lopinawir/Ritonawir Mylan zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawir/Ritonawir Mylan może zwiększać stężenia w osoczu leków, które są metabolizowane głównie z udziałem izoenzymu CYP3A. Takie zwiększenie w osoczu stężeń leków podawanych w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem może nasilać lub wydłużać ich działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

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

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

Podawanie lopinawiru z rytonawirem w skojarzeniu z:

- tadalafil, wskazanym w leczeniu nadciśnienia płucnego, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- riocyguatem, nie jest wskazane (patrz punkt 4.5)
- worapaksarem, nie jest wskazane (patrz punkt 4.5)
- kwasem fusydowym w leczeniu zakażeń kostno-stawowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- salmeterolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- rywaroksabanem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania lopinawiru z rytonawirem w skojarzeniu z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli lopinawir i rytonawir jest podawany jednocześnie z rozuwastatyną. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

#### *Inhibitory fosfodiesterazy typu 5*

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując sylденаfil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji pacjentom stosującym lopinawir i rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu lopinawiru z rytonawirem z tymi produktami, należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzdrodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne przyjmowanie z lopinawirem i rytonawirem syldenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując lopinawir z rytonawirem i leki, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT takie, jak chlorfeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Lopinawir z rytonawirem może zwiększać stężenie tych leków, powodując nasilenie ich działań niepożądanych na serce. O działaniach niepożądanych na serce informowano w badaniach przedklinicznych lopinawiru i rytonawiru. Nie można zatem obecnie wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych lopinawiru z rytonawirem na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem w skojarzeniu z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana jednocześnie z lopinawirem i rytonawirem powoduje znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru, co z kolei może prowadzić do istotnego osłabienia działania leczniczego lopinawiru. Odpowiedni całkowity wpływ lopinawiru z rytonawirem na organizm można osiągnąć stosując wyższą dawkę lopinawiru z rytonawirem, ale wiąże się to z większym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę i układ pokarmowy. Należy zatem unikać podawania w skojarzeniu, chyba że jest to uznane za bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopinawiru z rytonawirem i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, takich jak budezonid i triamcynolon, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

#### Inne

Lopinawir z rytonawirem nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS. Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi. U osób przyjmujących lopinawir z rytonawirem nadal występować mogą zakażenia lub inne choroby związane z chorobą wywołaną przez HIV lub z AIDS.

## Lopinawir/Ritonawir Mylan zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Lopinawir/Ritonawir Mylan zawiera lopinawir i rytonawir, które *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Podawanie lopinawiru z rytonawirem razem z lekami metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może powodować zwiększenie stężeń w osoczu tych leków, co może nasilić lub wydłużyć ich działania lecznicze i niepożądane. W stężeniach mających znaczenie kliniczne, lopinawir i rytonawir nie hamuje izoenzymów CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

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

Produkty lecznicze, których jednoczesne podawanie z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane ze względu na spodziewane znaczne interakcje oraz ciężkie działania niepożądane, wymieniono w punkcie 4.3.

Wszystkie badania interakcji, jeśli nie podano inaczej, zostały wykonane z użyciem kapsułek lopinawiru z rytonawirem, który zapewnia o około 20% mniejszą ekspozycję na lopinawir niż 200/50 mg tabletki.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i innymi produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi przedstawiono w tabeli poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

#### Tabela interakcji

Interakcje lopinawiru z rytonawirem z podawanymi w skojarzeniu produktami leczniczymi podano w tabeli poniżej (zastosowano następujące symbole: zwiększenie ↑, zmniejszenie ↓, brak zmiany ↔).

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych poniżej stosowano zalecaną dawkę lopinawiru z rytonawirem, tzn. 400/100 mg dwa razy na dobę.

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
<b>Leki przeciwretrowirusowe</b>		
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Stawudyna, lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą zmniejszyć się w wyniku zwiększenia przez lopinawir i rytonawir sprzęgania z kwasem glukuronowym.	Znaczenie kliniczne zmniejszenia się stężeń abakawiru i zydowudyny nie jest znane.
Tenofowir, 300 mg raz na dobę	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania. Zwiększone stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg raz na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Dawkę tabletek leku Lopinawir/Ritonawir Mylan należy zwiększyć do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawany jest w skojarzeniu z efawirenzem.
Efawirenz, 600 mg raz na dobę  (Lopinawir i rytonawir 500/125 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: ↔ (w porównaniu do dawki 400/100 mg dwa razy na dobę w monoterapii)	Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Mylan raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem.
Newirapina, 200 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Dawkę tabletek leku Lopinawir/Ritonawir Mylan należy zwiększyć do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawany jest w skojarzeniu z newirapiną. Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Mylan raz na dobę w skojarzeniu z newirapiną.
Etrawiryna  (Lopinawir i rytonawir tabletki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Etrawiryna:  AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinawir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
<p>Rylpiwiryna</p> <p>(Lopinawir i rytonawir kapsułki 400/100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Rylpiwiryna:</p> <p>AUC: ↑ 52%</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 74%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p>Lopinawir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↓ 11%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(hamowanie aktywności enzymów CYP3A)</p>	<p>Jednoczesne stosowanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z rylpiwiryną powoduje zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, ale nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>
<i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i>		
<p>Marawirok</p>	<p>Marawirok:</p> <p>AUC: ↑ 295%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 97%</p> <p>W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.</p>	<p>Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan 400/100 mg dwa razy na dobę.</p>
<i>Inhibitor integrazy</i>		
<p>Raltegrawir</p>	<p>Raltegrawir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>12</sub>: ↓ 30%</p> <p>Lopinawir: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>
<p><i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i></p> <p>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.</p>		

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
<p>Fozamprenawir i rytonawir (700/100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę)</p> <p>lub</p> <p>Fozamprenawir (1 400 mg dwa razy na dobę)</p> <p>(Lopinawir i rytonawir 533/133 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Fozamprenawir: istotne zmniejszenie stężeń amprenawiru.</p>	<p>W porównaniu do stosowania fozamprenawiru z rytonawirem w standardowych dawkach, podawanie zwiększonych dawek fozamprenawiru (1400 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem (533/133 mg dwa razy na dobę) pacjentom leczonym uprzednio inhibitorami proteazy, powodowało częstsze występowanie działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit oraz zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.</p> <p>Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Mylan raz na dobę w skojarzeniu z amprenawirem.</p>
<p>Indynawir, 600 mg dwa razy na dobę</p>	<p>Indynawir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 3,5-krotne C<sub>max</sub>: ↓ (w porównaniu do stosowania indynawiru 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii) Lopinawir: ↔ (w porównaniu do danych uzyskanych w przeszłości)</p>	<p>Nie ustalono odpowiedniego dawkowania tego połączenia leków, uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.</p>
<p>Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę</p>	<p>Sakwinawir: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>
<p>Typranawir i rytonawir (500/100 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Lopinawir: AUC: ↓ 55% C<sub>min</sub>: ↓ 70% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.</p>
<i>Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego</i>		
<p>Omeprazol (40 mg raz na dobę)</p>	<p>Omeprazol: ↔  Lopinawir: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>
<p>Ranitydyna (150 mg pojedyncza dawka)</p>	<p>Ranitydyna: ↔</p>	<p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
<i>Antagonista receptora adrenergicznego α<sub>1</sub></i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń alfuzosyny.	Równoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ toksyczność związana ze stosowaniem alfuzosyny, w tym niedociśnienie tętnicze, może się zwiększyć.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanyl	Fentanyl: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (depresja oddechowa, sedacja) spowodowane zwiększeniem stężeń w osoczu w wyniku hamowania przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A4.	Podczas jednoczesnego podawania fentanylu i leku Lopinawir/Ritonawir Mylan zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych (zwłaszcza depresji oddechowej oraz sedacji).
<i>Leki przeciwdławicowe</i>		
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwwarytmiczne</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamują CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z amiodaronem lub dronedaronem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ponieważ może zwiększyć się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
Digoksyna	Digoksyna: stężenia w osoczu mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje glikoproteinę P. W miarę indukcji Pgp zwiększone stężenia digoksyny mogą z czasem zmniejszyć się.	Podczas jednoczesnego podawania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan oraz digoksyny, należy zachować ostrożność oraz zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń digoksyny w czasie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując lek Lopinawir/Ritonawir Mylan pacjentom już stosującym digoksynę, ponieważ można się spodziewać silnego, hamującego działania rytonawiru na Pgp, które istotnie zwiększy stężenia digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów już przyjmujących lek Lopinawir/Ritonawir Mylan prawdopodobnie spowoduje mniejsze od oczekiwanego zwiększenie stężeń digoksyny.
Beprydyl, działająca układowo lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca układowo lidokaina, chinidyna: stężenia mogą być zwiększone, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.	Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń leczniczych.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: oczekuje się umiarkowanego zwiększenia AUC klarytromycyny, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz</i>		
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Lopinawir/Ritonawir Mylan. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.



<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Apalutamid	<p>Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia narażenia na lopinawir + rytonawir.</p> <p>Stężenia apalutamidu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Zmniejszone narażenie na produkt Lopinawir/Ritonawir Mylan może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto, jednoczesne podawanie produktu Lopinawir/Ritonawir Mylan z apalutamidem może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek spowodowanych większymi stężeniami apalutamidu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinawir/Ritonawir Mylan z apalutamidem.</p>
<p>Afatynib  (Rytonawir 2 razy 200 mg na dobę)</p>	<p>Afatynib AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑</p> <p>Stopień zwiększenia zależy od czasu podania rytonawiru</p> <p>W wyniku hamowania białka odporności raka piersi – BCRP (ang. <i>Breast cancer resistance protein</i>, BCRP/ABCG2) i silnego hamowania glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL afatynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.</p>
Cerytynib	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.</p>
<p>Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotynib, winkrystyna, winblastyna</p>	<p>Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A4.</p>	<p>Dokładne monitorowanie tolerancji leków przeciwnowotworowych.</p>

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Enkorafenib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir	Podawanie enkorafenibu jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Mylan może zwiększać narażenie na enkorafenib, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Lopinawir/Ritonawir Mylan musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.
Fostamatynib	Zwiększenie ekspozycji na metabolit fostamatynibu R406	Podawanie fostamatynibu jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Mylan może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.
Ibrutnib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Lopinawir/Ritonawir Mylan może zwiększać narażenie na ibrutynib, co może powodować zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Lopinawir/Ritonawir Mylan musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir	Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Lopinawir/Ritonawir Mylan jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczność (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
Wenetoklaks	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności wenetoklaksu.</p>
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: stężenia mogą ulec zmianie, gdy lek ten podawany jest z lopinawirem i rytonawirem, w wyniku indukcji izoenzymu CYP2C9.	Zaleca się monitorowanie INR (ang. <i>international normalised ratio</i> ).
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu rywaroksabanu i leku Lopinawir/Ritonawir Mylan może zwiększyć narażenie na działanie rywaroksabanu, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów leczonych jednocześnie lopinawirem i rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się podawania worapaksaru w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan (patrz punkt 4.4 oraz ChPL worapaksaru).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Fenytoina	<p>Fenytoina: stężenia w stanie stacjonarnym mogą umiarkowanie zmniejszyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir indukuje izoenzymy CYP2C9 i CYP2C19.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą zmniejszyć się, ponieważ fenytoina indukuje izoenzym CYP3A.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając fenytoinę z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan .</p> <p>Należy monitorować stężenia fenytoiny, gdy lek ten podawany jest w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki leku Lopinawir/Ritonawir Mylan. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Mylan raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.</p>
Karbamazepina i fenobarbital	<p>Karbamazepina: stężenia w surowicy mogą się zwiększać, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszać ponieważ karbamazepina i fenobarbital indukują izoenzym CYP3A.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając karbamazepinę lub fenobarbital z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</p> <p>Należy monitorować stężenia karbamazepiny i fenobarbitalu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki leku Lopinawir/Ritonawir Mylan. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Mylan raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.</p>

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
Lamotrygina i walproinianiany	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Ze względu na indukcję glukuronidacji lamotryginy.</p> <p>Walproinianiany: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących leku Lopinawir/Ritonawir Mylan jednocześnie z kwasem walproinowym lub jego solami, należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>U pacjentów, którzy rozpoczynają lub przerywają przyjmowanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan w okresie jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje się lek Lopinawir/Ritonawir Mylan lub zmniejszenie dawki, jeśli zaprzestaje się stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan. Z tego względu zaleca się regularne oznaczanie stężenia lamotryginy w osoczu, szczególnie przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan, w celu ustalenia czy jest konieczna modyfikacja dawki lamotryginy.</p> <p><u>U pacjentów, którzy przyjmują lek Lopinawir/Ritonawir Mylan i rozpoczynają stosowanie lamotryginy:</u> nie jest konieczna zmiana zalecanego stopniowego zwiększania dawki lamotryginy.</p>
<i>Leki przeciwdepresyjne i przeciwlękowe</i>		
<p>Trazodon pojedyncza dawka  (Rytonawir, 200 mg dwa razy na dobę)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Po podaniu w skojarzeniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan powoduje podobne zwiększenie narażenia na działanie trazodonu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego oraz rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol i itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: stężenia w surowicy mogą się zwiększać, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (>200 mg na dobę).
Worykonazol	Worykonazol: stężenia mogą się zmniejszać.	Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru w małych dawkach (100 mg dwa razy na dobę), takich jak w tabletkach leku Lopinawir/Ritonawir Mylan jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka nie uzasadnia stosowania worykonazolu.
<i>Leki przeciw dnie moczanowej</i>		
Kolchicina pojedyncza dawka  (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	Kolchicina: AUC: ↑ 3-krotne C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-krotne  W wyniku hamowania Pgp i (lub) izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z kolchicyną pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z kolchicyną, takich jak toksyczne działanie na układ nerwowo-mięśniowy (w tym rhabdomyoliza) (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli konieczne jest leczenie lopinawirem z rytonawirem. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kolchicyny.
<i>Leki przeciwhistaminowe</i>		
Astemizol Terfenadyna	Zwiększenie stężeń w osoczu wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i astemizolu lub terfenadyny jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywoływanych przez te leki (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenia mogą się zwiększyć wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, szczególnie rabdomiolizy (patrz punkt 4.3). W przypadku jego stosowania w zakażeniach kostno-stawowych, kiedy jednoczesne podawanie jest nieuniknione, bezwzględnie zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną działań niepożądanych ze strony mięśni (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciw mykobakteriom</i>		
Bedakwilina, pojedyncza dawka  (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę, dawka wielokrotna)	Bedakwilina: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Bardziej zaznaczoną ekspozycję osoczną na bedakwilinę można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.  Hamowanie CYP3A4 jest prawdopodobnie spowodowane przez lopinawir + rytonawir.	Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakwiliną, należy unikać stosowania skojarzenia bedakwiliny z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakwilinę w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakwiliny).
Delamanid (100 mg dwa razy na dobę)  (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę)	Delamanid AUC: ↑ 22%  Metabolit DM-6705 (czynny metabolit delamanidu) AUC: ↑ 30%  Bardziej zaznaczoną ekspozycję na metabolit DM-6705 można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem	Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego delamanidu).

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Ryfabutyna, 150 mg raz na dobę	Ryfabutyna (substancja czynna i czynny metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna): AUC: ↑ 5,7-krotne C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-krotne	Jeśli ryfabutyna stosowana jest z lekiem Lopinavir/Ritonavir Mylan, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu, podawana w wyznaczone dni (np. poniedziałek - środa - piątek). W związku ze spodziewanym zwiększeniem narażenia na ryfabutynę, zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg 3 razy w tygodniu zaleca się dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu, podawanej w wyznaczone dni. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może być niewystarczająca dla zapewnienia optymalnego narażenia na ryfabutynę, co wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności na ryfabutynę i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania leku Lopinavir/Ritonavir Mylan.



<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Ryfampicyna	Lopinawir: może wystąpić znaczne zmniejszenie stężeń lopinawiru, ponieważ ryfampicyna indukuje izoenzym CYP3A.	Nie zaleca się podawania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan w skojarzeniu z ryfampicyną, ponieważ zmniejszenie się stężeń lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Modyfikacja dawki leku Lopinawir/Ritonawir Mylan 400 mg/400 mg (tzn. lopinawir i rytonawir 400/100 mg + rytonawir 300 mg) dwa razy na dobę umożliwia skompensowanie działania ryfampicyny indukującego izoenzym CYP3A4. Taka modyfikacja dawki może się jednak wiązać ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT oraz nasileniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Należy zatem unikać takiego leczenia skojarzonego, jeśli nie jest ono bezwzględnie konieczne. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, zwiększoną dawkę leku Lopinawir/Ritonawir Mylan 400 mg/400 mg dwa razy na dobę można podawać w skojarzeniu z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i działanie lecznicze. Dawkę leku Lopinawir/Ritonawir Mylan należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu.	Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń pimozydu.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i pimozydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków (patrz punkt 4.3).

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Kwetiapina	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny.	Równoczesne stosowanie lopinawiru i rytonawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny.
<i>Pochodne benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam podawany pozajelitowo: AUC: ↑ 4-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir i rytonawir.	Leku Lopinawir/Ritonawir Mylan nie należy stosować w skojarzeniu z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli leku Lopinawir/Ritonawir Mylan stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć modyfikację dawki midazolamu zwłaszcza wtedy, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.
<i>Agonista receptora adrenergicznego β<sub>2</sub> (długodziałający)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: należy oczekiwać zwiększenia stężeń wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie w skojarzeniu może spowodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego związanych ze stosowaniem salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i częstoskurczu zatokowego. Z tego względu, nie zaleca się jednoczesnego podawania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z salmeterolem (patrz punkt 4.4).
<i>Leki hamujące kanał wapniowy</i>		
Felodypina, nifedypina I nikardypina	Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia w surowicy mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się kliniczne monitorowanie działań leczniczych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan.
<i>Kortykosteroidy</i>		

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Deksametazon	Lopinawir: stężenia mogą zmniejszyć się, ponieważ deksametazon indukuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się monitorowanie kliniczne skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy leki te są podawane z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan.
Propionian flutykazonu, budesonid, triamcynolon wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy	Propionian flutykazonu 50 µg donosowo 4 razy na dobę: Stężenia w osoczu: ↑ Stężenia kortyzolu: ↓ 86%	Podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej należy oczekiwać nasilenia jego działania. Zgłaszano występowanie układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym wziewnie lub donosowo; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budesonidu i triamcynolonu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego podawania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować leczenia dokładnie kontrolować ich działania miejscowe i układowe lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, podczas odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
Awanafil (rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Awanafil: AUC: ↑ 13-krotnie W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z awanofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	W leczeniu nadciśnienia płucnego: podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan jednocześnie z syldenafilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podawanie lopinawiru i rytonawiru jednocześnie z tadalafilami nie jest zalecane. <u>W zaburzeniach erekcji:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym lek Lopinawir/Ritonawir Mylan oraz nasilić ich kontrolę ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym niedociśnienia, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan nie należy podawać syldenafilu w dawkach większych niż 25 mg w ciągu 48 godzin, a tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg co 72 godziny.
Syldenafil	Syldenafil: AUC: ↑ 11-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	
Wardenafil	Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir i rytonawir.	Stosowanie wardenafilu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Pochodne sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń w surowicy wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i pochodnych sporyszu jest przeciwwskazane, ponieważ prowadzi do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).
<i>Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego</i>		
Cyzapryd	Zwiększenie stężeń w surowicy wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i cyzaprydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
<i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i>		
Elbaswir/grazoprewir (50/200 mg raz na dobę)	Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotnie C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-krotnie C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-krotnie  Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotnie C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-krotnie C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-krotnie  (połączenie mechanizmów, w tym hamowanie przez CYP3A)  Lopinawir: ↔	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Mylan i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/pibrentaswir	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru i produktu Lopinawir/Ritonawir Mylan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir  (25/150/100 mg raz na dobę + 400 mg dwa razy na dobę)  Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	Ombitaswir: ↔  Parytaprewir: AUC: ↑ 2,17-krotnie C <sub>max</sub> : ↑ 2,04-krotnie C <sub>trough</sub> : ↑ 2,36-krotnie  (hamowanie CYP3A/transporterów błonowych (efflux transporters))  Dazabuwir: ↔  Lopinawir: ↔	Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.  Lopinawir + rytonawir w dawce 800/200 mg raz na dobę był podawany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Działanie leków działających bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C i lopinawiru było podobne do obserwowanego podczas podawania lopinawiru + rytonawiru w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.3).
Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir  (25/150/100 mg raz na dobę)  Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę	Ombitaswir: ↔  Parytaprewir: AUC: ↑ 6,10-krotnie C <sub>max</sub> : ↑ 4,76-krotnie C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33-krotnie  (hamowanie CYP3A/ transporterów błonowych (efflux transporters))  Lopinawir: ↔	Działanie leków działających bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C i lopinawiru było podobne do obserwowanego podczas podawania lopinawiru + rytonawiru w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.3).

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir	Stężenia w surowicy sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B1/3 przez lopinawir + rytonawir. Jednak tylko zwiększenie ekspozycji na woksylaprewir jest uważane za istotne klinicznie.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinawir/Ritonawir Mylan i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszyć, ponieważ preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny indukują izoenzym CYP3A.	Nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny razem z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan. Jeśli pacjent stosuje już preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenia leku Lopinawir/Ritonawir Mylan mogą się zwiększyć po zaprzestaniu stosowania dziurawca i może być konieczne ponowne dobranie dawki leku Lopinawir/Ritonawir Mylan. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego rozpoczęcie przyjmowania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca jest bezpieczne.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimus	Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się częstsze kontrolowanie stężeń terapeutycznych tych leków w osoczu, aż do ich ustabilizowania.
<i>Leki obniżające stężenie lipidów w osoczu</i>		
Lowastatyna i symwastatyna	Lowastatyna, symwastatyna: znaczne zwiększenie stężeń w osoczu, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Ponieważ zwiększenie stężeń inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rhabdomiolizę, podawanie tych produktów leczniczych razem z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan
<i>Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi</i>		
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinawir/Ritonawir Mylan z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5,9-krotne C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir i rytonawir.	Nie zaleca się podawania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan razem z atorwastatyną. Jeśli uważa się, że stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna, 20 mg raz na dobę	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C <sub>max</sub> : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny zasadniczo nie zależy od izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie stężeń rozuwastatyny w osoczu. Mechanizm tej interakcji może wynikać z działania hamującego na białka transportowe.	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy lek Lopinawir/Ritonawir Mylan stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4).
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie należy oczekiwać istotnych pod względem klinicznym interakcji. Metabolizm prawastatyny nie zależy od izoenzymu CYP450. Metabolizm fluwastatyny częściowo zależy od izoenzymu CYP2C9.	Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie fluwastatyny lub prawastatyny.
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfina, 16 mg raz na dobę	Buprenorfina: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		

<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Mylan ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezskórne), konieczne jest stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży.
<i>Środki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i>		
Bupropion	Bupropion i jego czynny metabolit, hydroksybupropion: AUC i C <sub>max</sub> : ↓ ~ 50%  Działanie to może być spowodowane indukcją metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie w skojarzeniu leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z bupropionem uznane jest za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując skuteczność kliniczną bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo zaobserwowanej indukcji metabolizmu.
<i>Terapia zastępcza hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną.	Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem i rytonawirem.
<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	Lopinawir + rytonawir: stężenia lopinawiru + rytonawiru w osoczu mogą się zmniejszyć wskutek indukcji izoenzymu CYP3A4 przez bozentan.  Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C <sub>max</sub> : ↑ 6-krotne Początkowo, C <sub>min</sub> bozentanu: ↑ około 48-krotne. W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Należy zachować ostrożność stosując lek Lopinawir/Ritonawir Mylan z bozentanem. Gdy lopinawir i rytonawir podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV, a pacjentów dokładnie obserwować w kierunku objawów toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		



<b>Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej</b>	<b>Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizm interakcji</b>	<b>Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Mylan</b>
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych, nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji leku Lopinawir/Ritonawir Mylan z dapsonem, trimetoprymem z sulfametoksazolem, azytromycyną lub flukonazolem.		

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

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

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

##### Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir wydziela się z mlekiem. Nie wiadomo, czy lek ten wydziela się z mlekiem kobiecym. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby matka zakażona HIV nie karmiła dziecka piersią, aby uniknąć przeniesienia HIV.

##### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia lopinawirem z rytonawirem zgłaszano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lopinawirem i rytonawirem podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia. Ryzyko biegunki może być większe, gdy lopinawir i rytonawir podaje się raz na dobę. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować w początkowym okresie leczenia, a hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. W badaniach fazy II-IV działania niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu 7% pacjentów.

Należy podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących lopinawir i rytonawir odnotowano przypadki zapalenia trzustki, w tym także u chorych, u których wystąpiła hipertriglicerydemia. Ponadto, w czasie leczenia lopinawirem i rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odcinka PR (patrz punkt 4.4).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Reakcje niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, w tym zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie mieszków włosowych i czyrak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często Niezbyt często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy Zapalny zespół rekonstrukcyjnej immunologicznej
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hipogonadyzm

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Reakcje niepożądane</b>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często  Niezbyst często	Zaburzenia związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi, w tym cukrzyca, hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia Zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często Niezbyst często	Niepokój Niezwyczajne sny, osłabienie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często  Niezbyst często	Ból głowy (w tym migrena), neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność Udar mózgu, drgawki, zaburzenia smaku, brak smaku, drżenie mięśniowe
Zaburzenia oka	Niezbyst często	Niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyst często	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyst często	Zaburzenia spowodowane zmianami miażdżycowymi, takie jak zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, niedomykalność zastawki trójdzielnej
Zaburzenia naczyniowe	Często Niezbyst często	Nadciśnienie tętnicze Zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Często       Niezbyst często	Biegunka, nudności Zapalenie trzustki <sup>1</sup> , wymioty, choroba refluksowa przełyku, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego, bóle brzucha (w nadbrzuszu i dole brzucha), poszerzenie obwodu brzucha, niestrawność, żylaki odbytu, wzdęcia z oddawaniem gazów Krwotok z przewodu pokarmowego, w tym wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i krwotok z odbytnicy, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie w jamie ustnej, nietrzymanie kału, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często  Niezbyst często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT Żółtaczką, stłuszczenie wątroby, hepatomegalia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka plamkowo-grudkowa, zapalenie skóry z wysypką, w tym wyprysk i łojotokowe zapalenie skóry, poty nocne, świąd

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
	Niezbyt często  Rzadko	Łysienie, zapalenie naczyń włosowatych, zapalenie naczyń krwionośnych Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często  Niezbyt często	Bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym ból stawów i ból pleców, zaburzenia mięśni, takie jak osłabienie siły mięśni i skurcze Rabdomioliza, martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często  Nieznana	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zapalenie nerek, krwimocz Kamica nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania - brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, w tym astenia

<sup>1</sup>patrz punkt 4.4: zapalenie trzustki i lipidy

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu podawany drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić podczas podawania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, informowano o zwiększaniu się aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), bólach mięśni, zapaleniu mięśni oraz, rzadko, o rabdomiolizie.

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwwirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwwirusowej (cART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddawanych długotrwałej złożonej terapii przeciwwirusowej (cART). Częstość występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

#### Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych (patrz Tabela w punkcie b).

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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

### **4.9 Przedawkowanie**

Dotychczas zebrane doświadczenia na temat ostrego przedawkowania lopinawiru i rytonawiru u ludzi są ograniczone.

Niepożądane objawy kliniczne obserwowane u psów, to: ślinotok, wymioty oraz biegunka lub nieprawidłowe stolce. Objawy działania toksycznego obserwowane u myszy, szczurów i psów, to: zmniejszenie aktywności, ataksja, wyniszczenie, odwodnienie i drżenia mięśniowe.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania lopinawiru i rytonawiru. Postępowanie po przedawkowaniu lopinawiru i rytonawiru polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeśli to wskazane, należy usunąć niewchłonięty lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętego leku. Ponieważ lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki złożone stosowane w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR10.

#### Mechanizm działania

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

#### Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 39 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górną granicą 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV/r 400/100 mg dwa razy na dobę i w grupie otrzymującej większą od leczniczej dawkę 800/200 mg dwa razy na dobę. Wydłużenie zespołu QRS, wynoszące od

6 ms do 9,5 ms, wywołane podawaniem lopinawiru z rytonawirem w dużej dawce (800/200 mg dwa razy na dobę), przyczynia się do wydłużenia odstępu QT. Obydwa schematy dawkowania powodowały, że narażenie w 3. dniu było około 1,5 i 3-krotnie większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanych dawek LPV/r raz na dobę lub dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF  $\geq 60$  ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

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

### Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

### Oporność

#### *Selekcja oporności *in vitro**

*In vitro* wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem wyłącznie lopinawiru oraz lopinawiru i rytonawiru w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu podczas leczenia lopinawirem i rytonawirem. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach świadczy o tym, że rytonawir w opisanych stężeniach nie wpływa istotnie na selekcję opornych na lopinawir wirusów. Podsumowując, z charakterystyki *in vitro* fenotypowej oporności krzyżowej między lopinawirem i innymi inhibitorami proteazy wynika, że zmniejszona wrażliwość na lopinawir ściśle koreluje ze zmniejszeniem wrażliwości na rytonawir i indynawir, ale nie koreluje ściśle ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir, sakwinawir i nelfinawir.

#### *Analiza oporności u pacjentów nie poddawanych uprzednio leczeniu przeciwretrowirusowemu*

W badaniach klinicznych, w których analizowano ograniczoną liczbę wyizolowanych szczepów, nie obserwowano selekcji oporności na lopinawir u nieleczonych uprzednio pacjentów bez istotnej początkowej oporności na inhibitory proteazy. Dodatkowe informacje, patrz szczegółowy opis badań klinicznych.

#### *Analiza oporności u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy*

Selekcję oporności na lopinawir u pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia inhibitorem proteazy, charakteryzowano na podstawie analizy kolejnych izolatów od 19 pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. U pacjentów tych wystąpiła niepełna supresja wirusologiczna lub nawrót wirerii po początkowej odpowiedzi na leczenie lopinawirem i rytonawirem i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wirerii (zdefiniowana jako pojawienie się nowych mutacji lub dwukrotne zwiększenie fenotypowej oporności na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których izolaty wyjściowe wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej pojawiały się mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również

mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. 19 izolatów wykazało 4,3-krotne zwiększenie wartości IC<sub>50</sub> w porównaniu do izolatów wyjściowych (6,2 do 43-krotne w porównaniu do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru przeciw 112 izolatom klinicznym pochodzącym od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych izolatów następujące mutacje proteazy HIV związane były ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Mediana wartości IC<sub>50</sub> lopinawiru przeciw izolatom z mutacjami 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 i 8 - 10 w powyższych pozycjach aminokwasów była odpowiednio 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0-krotnie większa od wartości IC<sub>50</sub> przeciw HIV typu dzikiego. W szesnastu wirusach, które wykazywały > 20-krotną zmianę wrażliwości, mutacje wystąpiły w pozycjach 10, 54, 63 plus 82 i (lub) 84. Ponadto, wirusy te zawierały średnio 3 mutacje w pozycjach aminokwasów 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Poza mutacjami opisanymi powyżej, mutacje V32I i I47A obserwowano w wyizolowanych po nawrocie wirusach ze zmniejszoną wrażliwością na lopinawir, pochodzących od pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i otrzymujących aktualnie lopinawir i rytonawir. Natomiast mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wirusii od pacjentów leczonych produktem lopinawirem i rytonawirem.

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

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

Znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir badano oceniając wirusologiczną odpowiedź na leczenie lopinawirem i rytonawirem, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa, u 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy. Wartość IC<sub>50</sub> lopinawiru przeciw 56 początkowym izolatom wirusa była od 0,6 do 96-krotnie większa niż wartość IC<sub>50</sub> przeciw HIV typu dzikiego. Po 48 tygodniach leczenia lopinawirem i rytonawirem, efawirenzem i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, poziom RNA HIV w osoczu ≤ 400 kopii/ml stwierdzono u 93% (25/27), 73% (11/15) i 25% (2/8) pacjentów z początkową wrażliwością na lopinawir zmniejszoną odpowiednio < 10 razy, 10 do 40 razy oraz > 40 razy. Ponadto, odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) pacjentów z mutacjami 0 - 5, 6 - 7 oraz 8 - 10 z powyższych mutacji proteazy HIV, związanych ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali uprzednio ani lopinawiru i rytonawiru, ani efawirenu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenu, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. W badaniu tym nie uczestniczyła grupa kontrolna złożona z pacjentów nie otrzymujących lopinawiru i rytonawiru.

#### Oporność krzyżowa

Aktywność innych inhibitorów proteazy przeciw wyizolowanym wirusom, w których rozwinęła się narastająca oporność na lopinawir po zastosowaniu leczenia lopinawirem i rytonawirem u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy: Występowanie oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy analizowano w uzyskanych po nawrocie wirusii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań fazy II i jednego badania fazy III lopinawiru i rytonawiru u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC<sub>50</sub> lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wirusii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana), w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wirusii albo zachowały oporność (jeśli wykazywały na początku oporność krzyżową), albo rozwinęły istotną

oporność krzyżową na indynawir, sakwinawir i atazanawir. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie aktywności amprenawiru, a wartości IC<sub>50</sub> dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 3,7-krotnie i 8-krotnie (mediana). Wyizolowane wirusy zachowały wrażliwość na typranawir, a wartości IC<sub>50</sub> dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 1,9-krotnie i 1,8-krotnie (mediana). Charakterystyka Produktu Leczniczego Aptivus zawiera dodatkowe informacje na temat stosowania typranawiru w leczeniu zakażenia HIV-1 opornego na lopinawir, w tym informacje o genotypowych cechach prognozujących odpowiedź na leczenie.

### Wyniki badań klinicznych

Wpływ lopinawiru i rytonawiru (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na markery biologiczne (poziom RNA HIV w osoczu oraz liczbę komórek T CD4+) badano w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających od 48 do 360 tygodni.

#### *Stosowanie u dorosłych*

Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M98-863 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z udziałem 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych, oceniającym skuteczność lopinawiru i rytonawiru (400/100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę), podawanych razem ze stawudyną i lamiwudyną. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 259 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 2 do 949 komórek/mm<sup>3</sup>), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,9 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log<sub>10</sub> kopii/ml).

Tabela 1

<b>Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863</b>		
	<b>Lopinawir i rytonawir (N=326)</b>	<b>Nelfinawir (N=327)</b>
RNA HIV < 400 kopii/ml*	75%	63%
RNA HIV < 50 kopii/ml*†	67%	52%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

† p<0,001

U 113 pacjentów leczonych nelfinawirem i 74 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem od 24. tygodnia do 96. tygodnia leczenia włącznie, stwierdzono poziom RNA HIV powyżej 400 kopii/ml. Dane o wirusach z tej grupy, wyizolowanych od 96 pacjentów leczonych nelfinawirem i od 51 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem, można było uzupełnić o badania oporności. Oporność na nelfinawir, zdefiniowaną jako stwierdzenie w proteazie mutacji D30N lub L90M, zaobserwowano u 41 z 96 (43%) pacjentów. Oporności na lopinawir, zdefiniowanej jako istnienie wszelkich pierwotnych lub czynnych miejsc mutacji w proteazie (patrz powyżej), nie zaobserwowano u żadnego z 51 (0%) pacjentów. Brak oporności na lopinawir potwierdzono analizą fenotypową.

Badanie M05-730 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem klinicznym, w którym u 664 pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano leczenie



lopinawirem z rytonawirem, podawanym w dawce 800/200 mg raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF (fumaran dizoproksylu tenofowiru) i emtrycytabiną, z leczeniem lopinawirem z rytonawirem, podawanym w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF i emtrycytabiną. Zważywszy na interakcję farmakokinetyczną między lopinawirem z rytonawirem a tenofowirem (patrz punkt 4.5), dokładne odniesienie wyników tego badania do sytuacji, gdy z lopinawirem z rytonawirem stosuje się inne leczenie podstawowe może nie być możliwe. Pacjentów losowo, w stosunku 1:1, przydzielono do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem w dawce 800/200 mg raz na dobę (n=333) lub do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (n=331). W obrębie każdej grupy dokonano dodatkowego podziału w stosunku 1:1 (tabletki lub kapsułki miękkie). Pacjentom podawano produkt w postaci tabletek lub w postaci kapsułek miękkich przez 8 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali produkt w postaci tabletek raz na dobę lub dwa razy na dobę przez pozostały okres badania. Pacjentom podawano emtrycytabinę w dawce 200 mg raz na dobę i tenofowir DF w dawce 300 mg raz na dobę. Protokół określał, że podawanie raz na dobę jest porównywalne do podawania dwa razy na dobę, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie (raz na dobę minus dwa razy na dobę) nie była mniejsza niż -12% w 48. tygodniu. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 39 lat (zakres: 19 do 71 lat), 75% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 78%. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 216 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 20 do 775 komórek/mm<sup>3</sup>), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu 5,0 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: 1,7 do 7,0 log<sub>10</sub> kopii/ml).

Tabela 2

<b>Odpowiedź wirusologiczna u uczestniczących w badaniu pacjentów w 48. i 96. tygodniu</b>						
	<b>48. tydzień</b>			<b>96. tydzień</b>		
	<b>Raz na dobę</b>	<b>2 razy na dobę</b>	<b>Różnica [95% CI]</b>	<b>Raz na dobę</b>	<b>2 razy na dobę</b>	<b>Różnica [95% CI]</b>
NC = niepowodzenie	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3% [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
Obserwowane dane	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Do końca 96. tygodnia, wyniki genotypowej analizy oporności uzyskano u 25 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i 26 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u żadnego z pacjentów nie wykryto oporności na lopinawir, a w grupie otrzymującej produkt dwa razy na dobę, u jednego pacjenta z istotną początkową opornością na inhibitory proteazy wykryto dodatkową oporność na lopinawir w czasie udziału w badaniu.

Utrzymującą się odpowiedź wirusologiczną na lopinawir z rytonawirem (w skojarzeniu nukleozydowymi lub nukleotydomi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) stwierdzono również w małym badaniu klinicznym fazy II (M97-720) w czasie leczenia trwającego 360 tygodni. W badaniu tym leczono lopinawirem z rytonawirem początkowo stu pacjentów (w tym 51 pacjentów otrzymywało 400/100 mg dwa razy na dobę, zaś 49 pacjentów otrzymywało albo 200/100 mg dwa razy na dobę, albo 400/200 mg dwa razy na dobę). Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania wszyscy pacjenci przeszli do fazy otwartej, otrzymując lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa

razy na dobę. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (39%) przerwało udział w badaniu, w tym 16 (16%) z powodu działań niepożądanych, z których jedno wiązało się ze zgonem pacjenta. Badanie ukończyło 61 pacjentów (35 z nich otrzymywało zalecaną dawkę 400/100 mg dwa razy na dobę przez cały okres badania).

Tabela 3

<b>Wyniki w 360. tygodniu: badanie M97-720</b>	
	<b>Lopinawir z rytonawirem (N=100)</b>
RNA HIV < 400 kopii/ml	61%
RNA HIV < 50 kopii/ml	59%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm <sup>3</sup> )	501

W ciągu 360 tygodni leczenia genotypową analizę wyizolowanych wirusów przeprowadzono z powodzeniem u 19 z 28 pacjentów z potwierdzonym poziomem RNA HIV powyżej 400 kopii/ml i nie wykryto pierwotnych ani czynnych miejsc mutacji w proteazie (aminokwasy w pozycjach 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ani fenotypowej oporności na inhibitor proteazy.

#### *Pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo*

Badanie M06-802 było randomizowanym otwartym badaniem porównującym bezpieczeństwo, tolerowanie i działanie przeciwretrowirusowe lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek stosowanych raz na dobę i dwa razy na dobę u 599 osób z wykrywalnym mianem wirusa otrzymujących aktualnie leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni lopinawirem z rytonawirem. Losowo, w proporcji 1:1, przydzielono ich do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem 800/200 mg raz na dobę (n=300) lub lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę (n=299). Pacjentom podawano co najmniej dwa nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, wybrane przez badacza. Zakwalifikowana do badania populacja była leczona uprzednio inhibitorami proteazy w umiarkowanym stopniu. Ponad połowa pacjentów nie była nigdy wcześniej leczona inhibitorami proteazy, a u około 80% pacjentów występował szereg z mniej niż 3 mutacjami opornymi na inhibitory proteazy. Średni wiek uczestniczących w badaniu pacjentów wynosił 41 lat (zakres: 21 do 73 lat); 51% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 66%. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 254 komórek/mm<sup>3</sup> (zakres: 4 do 952 komórek/mm<sup>3</sup>), a średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,3 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres: 1,7 do 6,6 log<sub>10</sub> kopii/ml). U około 85% pacjentów miano wirusa wynosiło < 100 000 kopii/ml.

Tabela 4

<b>Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu u pacjentów uczestniczących w badaniu 802</b>			
	<b>Raz na dobę</b>	<b>2 razy na dobę</b>	<b>Różnica [95% CI]</b>
NC = niepowodzenie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Obserwowane dane	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm <sup>3</sup> )	135	122	

W ciągu 48 tygodni genotypową analizę oporności uzyskano u 75 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i u 75 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u 6/75 (8%) pacjentów wykryto nowe pierwotne miejsca mutacji związanej ze stosowaniem inhibitora proteazy (kodony 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), podobnie jak u 12/77 (16%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt dwa razy na dobę.

#### *Stosowanie u dzieci*

Badanie M98-940 było otwartym badaniem lopinawiru z rytonawirem w postaci płynu, przeprowadzonym u 100 dzieci, które nie otrzymywały (44%) lub otrzymywały (56%) uprzednio leki przeciwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie był uprzednio leczony nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dawkę 230 mg lopinawiru i 57,5 mg rytonawiru na m<sup>2</sup> pc. lub do grupy otrzymującej dawkę 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m<sup>2</sup> pc. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni, otrzymywali również nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni, otrzymywali newirapinę oraz jeden lub dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Po trzech tygodniach leczenia u każdego pacjenta oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku oraz profil farmakokinetyczny w obu schematach leczenia. Następnie u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie podając dawkę 300/75 mg/m<sup>2</sup> pc. Średni wiek pacjentów wynosił 5 lat (zakres: 6 miesięcy do 12 lat) w tym czternastu pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, a 6 pacjentów w wieku 1 roku lub poniżej. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 838 komórek/mm<sup>3</sup>, a średni początkowy poziom w osoczu RNA HIV-1 4,7 log<sub>10</sub> kopii/ml.

Tabela 5

<b>Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-940</b>		
	<b>Bez uprzedniego leczenia przeciwretrowirusowego (N=44)</b>	<b>Po uprzednim leczeniu przeciwretrowirusowym (N=56)</b>
RNA HIV < 400 kopii/ml	84%	75%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 jest prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, które oceniało profil farmakokinetyczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg dwa razy na dobę w porównaniu do stosowania raz na dobę. Dawkę ustalano w zależności od masy ciała i stosowano jako składnik złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART) u zakażonych HIV-1 dzieci, u których osiągnięto supresję wirusologiczną (n=173). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci, jeśli były w wieku poniżej 18 lat, ich masa ciała wynosiła ≥ 15 kg, otrzymywały leczenie cART, którego składnikiem był lopinawir z rytonawirem, u których miano kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml przez co najmniej 24 tygodnie i były w stanie połykać tabletki. W 48. tygodniu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki dwa razy na dobę (n=87) u dzieci i młodzieży, którym podawano lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg było zgodne z wynikami oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych uprzednio u dorosłych i u dzieci, z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z potwierdzonym nawrotem wirerii ≥ 50 kopii/ml w ciągu 48. tygodni dalszej obserwacji był większy u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek raz na dobę (12%) niż u pacjentów otrzymujących dawkę dwa razy na dobę (8%, p=0,19), głównie ze względu na niższą adherencję w grupie otrzymującej leczenie raz na dobę. Dane dotyczące skuteczności leczenia przemawiające na korzyść schematu stosowania dwa razy na dobę zostały

potwierdzone przez różnice w parametrach farmakokinetycznych istotnie wskazujące na przewagę korzyści schematu stosowania dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz pacjentów zakażonych HIV. Między obiema grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Lopinawir jest prawie całkowicie metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając jego stężenie w osoczu. W różnych badaniach, w wyniku podawania lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę, u pacjentów zakażonych HIV, średnie stężenie lopinawiru w osoczu w stanie stacjonarnym było 15 do 20-krotnie większe niż stężenie rytonawiru. Stężenia rytonawiru w osoczu stanowiły mniej niż 7% stężeń uzyskanych po podawaniu rytonawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę. *In vitro* wartość  $IC_{50}$  lopinawiru jest około 10-krotnie mniejsza niż rytonawiru. Zatem przeciwwirusowe działanie lopinawiru z rytonawirem jest wynikiem działania lopinawiru.

### Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, bez ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów, w stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie ( $C_{max}$ ) lopinawiru w osoczu  $\pm$ SD wyniosło  $12,3 \pm 5,4$   $\mu$ g/ml i występowało około 4 godziny po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne ( $C_{trough}$ ) przed podaniem dawki porannej wynosiło  $8,1 \pm 5,7$   $\mu$ g/ml. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio  $113,2 \pm 60,5$   $\mu$ g•h/ml. U człowieka nie ustalono bezwzględnej dostępności biologicznej lopinawiru stosowanego w jednym preparacie z rytonawirem.

### Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podanie pojedynczej dawki lopinawiru z rytonawirem 400/100 mg, w postaci tabletek, z posiłkiem (duża zawartość tłuszczu, 872 kcal, z czego 56% z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na czczo wiązało się z nieistotnymi zmianami  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$ . Z tego względu lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Podczas przyjmowania z różnorodnymi posiłkami lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek wykazywał mniejszą zmienność właściwości farmakokinetycznych niż lopinawir z rytonawirem w postaci kapsułek miękkich.

### Dystrybucja

W stanie stacjonarnym lopinawir wiąże się z białkami osocza w około 98-99%. Lopinawir wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną  $\alpha$ -1 (AAG), jak i z albuminą, ale jego powinowactwo do AAG jest większe. W stanie stacjonarnym wiązanie lopinawiru z białkami nie zmienia się w całym zakresie stężeń oznaczanych po podaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę i jest podobne u zdrowych ochotników oraz osób zakażonych HIV.

### Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że lopinawir jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku reakcji oksydacji. Lopinawir jest głównie metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, prawie wyłącznie z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir jest bardzo silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A, przez co hamuje metabolizm lopinawiru, w wyniku czego zwiększa się stężenie lopinawiru w osoczu. Badanie prowadzone u ludzi z użyciem lopinawiru znakowanego  $^{14}C$  wykazało, że po jednorazowym podaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, 89% radioaktywności w osoczu pochodziło z substancji czynnej. U człowieka zidentyfikowano co najmniej 13 metabolitów lopinawiru będących produktami oksydacji. Główne metabolity lopinawiru to para epimerów, o działaniu przeciwwirusowym – 4-okso- i 4-

hydroksymetabolit, ale pochodzą z nich śladowe ilości całkowitej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Wykazano, że rytonawir indukuje enzymy metabolizujące, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu i prawdopodobnie również indukcję metabolizmu lopinawiru. W przypadku wielokrotnego podawania leku stężenie lopinawiru, oznaczane przed podaniem kolejnej dawki, zmniejsza się z czasem i stabilizuje się po około 10-14 dniach.

### Eliminacja

Po jednorazowym podaniu  $^{14}\text{C}$  lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, w moczu i kale wykrywa się odpowiednio  $10,4 \pm 2,3\%$  i  $82,6 \pm 2,5\%$  podanej dawki  $^{14}\text{C}$  lopinawiru. W niezmienionej postaci wydala się z moczem i kałem odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalone jest w niezmienionej postaci z moczem. Efektywny okres półtrwania (między wystąpieniem stężenia maksymalnego i minimalnego) lopinawiru w czasie trwającej 12 godzin przerwy w dawkowaniu wynosi średnio 5-6 godzin, a pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lopinawiru wynosi 6 do 7 l/h.

Podawanie raz na dobę: Farmakokinetykę lopinawiru z rytonawirem podawanego raz na dobę oceniano u pacjentów zakażonych HIV, uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo. Lopinawir z rytonawirem w dawce 800/200 mg podawano w skojarzeniu z emtrycytabiną w dawce 200 mg i tenofowirem DF w dawce 300 mg, stosowanych jako część schematu dawkowania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania lopinawiru z rytonawirem w dawce 800/200 mg raz na dobę przez 2 tygodnie (n=16), bez ograniczeń w spożywaniu posiłków, maksymalne stężenie lopinawiru w osoczu ( $C_{\max}$ ) wynosiło  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  (średnia  $\pm$  SD), około 6 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym przed podaniem dawki rano, średnie stężenie minimalne wynosiło  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ . Wartość AUC lopinawiru w okresie 24 godzinnej przerwy między podaniem dawek wynosiła średnio  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

W porównaniu ze schematem dawkowania dwa razy na dobę, podawanie raz na dobę wiąże się ze zmniejszeniem wartości  $C_{\min}/C_{\text{trough}}$  o około 50%.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci*

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru z rytonawirem w postaci roztworu doustnego w dawce 300/75 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę oraz 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę badano u 53 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. W stanie stacjonarnym średnie wartości AUC,  $C_{\max}$  i  $C_{\min}$  lopinawiru wynosiły odpowiednio  $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$  i  $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$  po podaniu lopinawiru z rytonawirem w postaci roztworu doustnego w dawce 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez newirapiny (n=12) oraz odpowiednio  $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$  i  $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  po podaniu dawki 300/75 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę z newirapiną (n=12). Po zastosowaniu schematu leczenia dawką 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę bez newirapiny i dawki 300/75 mg/m<sup>2</sup> pc. dwa razy na dobę z newirapiną, stężenie lopinawiru w osoczu było podobne do stężenia oznaczonego u dorosłych pacjentów leczonych dawką 400/100 mg dwa razy na dobę bez newirapiny.

#### *Płeć, rasa i wiek*

Nie badano właściwości farmakokinetycznych lopinawiru z rytonawirem u starszych pacjentów. U dorosłych pacjentów nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono także różnic zależnych od rasy.

#### *Ciąża i okres po porodzie*

W otwartym badaniu farmakokinetycznym, 12 kobiet zakażonych HIV, będących poniżej 20. tygodnia ciąży, otrzymywało skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Początkowo, do 30. tygodnia ciąży, przyjmowały lopinawir z rytonawirem 400 mg/100 mg (dwie tabletki 200/50 mg) dwa razy na dobę. W 30. tygodniu ciąży dawkę zwiększono do 500/125 mg (dwie tabletki 200/50 mg plus jedna tabletki 100/25 mg) dwa razy na dobę i stosowano ją do 2 tygodni po porodzie. Stężenia lopinawiru w osoczu oznaczano w czterech trwających 12 godzin okresach podczas II trymestru (tygodnie ciąży 20-24), w III trymestrze przed zwiększeniem dawki (30. tydzień ciąży), w III trymestrze po zwiększeniu dawki (32. tydzień ciąży) i w 8. tygodniu po porodzie. Zwiększenie dawki nie spowodowało istotnego zwiększenia stężenia lopinawiru w osoczu.

W innym otwartym badaniu farmakokinetycznym, 19 kobiet w ciąży zakażonych HIV otrzymywało lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego podczas ciąży, stosowanego również przed zajściem w ciążę. Przed podaniem dawki oraz w odstępach czasu przez okres 12 godzin, w II i III trymestrze, bezpośrednio po porodzie oraz przez 4-6 tygodni po porodzie (u kobiet, które kontynuowały leczenie po porodzie) pobrano serie próbek krwi w celu analizy farmakokinetycznej stężeń całkowitego i niezwiązanego lopinawiru w osoczu.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u zakażonych HIV-1 kobiet w ciąży otrzymujących tabletki lopinawiru z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę przedstawiono w tabeli 6 (patrz punkt 4.2).

Tabela 6

<b>Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych lopinawiru w stanie stacjonarnym u zakażonych HIV kobiet w ciąży</b>			
<b>Parametr farmakokinetyczny</b>	<b>II trymestr n = 17*</b>	<b>III trymestr n = 23</b>	<b>Po porodzie 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>przed podaniem dawki</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 dla C <sub>max</sub> ** n = 16 dla C <sub>przed podaniem dawki</sub> CV = współczynnik zmienności (ang. <i>coefficient of variation</i> )			

#### *Niewydolność nerek*

Nie badano właściwości farmakokinetycznych lopinawiru i rytonawiru u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ w przypadku lopinawiru klirens nerkowy jest nieistotny, zmniejszenie klirensu całkowitego u pacjentów z niewydolnością nerek jest mało prawdopodobne.

#### *Niewydolność wątroby*

Parametry farmakokinetyczne lopinawiru w stanie stacjonarnym u pacjentów zakażonych HIV z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby porównano z analogicznymi parametrami u pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby w ramach badania, w którym podawano wielokrotnie lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia lopinawiru o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności u gryzoni i psów po podaniu dawek wielokrotnych, umożliwiły określenie narządów docelowych leku. Są nimi: wątroba, nerki, gruczoł tarczowy, śledziona i krwinki czerwone we krwi obwodowej. Na zmiany w wątrobie wskazywał obrzęk komórek z ogniskowym

zwyrodnieniem. O ile stopień narażenia powodującego te zmiany był porównywalny do narażenia występującego klinicznie u człowieka lub mniejszy, to dawki podawane zwierzętom były ponad sześciokrotnie większe od zalecanej dawki klinicznej. Tylko u myszy narażenie na dawki co najmniej dwa razy większe od stosowanych u ludzi powodowało niewielkie zwyrodnienie kanałków nerkowych. Nie stwierdzono zmian w nerkach u szczurów i psów. U szczurów zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy powodowało zwiększenie uwalniania TSH, a w rezultacie przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i nie występowały u myszy i psów. Anizocytozę i poikilocytozę z ujemnym odczynem Coombsa obserwowano u szczurów, ale nie u myszy ani u psów. Powiększenie śledziony z histiocytozą obserwowano u szczurów, ale nie u innych gatunków. Stężenie cholesterolu w surowicy było zwiększone u gryzoni, ale nie u psów, a stężenie triglicerydów było zwiększone tylko u myszy.

W badaniach *in vitro* największe badane stężenia lopinawiru z rytonawirem powodowały 30% blokowanie sklonowanych ludzkich kanałów potasowych wyizolowanych z mięśnia sercowego (HERG). W tych stężeniach uzyskiwano narażenie na lopinawir odpowiadające siedmiokrotnej wartości całkowitego stężenia lopinawiru i piętnastokrotnej wartości maksymalnego stężenia w osoczu wolnego lopinawiru u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej. Z kolei, lopinawir z rytonawirem w podobnym stężeniu nie powodował spowolnienia repolaryzacji włókien Purkiniego w sercu psa. Lopinawir z rytonawirem w mniejszym stężeniu nie powodował istotnej blokady prądu jonów potasowych (HERG). Badania dystrybucji leku w tkankach wykonane u szczurów nie wskazały istotnej retencji substancji czynnej w mięśniu sercowym. Po 72 godzinach wartość AUC w mięśniu sercowym wynosiła około 50% wartości AUC mierzonej w osoczu. Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że stężenie lopinawiru w mięśniu sercowym nie będzie istotnie większe od stężenia w osoczu.

U psów w badaniu elektrokardiograficznym obserwowano wyraźny załamek U, związany z wydłużeniem odstępu PR i bradykardią. Uznano, że efekt ten spowodowany jest zaburzeniami elektrolitowymi.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji przedklinicznych nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego działania tego produktu leczniczego na serce u ludzi (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla samic powodowało działania toksyczne na zarodek i płód (utrata ciąży, zmniejszona zdolność do życia płodów, zmniejszona masa ciała płodów, zwiększona częstość występowania zmian kośćca) oraz, po urodzeniu, działanie toksyczne na rozwój (zmniejszenie przeżywalności młodych). Ogólnoustrojowe narażenie na lopinawir z rytonawirem podawanych w dawkach toksycznych dla matki, wpływających na rozwój zarodka i płodu, było mniejsze niż podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi.

Długotrwałe badania rakotwórczości lopinawiru z rytonawirem przeprowadzone na myszach wykazały niegenotoksyczną, mitogenną indukcję guzów wątroby co, jak się powszechnie uważa, ma niewielki związek z zagrożeniami u człowieka.

W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach nie wykazano działania rakotwórczego. Lopinawir z rytonawirem nie działał mutagennie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak: test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

### Tabletka zawiera

Laurynian sorbitanu  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Kopowidon  
Stearylofumarany sodu

### Otoczka

Hypromelozę  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Makrogol  
Hydroksypropylceluloza  
Talk  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Polisorbat 80

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

Butelka HDPE: Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 120 dni.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Lopinawir/Ritonawir Mylan, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane

Blistry OPA/Al./PVC/Aluminium. Dostępne są następujące opakowania:

- 60 (2 pudełka po 30 lub 2 pudełka po 30 x 1 w blistrach jednodawkowych) tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z białego nieprzezroczystego polipropylenu z zakrętką i uszczelką indukcyjną z aluminium oraz środkiem pochłaniającym wilgoć. Dostępne są następujące opakowania:

- 1 butelka zawierająca 60 tabletek powlekanych.

### Lopinawir/Ritonawir Mylan, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

Blistry OPA/Al./PVC/Aluminium. Dostępne są następujące opakowania:

- 120 (4 pudełka po 30 lub 4 pudełka po 30 x 1 w blistrach jednodawkowych) lub 360 (12 pudełek po 30) tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z białego nieprzezroczystego polipropylenu z zakrętką i uszczelką indukcyjną z aluminium oraz środkiem pochłaniającym wilgoć. Dostępne są następujące opakowania:

- 1 butelka zawierająca 120 tabletek powlekanych.
- Opakowania zbiorcze zawierające 360 (3 butelki po 120) tabletek powlekanych.



Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irlandia

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1067/001  
EU/1/15/1067/002  
EU/1/15/1067/003  
EU/1/15/1067/004  
EU/1/15/1067/005  
EU/1/15/1067/006  
EU/1/15/1067/007  
EU/1/15/1067/008

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 listopada 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

01/2022

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.