

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORVİCAL 200 mg/50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet, 50 mg ritonavir ve 200 mg lopinavir içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	500 mg
Kroskarmelloz sodyum	75 mg
Sodyum stearil fumarat	12,3 mg
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.	

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Sarı renkli oblong bir yüzü çentikli, bikonveks film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ORVİCAL, diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine olarak erişkinlerde, adölesanlarda ve 2 yaşın üzerindeki çocuklarda HIV-1 (insan immün yetmezlik virüsü) enfeksiyonu tedavisi için endikedir.

HIV-1 enfeksiyonlu proteaz inhibitörü (PI) tedavisi almış (tecrübeli) hastalarda ORVİCAL seçimi, bireysel viral direnç testine ve hastanın tedavi geçmişine göre belirlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ORVİCAL, HIV enfeksiyonu tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından reçete edilmelidir. ORVİCAL, bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı ya da ezilmemelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkin ve adölesanlar:

ORVİCAL için önerilen standart doz, günde iki kez yemekle birlikte ya da tek başına alınan 400/100 mg'dır (2 adet 200/50 mg tablet).

Yetişkin hastalarda, günlük tek dozun hastanın kontrol altında tutulabilmesi için gerekli görüldüğü durumlarda, ORVİCAL günde bir kez yemekle birlikte ya da tek başına 800/200 mg (4 adet 200/50 mg tablet) olarak uygulanabilir.

Günde tek doz kullanım, çok az sayıda PI ilişkili mutasyona sahip hastalarla sınırlandırılmalıdır (klinik araştırma sonuçlarına göre, 3'ten az PI mutasyonu; popülasyonun

detaylı tanımını için bölüm 5.1'e bkz.). Önerilen standart günde iki doz kullanımı ile karşılaştırıldığında, daha düşük virolojik baskılamanın sürdürülebilirliği (bkz. Bölüm 5.1) ve daha yüksek diyare riski (bkz. Bölüm 4.8) göz önüne alınmalıdır.

ORVİCAL günlük tek doz uygulandığında, karbamazepin, fenobarbital ya da fenitoin ile kombinasyon olarak kullanılmamalıdır.

Eş zamanlı tedavi:

Omeprazol ve Ranitidin ile kullanım

Lopinavir/ritonavir tableti (ORVİCAL) asit azaltıcı ajanlar (omeprazol ve ranitidin) ile doz azaltılmadan kombine edilebilir.

Efavirenz veya Nevirapin ile kullanım

Efavirenz veya nevirapin ile kombine tedavide lopinavir duyarlılığının azalmasının klinik olarak şüpheli (geçmiş tedaviler ve laboratuvar kanıtlarına göre) olduğu yerde ORVİCAL dozu günde 2 kez (örn., iki kez 200/50 mg tablet ve bir kez Lopinavir/Ritonavir 100/25 mg tablet) 500/125 mg olarak kullanılabilir.

ORVİCAL efavirenz ve nevirapin ile kombinasyonda, günlük tek doz olarak uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

ORVİCAL oral yolla alınır, tabletler bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli, kırılmamalı veya ezilmemelidir. ORVİCAL yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda lopinavir maruziyetinde ortalama %30'luk bir artış gözlemlenmiştir ama bunun klinik bir anlamı olması beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler mevcut değildir. ORVİCAL bu hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3.Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği:

Lopinavir ve ritonavirin böbreklerde klirensinin ihmal edilebilir düzeyde olması nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. ORVİCAL şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında dikkatli olunması gerekir (bkz. Bölüm 4.4). Böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış plazma konsantrasyonları beklenmez. Çünkü lopinavir ve ritonavir yüksek derecede protein bağlayıcıdır, hemodiyaliz veya periton diyalizi ile önemli derecede uzaklaştırılması pek mümkün değildir.

Pediyatrik popülasyon (2 yaş ve üstü):

Ritonavir/lopinavir yetişkin dozu (günde iki defa 400/100 mg), 40 kg veya üstündeki çocuklarda veya Vücut Yüzey Alanı (BSA) 1,4 m² veya daha büyük olan çocuklarda kullanılabilir. Vücut ağırlığı 40 kg veya BSA 0,5 ila 1,4 m² arasında olan ve tablet yutabilen çocuklar için lütfen aşağıdaki doz tablosuna bakınız. Ritonavir/lopinavir Oral Solüsyon, tablet yutamayan çocuklar için uygundur. Halihazırda mevcut sınırlı verilere dayanarak, ORVİCAL

pediyatrik hastalarda günde bir kez kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Aşağıdaki tablo ritonavir ve lopinavir 100 mg/25 mg tabletlerin BSA'ya dayanan doz talimatlarını içermektedir:

Efavirenz ve nevirapin ile eş zamanlı alınmayan ve BSA'ya dayanan pediyatrik doz talimatı	
Vücut Yüzey Alanı*(m²)	Günde iki kere tavsiye edilen ritonavir ve lopinavir 100/25 mg tablet sayısı
≥ 0,5 ila < 0,9	2 tablet (200/50 mg)
≥ 0,9 ila < 1,4	3 tablet (300/75 mg)
≥ 1,4	4 tablet (400/100 mg)
*Vücut yüzeyi aşağıdaki denklemlerden hesaplanır: BSA (m ²)= $\sqrt{[\text{Boy (cm)} \times \text{Ağırlık (kg)}] / 3600}$	

Eş zamanlı tedavi: Efavirenz ve nevirapin

Aşağıdaki tablo çocuklarda efavirenz ve nevirapin ile eş zamanlı alınan ve BSA'ya dayanan ritonavir ve lopinavir 100/25 mg tabletlerin doz talimatını içermektedir:

Efavirenz ve nevirapin ile eş zamanlı alınan ve BSA'ya dayanan pediyatrik doz talimatı	
Vücut Yüzey Alanı (m²)	Günde iki kere tavsiye edilen ritonavir ve lopinavir 100/25 mg tablet sayısı
≥ 0,5 ila < 0,8	2 tablet (200/50 mg)
≥ 0,8 ila < 1,2	3 tablet (300/75 mg)
≥ 1,2 ila < 1,4	4 tablet (400/100 mg)
≥ 1,4	5 tablet (500/125 mg)

Aşağıdaki tablo ritonavir ve lopinavir 100/25 mg tabletlerin vücut ağırlığına göre doz talimatlarını içermektedir:

Efavirenz ve nevirapin ile eş zamanlı alınmayan ve vücut ağırlığına dayanan pediyatrik doz talimatı	
Ağırlık (kg)	Günde iki kere tavsiye edilen ritonavir ve lopinavir 100/25 mg tablet sayısı
7 ila <15 kg	Tabletler tavsiye edilmemektedir. Oral solüsyon kullanınız.
15 ila 25 kg	2
> 25 ila 35 kg	3
> 35 kg	4 [#]

[#] Bu doz için alternatif olarak, daha büyük tablet yutabilen hastalarda iki kere 200/50 mg tablet kullanılabilir.

Eş zamanlı tedavi: Efavirenz ve nevirapin

Aşağıdaki tablo çocuklarda efavirenz, nevirapin, nelfinavir veya amprenavir ile eş zamanlı

alınan ve vücut ağırlığına dayanan 100/25 mg tabletlerin doz talimatını içermektedir:

Efavirenz ve nevirapin ile eş zamanlı alınan ve vücut ağırlığına dayanan pediatrik doz talimatı	
Ağırlık (kg)	Günde iki kere tavsiye edilen ritonavir ve lopinavir 100/25 mg tablet sayısı
7 ila <15 kg	Tabletler tavsiye edilmemektedir. Oral süspansiyon kullanınız.
15 ila 20 kg	2
> 20 ila 30 kg	3
> 30 kg ila 45 kg	4 [#]
> 45 kg	5

[#] Bu doz için alternatif olarak, daha büyük tablet yutabilen hastalarda iki kere 200/50 mg tablet kullanılabilir.

2 yaşın altındaki çocuklarda:

2 yaşın altındaki çocuklarda, ORVİCAL'in güvenlik ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Mevcut veri Bölüm 5.2'de sunulmaktadır ancak pozoloji önerisi mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Genel olarak, sıklıkla düşük karaciğer, böbrek veya kalp fonksiyonları gösteren ve beraberinde hastalığı olan veya diğer ilaç tedavileri gören yaşlı hastaların ilaç alımında ve lopinavir/ritonavirin izlenmesinde gerekli tedbirler alınmalıdır.

Gebelik ve doğum sonrası:

- Gebelik ve doğum sonrasında lopinavir/ritonavir doz ayarlaması gerekli değildir.
- Hamile kadınlarda günde bir kez lopinavir/ritonavir uygulaması, farmakokinetik ve klinik veri yetersizliği sebebiyle önerilmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ORVİCAL, liponavir, ritonavir veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

ORVİCAL lopinavir ve ritonavir içermektedir ve bunların her ikisi de P450 izoformu olan CYP3A'nın inhibitörleridir. ORVİCAL; klirens bakımından CYP3A'ya yüksek derecede bağlı olan ve yüksek plazma konsantrasyonlarının ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkili olduğu ilaçlar ile birlikte alınmamalıdır. Bu ilaçlar aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Lopinavir/ritonavir ile birlikte verilmemesi gereken ilaçlar		
İlaç Sınıfı	Birlikte verilmemesi gereken ilaç sınıfı	Rasyonel
Birlikte verilen tıbbi ürün seviyelerinde artış		

Alfa ₁ -adrenoreseptör antagonist	Alfuzosin	Şiddetli hipotansiyona yol açabilecek alfuzosin plazma konsantrasyonlarında artış. Alfuzosin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
Antianjinal	Ranolazin	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artışa yol açabilecek ranolazin plazma konsantrasyonlarında artış (bkz. Bölüm 4.5).
Antiaritmikler	Amiodaron, dronedaron	Amiodaron ve dronedaron plazma konsantrasyonlarında artış. Bu sebeple, aritmi riski veya diğer ciddi advers reaksiyonların riskinde artış (bkz. Bölüm 4.5).
Antibiyotikler	Fusidik asit	Fusidik asit plazma konsantrasyonlarında artış. Dermatolojik enfeksiyonlarda fusidik asit ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
Antikanser ajanlar	Neratinib	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artışa yol açabilecek neratinib plazma konsantrasyonlarında artış (bkz. Bölüm 4.5).
	Venetoklaks	Venetoklaks plazma konsantrasyonlarında artış. Doz başlangıcı ve doz artışı fazında tümör lizis sendromu riskinde artış (bkz. Bölüm 4.5).
Anti –gut	Kolşisin	Kolşisinin plazma konsantrasyonlarında artış. Renal ve/veya hepatik yetmezliği olan hastalarda ciddi ve/veya hayatı tehdit edici reaksiyon potansiyeli (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
Antihistaminikler	Astemizol, terfenadin	Astemizol ve terfenadin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu sebeple, bu ajanlara bağlı ciddi aritmi riskinde artış (bkz. Bölüm 4.5).

Antipsikotikler/ Nöroleptikler		Lurasidon	Ciddi ve/veya yaşamı tehdit eden reaksiyonların potansiyelinde artışa yol açabilecek lurasidon plazma konsantrasyonlarında artış (bkz. Bölüm 4.5).
		Pimozid	Pimozidin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu sebeple, ciddi hematolojik anormalliklerin oluşum riski veya bu ajanlara bağlı diğer ciddi advers etki oluşumunda artış (bkz. Bölüm 4.5).
		Ketiapin	Komaya yol açabilecek ketiapin plazma konsantrasyonlarında artış. Ketiapin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).
Ergot alkaloidleri		Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Ergot türevlerinin plazma konsantrasyonlarında artış, vazospazm ve iskemi dahil akut ergot toksisitesine yol açar (bkz. Bölüm 4.5).
Prokinetik (GI motilite) ajan		Sisaprid	Sisapridin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajana bağlı ciddi aritmi riskinde artış (bkz. Bölüm 4.5).
Hepatit C virüsü doğrudan etkili antiviraller		Elbasvir/grazoprevir	Alanin transaminaz (ALT) yükselişlerinde artış riski (bkz. Bölüm 4.5).
		Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir	Paritaprevir plazma konsantrasyonlarında artış; bu sebeple alanin transaminaz (ALT) yükselişlerinde artış riski (bkz. Bölüm 4.5).
Lipid modifiye edici ajanlar	HMG-CoA redüktaz inhibitörleri	Lovastatin, simvastatin	Lovastatin ve simvastatinin plazma konsantrasyonlarında artış; bu nedenle rabdomiyoliz dahil miyopati riskinde artış (bkz. Bölüm 4.5).
	Mikrozomal trigliserit transfer protein (MTTP)	Lomitapid	Lomitapidin plazma konsantrasyonlarında artış (bkz. Bölüm 4.5).

	inhibitörü		
Fosfodiesteraz (PDE5) inhibitörü	Sildenafil	Sadece pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisi için kullanıldığında kontrendikedir. Sildenafilin plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, sildenafil ile ilişkili advers etki potansiyelinde (hipotansiyon ve senkop dahil) artış. Erektile disfonksiyonu olan hastalarda sildenafille birlikte kullanımı için bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5.	
	Avanafil	Avanafilin plazma konsantrasyonlarında artış (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5.).	
	Vardenafil	Vardenafilin plazma konsantrasyonlarında artış (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5.).	
Sedatifler/hipnotikler	Oral midazolam, triazolam	Oral midazolam ve triazolamın plazma konsantrasyonlarında artış. Bu nedenle, bu ajanlara bağlı aşırı sedasyon ve solunum depresyonu riskinde artış. Parenteral uygulanan midazolam için dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).	
Lopinavir/ritonavir tıbbi ürün seviyesinde azalma			
Bitkisel ürün	St. John's Wort	Lopinavir ve ritonavir plazma konsantrasyonlarında azalma ve klinik etkilerinde azalma riski sebebiyle St. John's Wort (<i>hypericum perforatum</i>) içeren bitkisel preparatlar (bkz. Bölüm 4.5.).	

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Eşlik eden durumları olan hastalar

Karaciğer yetmezliği

Altta yatan önemli karaciğer bozukluğu olan hastalarda, ORVİCAL'in güvenlilik ve etkililiği ortaya konulmamıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda ORVİCAL kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kronik hepatit B ya da C'si olan ve kombine antiretroviral tedavi (CART)

gören hastalar şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonlar bakımından artmış risk altındadır. Hepatit B ya da C için, eş zamanlı olarak antiviral tedavi alınması durumunda, ilgili ilaçların ilgili ürün bilgilerine bakınız.

Kronik hepatit de dahil olmak üzere önceden var olan karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kombinasyon antiretroviral tedavi süresince karaciğer fonksiyonundaki bozulmanın sıklığı artmaktadır ve standart uygulamaya göre izlenmelidirler. Eğer karaciğer hastalığının kötüleştiğine dair bir bulgu var ise, bu tür hastalarda tedaviyi bırakma ya da ara verme düşünülmelidir.

HIV-1 tekil-enfekte hastalarda ve diğer antiretroviral ajanlarla lopinavir/ritonavir tedavisinin başlangıcından 7 gün sonra maruziyet sonrası profilaksi için tedavi gören kişilerde artmış bilirubin seviyeleri ile birlikte olan veya olmayan transaminazlarda artış bildirilmiştir. Bazı vakalarda ciddi hepatik disfonksiyon görülmüştür.

ORVİCAL ile tedaviye başlamadan önce uygun laboratuvar testleri yapılmalı ve tedavi boyunca hasta yakın takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği

Lopinavir ve ritonavirin böbreklerde klirensinin ihmal edilebilir düzeyde olması nedeni ile böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış plazma konsantrasyonları beklenmez. Lopinavir ve ritonavir yüksek derecede proteine bağlı oldukları için hemodiyaliz veya periton diyalizi ile önemli derecede uzaklaştırılmaları pek mümkün değildir.

Hemofili

Proteaz inhibitörleri ile tedavi edilen tip A ve B hemofili hastalarında spontan deri hematomları ve hemartroz dahil kanamalarda artış olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalara ilave faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında proteaz inhibitörleriyle tedaviye devam edilmiş veya tedavi kesilmişse yeniden başlanmıştır. Etki mekanizması aydınlatılmış olmamakla birlikte, nedensel bir ilişki bulunduğu düşünülmektedir. Hemofili hastaları bu nedenle kanama artışı olasılığı hakkında bilgilendirilmelidir.

Lipid yükselmeleri

ORVİCAL tedavisi, total kolesterol ve trigliseritlerin konsantrasyonunda artışlarla sonuçlanır. ORVİCAL tedavisine başlamadan önce ve tedavi boyunca düzenli aralıklarla kolesterol ve trigliserid testleri yapılmalıdır. Başlangıçta yüksek değerlere sahip ve lipid bozukluğu öyküsü olan hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Yağ düzensizlikleri klinik açıdan uygun olacak şekilde tedavi edilmelidir (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile potansiyel etkileşimler hakkında ilave bilgi için bkz. Bölüm 4.5).

Pankreatit

Lopinavir/ritonavirin alan hastalarda hipertrigliseridemi gelişenler dahil, pankreatit olguları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda, pankreatit öyküsü ve/veya pankreatit ile ilişkili diğer tıbbi ürünler ile eş zamanlı tedavi öyküsü mevcuttur. Belirgin trigliserit yükselmesi, pankreatit

gelişimi için bir risk faktörüdür. İlerlemiş HIV hastalığı olan hastalar artmış trigliserit ve pankreatit riskine sahip olabilirler.

Eğer klinik semptomlar (mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı) ya da laboratuvar değerlerinde pankreatiti ortaya koyan anormallikler (artmış serum lipaz ya da amilaz değerleri) meydana geliyorsa pankreatit düşünülmelidir. Bu belirti ya da semptomları gösteren hastalar değerlendirilmelidir ve eğer pankreatit tanısı konmuşsa ORVİCAL tedavisi bekletilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hiperglisemi

Proteaz inhibitörleri kullanan hastalarda yeni başlayan diabetes mellitus, hiperglisemi veya mevcut diabetes mellitusta alevlenme bildirilmiştir. Bazılarında hiperglisemi şiddetlidir ve bazı vakalarda da ketoasidoz ile ilişkilidir. Birçok hastada, diyabetin ya da hiperglisemi gelişimi ile alakalı ilaçlarla tedavi gerektiren beklenmeyen tıbbi durumlar gözlemlenmiştir.

Yağ redistribüsyonu ve metabolik bozukluklar

HIV hastalarında antiretroviral kombinasyon tedavisi, vücut yağlarının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir. Bu olayların uzun dönem sonuçları halen bilinmemektedir. Mekanizma hakkında bilgi henüz tamamlanmamıştır. Viseral lipomatoz ve proteaz inhibitörleri (PI'ler) ile lipoatrofi ve ters nükleozid transkriptaz inhibitörleri (NRTI'ler) ile arasında bir bağlantı bulunduğu varsayılmıştır. Daha yüksek lipodistrofi riski, ileri yaş gibi bireysel faktörlerle, antiretroviral tedavinin daha uzun sürmesi gibi ilaçlarla ilgili faktörlerle ve metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Klinik muayene, yağların yeniden dağılımının fiziksel belirtilerinin değerlendirilmesini içermelidir. Açlık serum lipidleri ve kan şekeri ölçümü dikkate alınmalıdır. Lipid bozuklukları klinik açıdan uygun bir şekilde ele alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

İmmün rekonstitusyon inflamatuvar sendromu

Kombinasyon antiretroviral tedavinin başlatılması sırasında şiddetli immün yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı bir inflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların ağırlaşmasına neden olabilir. Tipik olarak, bu tür reaksiyonlar, kombinasyon antiretroviral tedavinin başlamasının ilk birkaç haftası ya da ilk birkaç ayı içinde gözlenmiştir. İlgili örnekler sitomegalovirüs retinit, genelleştirilmiş ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisidir. İnflamatuvar semptomlar değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır.

İmmün rekonstitusyon durumunda, otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) olduğu bildirilmiştir ancak başlangıç zamanları çok değişkendir ve tedavinin başlamasından aylar sonra meydana gelebilirler.

Osteonekroz

Etiolojinin çok faktörlü olduğunun düşünülmesine rağmen (kortikostereoid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immunosüpresyon, yüksek vücut kütle indeksi içeren), özellikle ileri derece HIV-hastalığı taşıyan veya uzun süre antiretroviral tedaviye (CART) maruz kalan hastalarda

osteonekroz vakaları rapor edilmiştir. Hastalara eklem ağrısı, tutukluk ve hareket etmede zorluk şikayetleri varsa medikal yardım almaları tavsiye edilmelidir.

PR aralığında uzama

Lopinavir/ritonavirin bazı sağlıklı yetişkin hastaların PR aralığında orta derecede ve semptomatik olmayan uzamaya neden olduğu gösterilmiştir. Lopinavir/ritonavir alan, altında yapısal kalp hastalığı yatan ve önceden var olan iletim sistemi anormallikleri olan hastalarda veya PR aralığını uzattığı bilinen ilaçlar (verapamil veya atazanavir gibi) alan hastalarda seyrek olarak 2. veya 3. derece atriyoventriküler blok geliştiği bildirilmiştir. ORVİCAL bu gibi hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Kilo ve metabolik parametreler

Antiretroviral tedavi süresince kiloda, kan lipidleri ve glikoz seviyelerinde artış meydana gelebilir. Bu tür değişiklikler hastalık kontrolü ve yaşam tarzıyla ilişkili olabilir. Bazı durumlarda lipid artışı tedavinin etkisine dair bir kanıt olsa da, kilo artışının belirli bir tedaviyle ilişkisine dair güçlü bir kanıt mevcut değildir. Kan lipidleri ve glikozun izlenmesinde, HIV için belirlenmiş tedavi kılavuzları referans olarak alınır. Lipid bozuklukları klinik olarak uygun şekilde yönetilmelidir.

Diğer ilaçlar ile etkileşim

ORVİCAL her ikisi de sitokrom P450 (CYP) izoformu olan CYP3A inhibitörü lopinavir ve ritonavir içermektedir. ORVİCAL'in primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırması olasıdır. Birlikte alınan ilaçların plazma konsantrasyonlarındaki bu artışlar, terapötik etkileri ve advers olayları arttırabilir ya da uzatabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Proteaz inhibitörleri gibi kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri, bedakulin ile ilişkili advers reaksiyonların görülme riskini potansiyel olarak arttırabilecek bedakulin maruziyetinde artışa neden olabilir. Bu sebeple, lopinavir/ritonavir ile birlikte bedakulin kullanımından kaçınılmalıdır. Ancak sağlanacak faydanın risklerin üzerinde olması durumunda, lopinavir/ritonavir ile birlikte bedakulin dikkatli kullanılmalıdır. Daha sık elektrokardiyogram ile izlem ve transaminaz izlem tavsiye edilmektedir. (bkz. Bölüm 4.5 ve Bedakulin kısa ürün bilgisi)

Delamanidin CYP3A'nın güçlü bir inhibitörü (lopinavir/ritonavir gibi) ile birlikte alınması, QTc uzamasıyla ilişkili delamanid metabolitine maruziyeti arttırabilir. Bu nedenle, delamanid ve lopinavir/ritonavirin birlikte kullanılması gerektiğinde tüm delamanid tedavisi süresince çok sık EKG izlemi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve Delamanid Kısa Ürün Bilgisi).

Kolşisin ve ritonavir gibi CYP3A'nın güçlü inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yaşamı tehdit edici ve ölümcül ilaç etkileşimleri raporlanmıştır. Böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kolşisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ORVİCAL'ın;

- pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisinde kullanılan tadalafil ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).
- riosiguat ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).
- vorapaksar ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).
- osteo-artiküler enfeksiyonlarda, fusidik asit ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).
- salmeterol ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).
- rivaroksaban ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

ORVİCAL'in atorvastatin ile kombinasyonu önerilmemektedir. Eğer atorvastatin kullanımı kesinlikle gerekli ise, atorvastatinin en düşük olası dozu dikkatli bir güvenlik izlemesi ile beraber uygulanmalıdır. Eğer ORVİCAL rosuvastatin ile birlikte kullanılıyorsa, aynı zamanda tedbir de alınmalı ve azaltılmış dozlar düşünülmelidir. Eğer bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile tedavi endike ise, pravastatin ya da fluvastatin tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

PDE5 inhibitörleri:

ORVİCAL alan erektil disfonksiyon hastalarında, sildenafil ya da tadalafil verildiğinde özellikle dikkat edilmelidir. ORVİCAL'in bu ilaçlarla birlikte uygulanmasıyla konsantrasyonlarını önemli derecede arttırması beklenmektedir ve bu durum hipotansiyon, senkop, görsel değişiklikler ve uzamış ereksiyon gibi ilişkili advers olaylar ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.5). Avanafil veya vardenafil ile lopinavir/ritonavirin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için verilen sildenafilin ORVİCAL ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

ORVİCAL ve QT aralığının uzamasını indüklediği bilinen (klorfeniramin, kinidin, eritromisin, klaritromisin gibi) ilaçların verilmesinde özellikle dikkat edilmelidir. ORVİCAL, birlikte alınan ilaçların konsantrasyonlarını arttırabilir ve bu durum bu ilaçlarla ilişkili kardiyak advers olaylarda artışla sonuçlanabilir. Lopinavir/ritonavir ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda kardiyak olaylar bildirilmiştir; bu nedenle, ORVİCAL'in potansiyel kardiyak etkileri göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3).

ORVİCAL'in rifampisin ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. ORVİCAL ile birlikte verilen rifampisin, lopinavir konsantrasyonlarında büyük düşüslere neden olur ve bu durumda lopinavirin terapötik etkisini önemli ölçüde azaltabilir. Lopinavir/ritonavirin daha yüksek bir dozu kullanıldığında, lopinavir/ritonavire yeterli maruziyete erişilebilir ama bu durum, karaciğer ve gastrointestinal toksisitenin daha yüksek bir riski ile ilişkilidir. Bu nedenle, kesinlikle gerekli olmadıkça, birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

ORVİCAL ve flutikazonun ya da budesonid ve triamsinolon gibi CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer glukokortikoidlerin birlikte kullanımı, tedavinin potansiyel faydası sistemik kortikosteroid etki riskinden fazla olmadığında tavsiye edilmemektedir (Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil) (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer

ORVİCAL HIV enfeksiyonu veya AIDS için tedavi edici değildir. Lopinavir/ritonavir kullanan kişiler hala enfeksiyon geliştirebilir veya HIV hastalığı ve AIDS ile ilgili diğer rahatsızlıkları geçirebilirler.

ORVİCAL'in bileşimindeki bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgi

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %4,35'ine eşdeğer tablet başına 87 mg sodyum içerir.”

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ORVİCAL her ikisi de P450 izoformu CYP3A'nın *in vitro* inhibitörleri olan lopinavir ve ritonavir içermektedir. ORVİCAL'in ve primer olarak CYP3A tarafından metabolize edilen ilaç ürünlerinin birlikte alınması, diğer ilacın artmış plazma konsantrasyonları ile sonuçlanabilir ve bu da terapötik ve advers reaksiyonları arttırabilir ya da uzatabilir.

ORVİCAL, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ya da CYP1A2'yi inhibe etmez (bkz. Bölüm 4.3).

Lopinavir/ritonavirin *in vivo* olarak kendi metabolizmasını indüklediği ve sitokrom P450 enzimleri (CYP2C9 ve CYP2C19 dahil) ve glukuronidasyon ile metabolize edilen bazı ilaçların biyotransformasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu durum, azalmış plazma konsantrasyonları ve birlikte alınan ilaçların etkililiğinin potansiyel olarak azalması ile sonuçlanabilir.

Spesifik olarak beklenen büyüklükte bir etkileşime bağlı ve ciddi advers olaylar için potansiyel kontrendike ilaçlar Bölüm 4.3'te listelenmektedir.

Tüm etkileşim çalışmaları, aksi belirtilmedikçe, 200/50 mg tabletlerden yaklaşık %20 daha az lopinavir maruziyeti sağlayan lopinavir/ritonavir kapsüller kullanılarak yapılmıştır.

Seçilmiş antiretroviraller ve antiretroviral olmayan ilaç ürünleri ile bilinen ve teorik etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmektedir. Bu listenin kapsamlı veya ayrıntılı olması amaçlanmamaktadır. İlgili Kısa Ürün Bilgileri'ne bakınız.

Etkileşim tablosu

Lopinavir/ritonavir ve birlikte alınan ilaç ürünleri arasındaki etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmektedir (artış “↑”, azalma “↓”, değişiklik olmaması “↔”, günde bir kez “QD”, günde iki kez “BID” ve günde üç kez “TID” olarak gösterilmiştir).

Aksi belirtilmedikçe, aşağıda detayları verilen çalışmalar, lopinavir/ritonavirin tavsiye edilen dozları ile (yani 400/100 mg günde iki kez) yapılmıştır.

Terapötik alana göre birlikte verilen ilaçlar	İlaç düzeylerindeki etkiler EAA, C _{maks} , C _{min} 'deki geometrik ortalama değişimi (%) Etkileşim mekanizması	ORVİCAL ile birlikte kullanım ile ilgili klinik tavsiye
Antiretroviral ajanlar		
<i>Ters nükleozid/nükleotid transkriptaz inhibitörler (NRTI)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: Lopinavir/ritonavir'in Glukuronidasyonu arttırmasına bağlı olarak konsantrasyonlar azaltılabilir.	Azalmış abakavir ve zidovudin konsantrasyonlarının klinik önemi bilinmemektedir.
Tenofovir disoprosil fumarat (DF), 300 mg QD (245 mg tenofovir disoprosile eşdeğer)	Tenofovir: EAA: ↑ %32 C _{maks} : ↔ C _{min} : ↑ %51 Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir. Daha yüksek tenofovir konsantrasyonları renal bozukluklar da dahil olacak şekilde tenofovir ile ilişkili advers olayları güçlendirebilir.
<i>Ters non-nükleozid transkriptaz inhibitörleri (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: EAA: ↓ %20 C _{maks} : ↓ %13 C _{min} : ↓ %42	Efavirenz ile birlikte alındığında ORVİCAL'in dozu günde iki kez 500/125 mg'a arttırılmalıdır. ORVİCAL, efavirenz ile
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (tek başına alınan 400/100 mg BID'ye göre)	kombine olarak kullanıldığında günde bir kez uygulanmamalıdır.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: EAA: ↓ %27 C _{maks} : ↓ %19 C _{min} : ↓ %51	Nevirapin ile birlikte alındığında ORVİCAL'in dozu günde iki kez 500/125 mg'a arttırılmalıdır. ORVİCAL, nevirapin ile kombine olarak kullanıldığında günde bir kez uygulanmamalıdır.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirin: EAA: ↓ %35 C _{min} : ↓ %45 C _{maks} : ↓ %30 Lopinavir : EAA: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.

	C_{min} : ↓ %20 C_{maks} : ↔	
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsül 400/100 mg BID)	Rilpivirin: EAA: ↑ %52 C_{min} : ↑ %74 C_{maks} : ↑ %29 Lopinavir: EAA: ↔ C_{min} : ↓ %11 C_{maks} : ↔ (CYP3A enzimlerinin inhibisyonu)	ORVİCAL'ın rilpivirin ile birlikte kullanılması, rilpivirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir; fakat doz ayarlama gerekli değildir.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
Maravirok	Maravirok: EAA: ↑ %295 C_{maks} : ↑ %97 Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	Günde iki kez 400 mg/100mg ORVİCAL ile birlikte kullanımda maravirok dozu günde iki kez 150 mg'a düşürülmelidir.
<i>Integraz İnhibitörü</i>		
Raltegravir	Raltegravir EAA: ↔ C_{maks} : ↔ C_{12} : ↓ %30 Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
<i>Diğer HIV proteaz inhibitörleri (PI) ile birlikte uygulanması</i> Mevcut tedavi yönergelerine göre, proteaz inhibitörleri ile ikili tedavi genellikle tavsiye edilmemektedir.		

Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) ya da Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir konsantrasyonları önemli ölçüde azaltılmaktadır.	Daha önce proteaz inhibitörü kullanan hastalarda, fosamprenavirin artmış dozlarının (1400 mg BID) lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) ile birlikte kullanılması, fosamprenavir/ritonavirin standart dozları ile karşılaştırıldığında virolojik etkililikte artış olmadan kombinasyon rejimleri ile gastrointestinal advers olayların ve trigliserid düzeylerindeki yükselmelerin insidansında artış ile sonuçlanmıştır. Bu ilaçların birlikte uygulanmaları tavsiye edilmemektedir. Amprenavir ile kombinasyon durumunda ORVİCAL günde bir kez uygulanmamalıdır.
İndinavir, 600 mg BID	İndinavir: EAA: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-kat C_{maks}: ↓ (tek başına 800 mg TID'ye indinavire göre) Lopinavir: ↔ (geçmiş karşılaştırmaya göre)	Bu kombinasyon için uygun dozlar, etkililik ve güvenliliğe göre, ortaya konulmamıştır.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: EAA: ↓ %55 C_{min}: ↓ %70 C_{maks}: ↓ %47	Bu ilaçların birlikte kullanımı tavsiye edilmez.
<i>Asit azaltıcı ajanlar</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir
Ranitidin (150 mg QD)	Ranitidin: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir

<i>Alfa₁ adrenoreseptör antagonistleri</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle alfuzosin konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Alfuzosin ile ilişkili hipotansiyon dahil toksisite aratabileceği için ORVİCAL ve alfuzosinin birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Analjezikler</i>		
Fentanil	Fentanil: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeniyle yüksek plazma konsantrasyonları sebebiyle yan etkilerin artma riski (solunum depresyonu, sedasyon)	Fentanilin ORVİCAL ile birlikte kullanılması durumunda yan etkilerin (özellikle solunum depresyonu ve ayrıca sedasyon) dikkatli izlenmesi tavsiye edilir.
<i>Antianjinal</i>		
Ranolazin	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeniyle ranolazinin konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	ORVİCAL ve ranolazinin birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Antiaritmikler</i>		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak plazma konsantrasyonları arttırılabilir.	Aritmi riskini ya da diğer advers reaksiyonları artırabileceği için ORVİCAL'in amiodaron ya da dronedaron ile birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Digoksin	Digoksin: Lopinavir/ritonavir tarafından P-glikoprotein (P-gp) inhibisyonuna bağlı olarak plazma konsantrasyonları arttırılabilir. P-gp indüksiyonu geliştiği için artmış digoksin düzeyi zamanla azalabilir.	ORVİCAL ve digoksinin birlikte uygulanması durumunda dikkatli olunması, eğer mümkünse digoksin konsantrasyonlarının terapötik olarak takibi önerilir. Ritonavirinin P-gp üzerinde akut inhibitör etkisinin digoksin düzeylerini önemli ölçüde arttırması beklendiğinden, digoksin kullanan hastalarda ORVİCAL'in reçete edilmesinde özel dikkat edilmelidir. Halihazırda Lopinavir/ritonavir alan hastalarda digoksin uygulamasına başlanmanın beklenenden daha düşük digoksin konsantrasyonu artışları ile sonuçlanması mümkündür.

Bepriidil, Sistemik Lidokain ve Kinidin	Bepriidil, Sistemik Lidokain, Kinidin: Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında konsantrasyonlar artabilir.	Dikkat edilmesi ve mümkünse terapötik ilaç konsantrasyonu izlemesi tavsiye edilir.
<i>Antibiyotikler</i>		
Klaritromisin	Klaritromisin: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonuna bağılı olarak klaritromisin EAA değerinde orta derecede artışlar beklenmektedir.	Renal yetmezliği olan hastalar için (CrCL <30 mL/dak) klaritromisinin doz azaltımı düşünölmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Hepatik ya da renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klaritromisinin ORVİCAL ile birlikte kullanımında dikkat edilmelidir.
<i>Antikanser ajanları ve kinaz inhibitörleri</i>		
Abemasiklib	Ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle serum konsantrasyonlarında artış görölebilir.	Abemasiklib ile ORVİCAL'in eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bu iki ilacın eş zamanlı kullanımının kaçınılmaz olduğu yönünde değerlendirilmesi durumunda, doz ayarlama önerileri için abemasiklib KÜB'üne bakınız. Abemasiklib ile ilgili advers reaksiyonları izleyiniz.
Apalutamid	Apalutamid orta dereceli ila güçlü bir CYP3A4 indükleyicisidir ve bu durum lopinavir/ritonavir maruziyetinde azalmaya neden olabilir. Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle apalutamidin serum konsatrasyonları artabilir.	Azaltılmış ORVİCAL maruziyeti, muhtemel virolojik yanıt kaybına neden olabilir. Ayrıca, apalutamid ve ORVİCAL'in birlikte uygulanması, yüksek apalutamid seviyeleri nedeniyle nöbet dahil ciddi advers olaylara neden olabilir. ORVİCAL ve apalutamidin birlikte kullanılması önerilmemektedir.
Afatinib (Ritonavir 200 mg BID)	Afatinib: EAA: ↑ C _{maks} : ↑ Artışın derecesi ritovir uygulamasının zamanlamasına bağılıdır. Lopinavir/ritonavirin BCRP (meme kanseri direnç proteini/ ABCG2) ve akut P-gp inhibisyonu nedeni ile.	Afatinibin ORVİCAL ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlaması önerileri için afatinib Kısa Ürün Bilgisine bakınız. Afatinib ile ilişkili advers reaksiyonları izleyiniz.

Seritinib	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A ve P-gp inhibisyonu nedeni ile serum konsantrasyonları artabilir.	Seritinibin ORVİCAL ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Doz ayarlaması önerileri için seritinib Kısa Ürün Bilgisine bakınız. Seritinib ile ilişkili advers reaksiyonları izleyiniz.
Vinkristin, Vinblastin, Dasatinib ve Nilotinib gibi birçok tirozin kinaz inhibitörleri	Vinkristin, vinblastin, dasatinib ve nilotinib gibi birçok tirozin kinaz inhibitörleri Lopinavir/ritonavir'in CYP3A4 inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonlarının artışı sonucu artmış advers olay riski	Bu anti kanser ajanların toleransının dikkatli izlenmesi tavsiye edilir.
Enkorafenib	Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir.	Enkorafenib ile ORVİCAL'in birlikte uygulanması enkorafenib maruziyetini arttırabilir ve bu durum QT aralığında uzama gibi ciddi advers olayların riski dahil toksisite riskini arttırabilir. ORVİCAL ile enkorafenibin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer sağlanacak yararın riskten daha fazla olduğu düşünülürse ve ORVİCAL kullanımı zorunlu ise, hastalar güvenlik açısından dikkatli takip edilmelidir.
Fostamatinib	Fostamatinib metaboliti R406 maruziyetinde artış.	Fostamatinibin ORVİCAL ile birlikte uygulanması, fostamatinib metaboliti R406 maruziyetini artırarak hepatotoksisite, nötropeni, hipertansiyon veya diyare gibi doza bağlı advers olaylara neden olabilir. Bu tür olayların meydana gelmesi halinde, doz azaltma önerileri için fostamatinib Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.

İbrutinib	Serum konsantrasyonları Lopinavir / ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak artabilir.	İbrutinib ile lopinavir / ritonavirin birlikte uygulanması, ibrutinib alımını ve tümör lizis sendromu riski de dahil olmak üzere toksisite riskini arttırabilir. İbrutinib ile lopinavir / ritonavirin birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer faydası riskinden fazlaysa ve lopinavir / ritonavir kullanılması zorunluysa, ibrutinib dozu 140 mg'a düşürülmeli ve hasta toksisite açısından yakından izlenmelidir.
Neratinib	Ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle serum konsantrasyonlarında artış görülebilir.	Hepatotoksisiteyi de içeren ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici potansiyel reaksiyonlar nedeniyle ORVİCAL ile neratinibin eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Venetoklaks	Lopinavir/ ritonavir CYP3A inhibisyonu sebebi ile.	Lopinavir/ritonavir kullanımının neden olduğu CYP3A inhibisyonu serum konsantrasyonlarını yükseltebilir. Bu yükselme, doz başlangıcında ve ramp-up fazında tümör lizis sendromu riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.3 ve venetoklaks KÜB). Ramp-up fazını tamamlamış ve sabit dozla venetoklaks kullanan hastalarda güçlü CYP3A inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında venetoklaks dozunun en az % 75 azaltılması gerekmektedir (Dozaj ayarlaması için venetoklaks KÜB'e bakınız) Hastalar venetoklaks toksisitesi bulguları açısından yakından takip edilmelidir.
<i>Antikoagülanlar</i>		
Varfarin	Varfarin: Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında CYP2C9 indüksiyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar	INR'nin (uluslararası normalize oran) izlenmesi tavsiye edilir.

	etkilenebilir.	
Rivaroksaban (Ritonavir 600 mg BID)	Rivaroksaban EAA: ↑ %153 C _{min} : ↑ %55 Lopinavir/ritonavir'in CYP3A ve P-gp inhibisyonu nedeni ile.	Rivaroksaban ile ORVİCAL'in birlikte kullanılması, kanama riski artışına neden olabilen rivaroksaban maruziyetini artırabilir. ORVİCAL ile tedavi edilen hastalarda rivaroksaban kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).
Dabigatran eteksilat, Edoksaban	Dabigatran eteksilat, Edoksaban: Lopinavir/ritonavir tarafından P-gp inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.	Dabigatran eteksilat ve edoksaban da dahil olmak üzere, P-gp tarafından taşınan ancak CYP3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir DOAC, ORVİCAL ile birlikte kullanıldığında, doğrudan oral antikoagülanların (DOAC) klinik takibi ve/veya dozunun azaltılması düşünülmelidir.
Vorapaksar	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonu nedeniyle serum konsantrasyonları artabilir.	Vorapaksar'ın ORVİCAL ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (Bölüm 4.4 ve vorapaksar'ın Kısa Ürün Bilgisine bakınız).
<i>Antikonvülsanlar</i>		
Fenitoin	Fenitoin: CYP2C9 ve CYP2C19'un Lopinavir/ritonavir tarafından indüklenmesine bağlı olarak, kararlı durum konsantrasyonları orta derecede azalmıştır.	Fenitoinin ORVİCAL ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanıldığında fenitoin düzeyleri izlenmelidir.
	Lopinavir: Fenitoin tarafından CYP3A indüksiyonuna bağlı olarak, konsantrasyonlar azalır.	Fenitoin ile birlikte alındığında, ORVİCAL dozunda bir artış öngörülebilir. Klinik uygulamada doz ayarlaması değerlendirilmemiştir. Fenitoin ile kombinasyon durumunda ORVİCAL günde bir kez uygulanmamalıdır.

Karbamazepin ve Fenobarbital	Karbamazepin: CYP3A'nın Lopinavir/ritonavir tarafından inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir. Lopinavir: CYP3A'nın karbamazepin ve fenobarbital tarafından indüklenmesine bağlı olarak konsantrasyonlar azalabilir.	Karbamazepin ya da fenobarbitalin ORVİCAL ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir. Lopinavir/ritonavir ile birlikte alındığında karbamazepin ve fenobarbital düzeyleri izlenmelidir. Karbamazepin ya da fenobarbital ile birlikte alındığında, ORVİCAL dozunda bir artış öngörülebilir. Klinik uygulamada doz ayarlaması değerlendirilmemiştir. Karbamazepin ve fenobarbital ile kombinasyon durumunda ORVİCAL günde bir kez uygulanmamalıdır.
Lamotrijin ve Valproat	Lamotrijin: EAA: ↓ %50 C_{min}: ↓ %46 C_{maks}: ↓ %56 Lamotrijin glukuronidasyonunun indüklenmesi sebebiyle; Valproat: ↓	ORVİCAL ve valproik asitin birlikte kullanılması durumunda hastalar azalan VPA etkisi için yakından izlenmelidir. <u>Lamotrijinin idame dozunu alan hastalarda ORVİCAL'e başlanması veya bırakılması:</u> Lamotrijin dozunun ORVİCAL'e başlandığında artırılması, veya ORVİCAL bırakıldığında azaltılması gerekebilir; bu nedenle lamotrijin doz ayarlamasının gerekli olup olmadığını görmek için özellikle ORVİCAL'e başlamadan önce, başladıktan veya bıraktıktan sonra 2 hafta boyunca plazma lamotrijin izlemesi yürütülmelidir. <u>Hali hazırda ORVİCAL alan ve lamotrijine başlayan hastalarda:</u> Lamotrijinin önerilen doz artışı için doz ayarlaması gerekmemektedir.
Antidepresanlar ve Anksiyolitikler		
Trazodon tek doz (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: EAA ↑ 2,4-kat Trazodon ve ritonavirin birlikte kullanılmasını takiben mide bulantısı, baş dönmesi, hipotansiyon ve senkop gibi advers olaylar	Lopinavir/ritonavir kombinasyonunun trazodon maruziyetinde benzer bir artışa neden olup olmadığı bilinmemektedir. Kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır ve trazodonun daha düşük bir dozu

	gözlenmiştir.	düşünülmelidir.
<i>Antifungaller</i>		
Ketokonazol ve İtrakonazol	Ketokonazol, İtrakonazol: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.	Ketokonazol ve itrakonazolün yüksek dozları (> 200 mg/gün) tavsiye edilmez.
Vorikonazol	Vorikonazol: Konsantrasyonlar azalabilir.	Hastanın fayda/risk değerlendirmesinin vorikonazol kullanım gerekçesini haklı göstermediği sürece vorikonazol ve ORVİCAL'in içeriğinde olduğu gibi düşük dozda ritonavirin (100 mg BID) birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır.
<i>Anti-Gut Ajanları</i>		
Kolşisin tek doz (Ritonavir 200 mg BID)	Kolşisin: EAA: ↑ 3-kat C _{maks} : ↑ 1,8-kat Ritonavir'in CYP3A4 ve P-gp'yi inhibisyonu nedeni ile.	Özellikle böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda, kolşisin ilişkili nöromusküler toksisite (rabdomiyaliz dahil) potansiyel artışı nedeni ile ORVİCAL'in kolşisin ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). ORVİCAL ile tedavinin gerekli olduğu normal böbrek veya karaciğer fonksiyonuna sahip hastalarda kolşisin dozunun azaltılması yada kolşisin tedavisinde bir kesinti önerilir. Bilgi için Kolşisin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.
<i>Antihistaminler</i>		
Astemizol, Terfenadin	Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir	Bu ajanların ciddi aritmi riskini artırabilmesi nedeniyle ORVİCAL ve astemizol ve terfenadinin birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

<i>Anti-infektifler</i>		
Fusidik asit	Fusidik asit: Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle konsantrasyonları artabilir.	Dermatolojik endikasyonlarda, özellikle rabdomiyaliz gibi fusidik asit ile ilişkili advers olayların artma riski nedeni ile, ORVİCAL'in fusidik asit ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Birlikte kullanımdan kaçınılamadığı, osteo-artiküler enfeksiyonlar için kullanıldığında, kaslar ile ilgili advers olaylar için yakın klinik gözlem fazlasıyla önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Antimikobakteriyeller</i>		
Bedakulin (tek doz) Lopinavir / ritonavir 400/100 mg, (BID, çoklu doz)	Bedakulin: EAA: ↑ %22 Cmaks: ↔ Bedakulinin lopinavir/ritonavir ile uzun süreli kullanımında bedakulin plazma maruziyetleri üzerine ifade edilenden daha fazla etki gözlenebilir. Lopinavir/ritonavir yüzünden CYP3A4 inhibisyonu olasıdır.	Bedakulin ile ilişkili advers reaksiyonların görülme riski sebebiyle, lopinavir/ritonavir ile birlikte bedakulin kullanımından kaçınılmalıdır. Sağlanacak faydanın risklerin üzerinde olması durumunda, lopinavir/ritonavir ile birlikte bedakulin dikkatli kullanılmalıdır. Daha sık elektrokardiyogram ile izlem ve transaminaz izlem tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bedakulin Kısa Ürün Bilgisi).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: EAA: ↑22% DM-6705 (aktif delamanid metaboliti): EAA: ↑30% Delamanidin lopinavir/ritonavir ile uzun süreli kullanımında, DM-6705 maruziyetine ifade edilenden daha fazla etki gözlenebilir.	DM-6705 ile bağlantılı QTc uzaması riskinden dolayı, delamanid ve lopinavir/ritonavirin birlikte kullanılması gerektiğinde tüm delamanid tedavisi süresince çok sık EKG izlemi tavsiye edilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Delamanid Kısa Ürün Bilgisi).

Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (ana ilaç ve aktif 25-O-desasetil metaboliti) EAA:↑5,7 – kat C _{maks} : :↑3,5 – kat	Rifabutin ORVİCAL ile birlikte verildiğinde önerilen dozu belirlenen günlerde haftada 3 kez (örn.,Pazartesi-Çarşamba-Cuma) 150 mg’dır. Rifabutin maruziyetindeki beklenen artıştan dolayı rifabutin ile ilişkili nötropeni ve uveit dahil advers reaksiyonlar için ilave gözlem garanti edilmelidir. Haftada 3 kez 150 mg dozu tolere edemeyen hastalar için rifabutin dozunun, haftanın belirlenen günlerinde 2 kez 150 mg’a düşürülmesi önerilmektedir. Dozun haftada iki kez 150 mg’a düşürülmesi sonucu optimal rifabutin maruziyeti sağlanamayabilir bu nedenle rifamisin direnç riski oluşabilir ve tedavide başarısızlık olabilir. ORVİCAL için doz ayarlaması gerekli değildir.
-------------------------	--	---

Rifampisin	Lopinavir: Rifampisinin CYP3A'yı indüklemesine bağlı olarak lopinavir konsantrasyonlarında büyük düşüşler gözlenebilir.	ORVİCAL ve rifampisinin beraber verilmesi lopinavir konsantrasyonunu düşüreceği ve tedavi edici etkisini bariz azaltabileceği için önerilmez. ORVİCAL'in günde iki kez 400 mg/400 mg'lık bir doz ayarlaması (örn., lopinavir/ritonavir 400/100 mg + ritonavir 300 mg), rifampisinin CYP3A4 indükleyici etkisini kompanse edebilmiştir. Bununla birlikte, böyle bir doz ayarlaması ALT/AST yükselişleri ve gastrointestinal bozukluklardaki artışla ilişkili olabilir. Bu nedenle, kesinlikle gerekli olduğuna karar verilmedikçe birlikte kullanımdan kaçınılmalıdır. Eğer birlikte kullanım kaçınılmaz ise, ORVİCAL'in günde iki kez 400 mg/400 mg'lık artmış dozu, güvenlik ve ilaç düzeyleri açısından yakından takip edilmek kaydıyla rifampisin ile kullanılabilir. ORVİCAL dozu sadece rifampisin başladıktan sonra yukarı yönde titre edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
<i>Antipsikotikler</i>		
Lurasidon	Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle lurasidonun konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Lurasidon ile birlikte kullanım kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Pimozid	Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeniyle pimozid konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	Ciddi hematolojik anormalliklerin riskini yada bu ajandan kaynaklı diğer ciddi advers etkileri artırabileceğinden pimozid ile ORVİCAL'in birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Ketiapin	Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A'nın inhibe edilmesi nedeniyle ketiapin konsantrasyonları artabilir.	ORVİCAL'in ketiapin ile birlikte kullanımı, ketiapine bağlı toksisiteyi artırabileceğinden kontrendikedir.

<i>Benzodiazepinler</i>		
Midazolam	Oral Midazolam: EAA: ↑ 13-kat Parenteral Midazolam: EAA: ↑ 4-kat Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle	ORVİCAL oral midazolam ile birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3). ORVİCAL ve parenteral midazolamın birlikte uygulanmasında tedbirli olunmalıdır. Eğer ORVİCAL parenteral midazolam ile birlikte kullanılıyorsa, bu, solunum depresyonu ve/veya uzatmış sedasyon durumunda bir yoğun bakım ünitesinde ya da yakın klinik izlemenin yapılabileceği ve uygun tıbbi yönetim sağlanabilecek benzer bir ortamda yapılmalıdır. Özellikle midazolamın bir tek dozundan daha fazlası uygulanırsa midazolam için doz ayarlaması göz önünde tutulmalıdır.
<i>Beta₂ adrenoseptör agonistleri (uzun etkili)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	Bu kombinasyon, QT uzaması, çarpıntı ve sinüs taşikardiyi içeren kardiyovasküler advers etki riskinde artışa sebep olabilir. Bu nedenle ORVİCAL'ın salmeterol ile birlikte kullanımı tavsiye edilmez. (bkz. Bölüm 4.4)
<i>Kalsiyum kanal blokerleri</i>		
Felodipin, nifedipin, ve nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Lopinavir/ritonavir'in CYP3A inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	ORVİCAL ile birlikte kullanıldığında terapötik ve advers olayların klinik olarak izlenmesi tavsiye edilmektedir.
<i>Kortikosteroidler</i>		
Deksametazon	Lopinavir: Deksametazonun CYP3A'yı indüksiyonuna bağlı olarak lopinavir konsantrasyonları azalabilir.	ORVİCAL ile birlikte kullanıldığında antiviral etkililiğin klinik izlenmesi tavsiye edilmektedir.

İnhale, enjektabl veya intranazal flutikazon propiyonat, budesonid, triamsinolon	Flutikazon propiyonat: 50 mikrogram intranazal günde 4 kez Plazma konsantrasyonları ↑ Kortisol düzeyleri ↓ %86	Flutikazon propiyonat bulunduğu daha büyük etkiler beklenebilir. Ritonavir ve inhale ya da intranazal olarak uygulanan flutikazon propiyonat alan hastalarda Cushing sendromu dahil olacak şekilde sistemik kortikosteroid etkileri ve adrenal supresyon bildirilmiştir. Bu durum, aynı zamanda P450 3A yoluyla metabolize olan diğer kortikosteroidlerle de meydana gelebilir (örn., budesonid ve triamsinolon). Sonuç olarak, tedavinin potansiyel faydası sistemik kortikosteroidin etkilerinin riskini karşılamadıkça ORVİCAL'in ve bu glukokortikoidlerin eşlik eden uygulaması tavsiye edilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Lokal ve sistemik etkilerin yakından izlenmesiyle glukokortikoidin dozunun azaltılması ya da CYP3A4 için bir substrat olmayan (örn., beklometazon) bir glukokortikoide geçilmesi düşünülmelidir. Dahası, glukokortikoidlerin kesilmesi durumunda progresif doz azaltımının daha uzun bir dönemde uygulanması gerekebilir.
<i>Fosfodiesteraz (PDE5) İnhibitörleri</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg (BID))	Avanafil: EAA: ↑ 13-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesine bağlı olarak	ORVİCAL'in avanafil ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)
Tadalafil	Tadalafil: EAA: ↑ 2-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesine bağlı olarak.	<u>Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için:</u> ORVİCAL'in sildenafil ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). ORVİCAL'in tadalafil ile

Sildenafil	Sildenafil: EAA: ↑ 11-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile.	birlikte kullanımı önerilmemektedir. <u>Erektile disfonksiyon için:</u> ORVİCAL alan hastalara sildenafil ya da tadalafil verildiğinde; hipotansiyon, senkop, görsel değişiklikler ve uzamış ereksiyon gibi advers olaylar için özellikle dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). ORVİCAL ile birlikte alındığında, sildenafil dozları 48 saat içinde 25 mg'ı ve tadalafil dozları her 72 saatte bir 10 mg'ı geçmemelidir.
Vardenafil	Vardenafil: EAA: ↑ 49-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile.	Vardenafilin ORVİCAL ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>Ergot alkaloidleri</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile serum konsantrasyonları artabilir.	Vazospazm ve iskemi içeren akut ergot toksisitesine neden olabileceğinden ergot alkaloidlerinin ORVİCAL ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>GI motilite ajanı</i>		
Sisaprid	Lopinavir/ritonavirin CYP3A'yı inhibe etmesi nedeni ile serum konsantrasyonları artabilir.	Bu ajan kaynaklı ciddi aritmi riskini artırabileceğinden sisapridin lopinavir/ritonavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
<i>HCV doğrudan etkili antiviraller</i>		
Elbasvir/ grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: EAA: ↑ 2,71-kat C _{maks} : ↑ 1,87-kat C ₂₄ : ↑ 3,58-kat Grazoprevir: EAA: ↑ 11,86-kat C _{maks} : ↑ 6,31-kat C ₂₄ : ↑ 20,70-kat (CYP3A inhibisyonu içeren kombinasyon mekanizması) Lopinavir: ↔	Elbasvir/grazoprevirin ORVİCAL ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Glekaprevir/ pibrentasvir	Lopinavir/ritonavir tarafından P-glikoprotein, BCRP ve OATP1B'nin inhibe edilmesi nedeniyle serum konsantrasyonlarında artış görülebilir.	Glekaprevir maruziyetinin artması ile ilişkili olarak ALT yükselmelerine ilişkin riskin artması nedeniyle glekaprevir/pibrentasvir ile ORVİCAL eş zamanlı olarak kullanılması önerilmemektedir.
Ombitasvir/paritapre vir/ritonavir + dasabuvir 25/150/100 mg QD + 400mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: EAA: ↑ 2,17-kat Cmaks: ↑2,04-kat Cçukur: ↑2,36-kat (CYP3A/efluks taşıyıcılarının inhibisyonu) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Birlikte kullanımı kontrendikedir. Dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmaksızın ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir, lopinavir/ritonavir 800/200mg QD ile birlikte uygulanmıştır. Doğrudan etkili antiviraller ve lopinavir üzerine etki, lopinavir/ritonavir 400/100mg BID uygulandığında gözlemlenen ile benzerdir (bkz. Bölüm 4.3).
Ombitasvir/paritapre vir/ritonavir (25/150/100mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: EAA: ↑ 6,10-kat Cmaks: ↑4,76-kat Cçukur: ↑12,33-kat (CYP3A/efluks taşıyıcılarının inhibisyonu) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasv ir/voksilaprevir	Lopinavir/ritonavir tarafından P-glikoprotein, BCRP ve OATP1B1/3'ün inhibe edilmesi nedeniyle sofosbuvir, velpatasvir ve voksilaprevirin serum konsantrasyonlarında artış görülebilir. Bununla birlikte, yalnızca voksilaprevir maruziyetinde görülen artış klinik olarak önemli olduğu yönünde değerlendirilmektedir.	Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir kombinasyonunun ORVİCAL ile eş zamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir.

<i>HCV proteaz inhibitörleri</i>		
Simeprevir günde 200 mg (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: EAA: ↑ 7,2-kat C _{maks} : ↑ 4,7-kat C _{min} : ↑ 14,4-kat	Simeprevirin ORVİCAL ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.
<i>Bitkisel ürünler</i>		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i> , sarı kantaron otu)	Lopinavir: Sarı kantaron otu bitkisel preparatının CYP3A'yı indüklemesine bağlı olarak konsantrasyonlar azalabilir.	Sarı kantaron otu içeren bitkisel preparatlar lopinavir ve ritonavir ile kombine edilmemelidir. Eğer bir hasta halihazırda sarı kantaron otu alıyorsa, sarı kantaron otunu kesiniz ve eğer mümkünse viral düzeyleri kontrol ediniz. Sarı kantaron otunun kesilmesi üzerine lopinavir ve ritonavir düzeyleri arttırabilir. ORVİCAL dozunun ayarlanması gerekebilir. İndükleme etkisi, sarı kantaron otu ile tedavinin kesilmesinden sonra en az 2 hafta süreyle kalıcı olabilir (bkz. Bölüm 4.3). Bu nedenle, ORVİCAL sarı kantaron otunun kesilmesinden 2 hafta sonra güvenli bir şekilde başlatılabilir.
<i>İmmünosupresanlar</i>		
Siklosporin, Sirolimus (rapamisin) ve Takrolimus	Siklosporin, sirolimus (rapamisin), takrolimus: CYP3A'nın lopinavir/ritonavir tarafından inhibisyonuna bağlı olarak konsantrasyonlar artabilir.	Bu ürünlerin plazma düzeyleri stabilize olana kadar daha sık terapötik konsantrasyon izlemesi tavsiye edilmektedir.
<i>Lipid düşürücü ilaçlar</i>		
Lovastatin ve Simvastatin	Lovastatin, simvastatin: CYP3A'nın Lopinavir/ritonavir tarafından inhibisyonuna bağlı olarak dikkat çekecek derecede artmış plazma konsantrasyonları.	HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin artmış konsantrasyonları rabdomiyolizi de kapsayacak şekilde miyopatiye neden olabileceğinden, bu ajanların ORVİCAL ile kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

<i>Lipid modifiye edici ajanlar</i>		
Lomitapid	CYP3A4 inhibitörleri lomitapid maruziyetini artırır, güçlü inhibitörler maruziyeti yaklaşık olarak 27 kat artırır. Lopinavir/ritonavir tarafından CYP3A inhibisyonu nedeniyle, lomitapid konsantrasyonlarında artış beklenmektedir.	ORVİCAL'in lomitapid ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. lomitapid Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)) (bkz. Bölüm 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: EAA: ↑ 5,9-kat C _{maks} : ↑ 4,7-kat Lopinavir/ritonavirin CYP3A inhibisyonu nedeni ile.	ORVİCAL atorvastatin ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir. Eğer atorvastatin kullanımının kesinlikle gerekli olduğu düşünülüyorsa, atorvastatinin olası en düşük dozu dikkatli güvenlik izlemesi ile birlikte uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: EAA: ↑ 2-kat C _{maks} : ↑ 5-kat Rosuvastatin CYP3A4 tarafından zayıf bir şekilde metabolize edilirken, plazma konsantrasyonlarında bir artış gözlenmiştir. Bu etkileşimin mekanizması, taşıyıcı proteinlerin inhibisyonundan kaynaklanabilir.	ORVİCAL rosuvastatin ile birlikte alındığında özellikle dikkat edilmelidir ve doz azaltımı düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).
Fluvastatin ya da Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Klinik açıdan ilişkili bir etkileşim beklenmemektedir. Pravastatin, CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilmez. Fluvastatin CYP2C9 tarafından kısmen metabolize edilir.	Eğer bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü ile tedavi endike ise, fluvastatin ya da pravastatin tavsiye edilmektedir.
<i>Opioidler</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Doz ayarlaması gerekli değildir.
Metadon	Metadon: ↓	Metadonun plazma konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

<i>Oral kontraseptifler</i>		
Etinil estradiol	Etinil estradiol: ↓	ORVİCAL'ın etinil estradiol içeren kontraseptiflerle birlikte uygulanması durumunda (kontraseptif formülasyonuna bağlı olmaksızın örn., oral ya da yama flaster), ilave kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.
<i>Sigaranın bırakılmasına yardımcı ajanlar</i>		
Bupropion	Bupropion ve aktif metaboliti, hidroksibupropion: EAA ve C _{maks} ↓ ~%50 Bu etki, bupropion metabolizmasının induksiyonuna bağlı olabilir.	Lopinavir/ritonavirin bupropion ile birlikte alınmasının kaçınılmaz olduğuna karar verirse, bupropionun etkililiğinin gözlemlenen induksiyona rağmen tavsiye edilen dozu aşmadan klinik olarak yakın bir şekilde izlenmesiyle yapılmalıdır.
<i>Tiroid hormonu replasman tedavisi</i>		
Levotiroksin	Ritonavir içeren ürünler ve levotiroksin arasındaki potansiyel etkileşimi gösteren pazarlama sonrası vakaları rapor edilmiştir.	Lopinavir / ritonavir tedavisine başladıktan ve / veya sona ermesinden en az bir ay sonra levotiroksin ile tedavi edilen hastalarda Tiroid uyarıcı hormon (TSH) izlenmelidir.
<i>Damar genişletici ajanlar</i>		
Bosentan	Lopinavir-ritonavir: Bosentanın CYP3A4'ü induksiyonu nedeni ile lopinavir/ritonavir plazma konsantrasyonları azalabilir. Bosentan: EAA: ↑ 5-kat C _{maks} : ↑ 6-kat İlk olarak, bosentan C _{min} artışı yaklaşık 48 kattır. Lopinavir/ritonavirin CYP3A4'ü inhibe etmesi nedeniyle.	ORVİCAL'ın bosentan ile birlikte kullanılması durumunda dikkat edilmelidir. ORVİCAL bosentan ile birlikte kullanıldığında, HIV tedavisinin etkililiği gözlemlenmelidir ve bosentan toksisitesi için özellikle birlikte kullanımın başladığı ilk hafta hastalar yakından takip edilmelidir.
Riosiguat	Lopinavir/ritonavir'in CYP3A ve P-gp inhibisyonuna bağlı olarak serum konsantrasyonları artabilir.	ORVİCAL'ın riosiguat ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bölüm 4.4'e ve riosiguat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.).

<i>Diğer ilaçlar</i>
Bilinen metabolik profillere dayanarak, Lopinavir/ritonavir ve dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromisin ya da flukonazol arasında klinik olarak önemli etkileşimler beklenmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ORVİCAL'in etinil östradiol içeren kontraseptiflerle birlikte kullanımında (kontraseptif formülasyonunun oral ya da flaster olmasına bakılmaksızın) ek kontrasepsiyon yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Genel kural olarak, hamilelerde HIV enfeksiyonu tedavisi ve dolayısıyla bebeğe HIV geçiş riskini azaltmak amacıyla antiretroviral ajanların kullanımına karar verilirken fetüsün güvenliliğini tanımlamak için hamilelerdeki klinik deneyimin yanı sıra hayvan verileri de dikkate alınmalıdır.

Lopinavir/ritonavir, 1000'den fazlası ilk trimesterde olan 3000'den fazla kadında değerlendirilmiştir. Ocak 1989'da başlatılan Antiretroviral Gebelik Kaydındaki Pazarlama sonrası gözlemlerde, ilk trimesterde lopinavir/ritonavir alan 1000'den fazla kadında, doğum kusurlarında artış görülmemiştir. Lopinavire maruz kalınan herhangi bir trimester sonrası oluşan doğum kusurlarının prevalansı genel popülasyonda gözlemlenen doğum kusuru prevalansı ile karşılaştırılabilir. Doğum kusurları içerisinde ortak bir etiyolojiyi çağrıştıran bir şablon görülmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bahsedilen kısıtlı verilere dayanarak, insanlarda malformasyon riski olasılığı pek yoktur. Klinik olarak gerekli olduğunda, lopinavir gebelik döneminde kullanılabilir.

Laktasyon dönemi

Sıçanlarda yapılan çalışmalar lopinavirin süte geçebildiğini göstermektedir. ORVİCAL'in insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Genel kural olarak, HIV geçişinden kaçınmak için HIV ile enfekte annelerin her ne koşulda olursa olsun bebeklerini emzirmemeleri önerilmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan çalışmaları fertilite üzerinde bir etki göstermemiştir. Lopinavir/ritonavirin insanlarda fertilite etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makina kullanma yeteneği üzerindeki etkilere ilişkin çalışmalar yapılmamıştır. Hastalar, ORVICAL tedavisi sırasında bulantı hissi oluşabileceği konusunda bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Lopinavir/ritonavirin güvenliliği Faz II-IV klinik çalışmalarında 2600'den fazla hastada incelenmiştir; bunlardan 700'ün üzerinde hastaya günde bir kez 800/200 mg (6 kapsül veya 4 tablet) verilmiştir. Nükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NRTI'ler) ile birlikte, bazı çalışmalarda, lopinavir/ritonavir efavirenz veya nevirapin ile kombinasyon halinde kullanılmıştır.

Klinik çalışmalar sırasında lopinavir/ritonavir tedavisi ile ilişkilendirilen en yaygın advers reaksiyonlar, ishal, bulantı, kusma, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi'dir. İshal riski, günde bir kez verilen lopinavir/ritonavir dozu ile daha yüksek olabilir. İshal, bulantı ve kusma, tedavinin başında, daha sonra ise hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi meydana gelebilir. Tedavide ortaya çıkan advers olaylar, Faz II-IV çalışmalarına katılan hastaların %7'sinin çalışma bitmeden çalışmadan ayrılmalarına yol açmıştır.

Lopinavir/ritonavir alan hastalarda hipertrigliseridemi gelişimini de içeren pankreatit vakalarının bildirildiğine dikkat edilmelidir. Bunun yanında, lopinavir/ritonavir tedavisi sırasında nadiren PR aralığında uzama bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4: pankreatit ve lipid yükselmeleri).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Yetişkin ve pediyatrik hastalarda klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar:

Advers reaksiyonlar olarak aşağıdaki olaylar tanımlanmıştır. Sıklık kategorisi, bireysel nedensellik değerlendirmesine bakılmaksızın, orta dereceden şiddetliye kadar tüm bildirilen olayları içermektedir.

İstenmeyen etkiler sistem, organ sınıfına göre düzenlenmiştir. Hepsi sıklık sınıflandırması içinde, istenmeyen etkiler ciddiyet azalışına göre verilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Yetişkin hastalarda klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında görülen istenmeyen etkiler		
Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu

	Yaygın	Alt solunum yolu enfeksiyonu, selülit, folikülit ve çıban gibi cilt enfeksiyonları
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın	Anemi, lökopeni, nötropeni, lenfadenopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Ürtiker ve anjiyoödem dahil aşırı duyarlılık
	Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu
Endokrin hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipogonadizm
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	Yaygın	Diyabetes mellitus dahil kan şekeri bozuklukları, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, kilo kaybı, iştah azalması
	Yaygın olmayan	Kilo artışı, iştah artması
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	Anksiyete
	Yaygın olmayan	Anormal rüyalar, libidoda azalma
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı (migren dâhil), nöropati (periferik nöropati dâhil), sersemlik hissi, uykusuzluk
	Yaygın olmayan	Serebrovasküler olay, konvülsiyon, disguzi, aguzi, titreme
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozukluğu
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Tinnitus, vertigo
Kardiyak hastalıklar	Yaygın olmayan	Ateroskleroz örn., miyokart enfarktüsü atriyoventriküler blok, triküspid kapak yetmezliği
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon
	Yaygın olmayan	Derin ven trombozu
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Diyare, bulantı
	Yaygın	Pankreatit ¹ , kusma, gastroezofageal reflü hastalığı, gastroenterit ve kolit, abdominal ağrı (üst ve alt), abdominal şişkinlik, dispepsi, hemoroid, flatulans
	Yaygın olmayan	Gastrointestinal ülser dahil gastrointestinal

		hemoraji, düodenit, gastrit ve rektal kanama, stomatit ve oral ülserler, fekal inkontinans, kabızlık, ağız kuruluğu
Hepatobiliyer hastalıklar	Yaygın	AST, ALT ve GGT yükselmesini de içeren hepatit
	Yaygın olmayan	Sarılık, hepatik steatoz, hepatomegali, kolanjit, hiperbilirubinemi
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Makülopapüler döküntü dâhil döküntüler, egzema ve seboreik dermatit dahil dermatit/döküntü, gece terlemeleri, prurit
	Yaygın olmayan	Alopesi, kapilarite, vaskülit
	Seyrek	Stevens-Johnson sendromu, eritema multiforme
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Miyalji, artralji ve sırt ağrısı dâhil kas iskelet sistemi ağrısı, güçsüzlük ve spazm gibi kas dokusu bozuklukları
	Yaygın olmayan	Rabdomiyoliz, osteonekroz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın Olmayan	Kreatinin klirensinde azalma, nefrit, hematüri
	Bilinmiyor	Nefrolitiyazis
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın	Erektile disfonksiyon, menstrüel bozukluklar, amenore, menoraji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Asteni dâhil bitkinlik

¹ Bölüm 4.4: pankreatit ve lipidler bölümüne bakınız

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Ritonavir alan ve solunum yoluyla veya burun içine uygulanan flutikazon propiyonat alan hastalarda Cushing sendromu bildirilmiştir; bu durum, budesonid gibi P450 3A yoluyla metabolize olan diğer kortikosteroidler ile de meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Proteaz inhibitörleri, özellikle nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında, artan kreatin fosfokinaz (CPK), miyalji, miyozit ve nadir olarak rabdomiyoliz bildirilmiştir.

Metabolik parametreler

Antiretroviral terapi süresince kiloda ve kan lipid ve glikoz seviyelerinde artış oluşabilir (bkz.

Bölüm 4.4).

CART, HIV hastalarında periferik ve yüzde deri altı yağının kaybı, intra-abdominal ve viseral yağda artma, meme hipertrofisi ve dorsoservikal yağ birikimi dâhil vücut yağının yeniden dağılımı (lipodistrofi) ile ilişkilendirilmiştir.

CART, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

HIV ile enfekte olmuş, CART başlangıcında ciddi immün yetmezliği bulunan hastalarda, asemptomatik veya rezidü fırsatçı enfeksiyonlara karşı inflamatuvar reaksiyon gelişebilir. Otoimmün hastalıkların (Graves hastalığı ve otoimmün hepatit gibi) oluştuğu raporlanmıştır ancak başlangıç zamanları çok değişkendir ve tedavinin başlamasından aylar sonra meydana gelebilirler (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle bilinen genel risk faktörleri bulunan, HIV hastalığı ilerlemiş veya kombinasyon antiretroviral tedaviye (CART) uzun süre maruz kalan hastalarda, osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

2 yaş ve üzeri çocuklarda, güvenlik profilinin karakteri, yetişkinlerde görülene benzerdir (bkz. İstenmeyen etkiler tablosu).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ORVİCAL’in akut aşırı dozuyla ilgili olarak insanlarda deneyim bugün için sınırlıdır.

Köpeklerde gözlemlenen advers klinik belirtiler salivasyon artışı, emezis ve diyare/anormal dışkılamadır. Farelerde, sıçanlarda veya köpeklerde gözlemlenen toksisite belirtileri aktivitede azalma, ataksi, aşırı zayıflama, dehidratasyon ve tremorlardır.

ORVİCAL’in aşırı dozu için spesifik bir antidot yoktur. ORVİCAL aşırı dozunun tedavisi vital belirtilerin izlenmesi ve hastanın klinik statüsünün gözlemi dahil genel destekleyici önlemlerden ibarettir. Endike ise, absorbe olmamış aktif maddenin emezis veya gastrik lavajla eliminasyonu sağlanır. Absorbe olmamış aktif maddenin uzaklaştırılması için aktif kömür de kullanılabilir. ORVİCAL proteine yüksek oranda bağlandığından, diyalizin aktif maddenin anlamlı biçimde uzaklaştırılmasında yararlı olması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, doğrudan etkili antiviraller, HIV enfeksiyon tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar

ATC kodu: J05AR10

Etki mekanizması:

Lopinavir HIV-1 ve HIV-2 proteazların bir inhibitörü olup, ORVİCAL'in antiviral etkisini sağlar. HIV proteazının inhibisyonu *gag-pol* poliproteinini klivajını engelleyerek olgunlaşmamış, enfeksiyöz olmayan virüs üretimine yol açar.

Elektrokardiyogram üzerine etkisi:

QTcF aralığı 39 sağlıklı yetişkinde randomize, plasebo ve aktif (moksifloksasin 400 mg günde 1 kere) kontrollü çapraz çalışmada, 3.günde 12 saatin üzerinde 10 ölçüm ile değerlendirilmiştir. Plasebodan gelen QTcF'deki en yüksek ortalama farklılıklar (%95 üst güven sınırı) günde iki kez 400/100 mg ve supratherapötik olarak günde iki kez 800/200 mg LPV/r için sırasıyla 3,6 (6,3) ve 13,1 (15,8) idi. Yüksek doz lopinavir / ritonavir (günde iki kez 800/200 mg) ile 6 milisaniye'den 9,5 milisaniye'ye kadar indüklenen QRS intervali uzaması QT uzamasına neden olabilir. Bu iki doz rejimi 3.günde aşağı yukarı tavsiye edilen QD ile birlikte gözlenenden veya kararlı durumda günde iki defa LPV/r'den 1,5 ve 3 kat fazla maruziyet ile sonuçlandı. Hiçbir hastada QTcF'de başlangıç değerinden ≥ 60 milisaniye artış ya da potansiyel olarak klinik açıdan anlamlı olan 500 milisaniye eşliğini aşan bir QTcF aralığı gözlenmemiştir.

Aynı çalışmada, PR aralığının orta düzeyde uzaması 3.günde lopinavir/ritonavir alan hastalarda tespit edilmiştir. Doz verildikten sonraki 12 saat boyunca, taban çizgisinden ortalama değişiklikler PR aralığında 11,6 milisaniye ile 24,4 milisaniye arasında değişmiştir. En yüksek PR aralığı 286 milisaniye olup, herhangi bir ikincil veya üçüncül derecede kalp bloğu gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

In vitro antiviral aktivite:

Lopinavirin laboratuvar ve klinik HIV suşlarına karşı *in vitro* antiviral aktivitesi, sırasıyla, akut enfeksiyonlu lenfoblastik hücre çizgilerinde ve periferik kan lenfositlerinde incelenmiştir. İnsan serumu yokluğunda, lopinavirin 5 farklı HIV-1 laboratuvar suşuna karşı ortalama IC₅₀ değeri 19 nM idi. %50 insan serumu varlığında ve yokluğunda, MT4 hücrelerinde lopinavirin HIV-1_{III}B karşısında ortalama IC₅₀ değeri sırasıyla 17 nM ve 102 nM'dir. İnsan serumu yokluğunda, lopinavirin birkaç HIV-1 klinik izolatına karşı ortalama IC₅₀ değeri 6,5 nM idi.

Direnç

Direncin in-vitro seçimi

Lopinavire karşı duyarlılığı azalmış olan HIV-1 izolatları *in vitro* olarak seçilmiştir. HIV-1, lopinavir/ritonavir tedavisi sırasında gözlemlenen plazma konsantrasyonu aralığını temsil eden konsantrasyon oranlarında, tek başına lopinavir ve lopinavir + ritonavirle pasajlanmıştır. Bu pasajlarda seçilen virüslerin genotipik ve fenotipik analizi, ritonavir varlığının bu

konsantrasyon oranlarında lopinavir dirençli virüslerin seçimini ölçülebilir şekilde etkilemediğini göstermektedir. Genel olarak, lopinavir ve diğer proteaz inhibitörleri arasındaki fenotipik çapraz direncin *in vitro* karakterizasyonu, lopinavire duyarlılığın düşüşünün ritonavir ve indinavire düşük duyarlılıkla yakından bağıntılı olduğuna ama amprenavir, sakinavir ve nelfinavire düşük duyarlılıkla yakından bağıntılı olmadığına işaret etmektedir.

ARV almayan hastalarda direnç analizi

Sınırlı sayıda izolatin analiz edildiği klinik çalışmalarda, başlangıçta anlamlı düzeyde proteaz inhibitör direnci olmayan naif hastalarda lopinavire direnç seçimi gözlemlenmemiştir. Klinik çalışmaların ayrıntılı tanımlarında daha fazla bilgi bulunmaktadır.

PI deneyimli hastalarda direnç analizi

İki Faz 2 ve Faz 3 çalışmasında lopinavir/ritonavire ilk yanıtta sonra virolojik supresyonu tamamlanmayan veya viral geri tepme yaşayan ve başlangıç ve geri tepme arasında artımsal *in vitro* direnç gösteren (yeni mutasyonların ortaya çıkması veya lopinavire fenotipik duyarlılıkta 2 kat değişim olarak tanımlanmaktadır) 19 proteaz inhibitörü deneyimli hastadan alınan dikey izolatlar analiz edilerek, daha önce proteaz inhibitörü tedavisi başarısız olan hastalarda lopinavire direnç seçimi karakterize edilmiştir. Artımsal direncin en yaygın olduğu denekler, başlangıç izolatlarında birkaç proteaz inhibitör ilişkili mutasyon olan ama başlangıçta lopinavire duyarlılığı <40 kat düşük olanlardır. En sık ortaya çıkan mutasyonlar V82A, I54V ve M46I'dir. L33F, I50V ve I47V/A ile kombine V32I de gözlemlenmiştir. 19 izolatta, başlangıç izolatlarla karşılaştırıldığında IC₅₀ değerinde 4.3 kat artış görülmüştür (yabani tip virüslerle karşılaştırıldığında 6,2 kattan 43 kata).

Diğer proteaz inhibitörleriyle seçilen virüslerde lopinavire düşük fenotipik duyarlılığın genotipik bağıntıları: Lopinavirin bir veya daha fazla proteaz inhibitörleriyle yapılan tedavisi başarısız olan hastalardan alınan 112 klinik izolata karşı *in vitro* antiviral aktivitesi incelenmiştir. Bu panelde, HIV proteazındaki şu mutasyonlar lopinavire düşük *in vitro* duyarlılıkla ilişkilendirilmiştir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ve L90M. Yukarıdaki aminoasit pozisyonlarında 0-3, 4-5, 6-7 ve 8-10 mutasyonu olan izolatlara karşı lopinavirin medyan EC₅₀ değeri, yabani tip HIV'ye karşı EC₅₀ değerinden sırasıyla 0,8, 2,7, 13,5 ve 44 kat daha yüksektir. Duyarlılığında >20 kat değişiklik gösteren 16 virüsün hepsi 10, 54, 63 + 82 ve/veya 84 pozisyonlarında mutasyon içermektedir. Ayrıca, bu virüsler aminoasit pozisyonları 20, 24, 46, 53, 71 ve 90'da medyan 3 mutasyon içermektedir. Yukarıda açıklanan mutasyonlara ek olarak, proteaz inhibitörü deneyimi olan ve lopinavir/ritonavir tedavisi gören hastalardan alınan, lopinavire duyarlılığı düşük olan geri tepme izolatlarında V32I ve I47A mutasyonları, lopinavir/ritonavir tedavisi gören hastalardan alınan, lopinavire duyarlılığı düşük geri tepme izolatlarında I47A ve L76V mutasyonları gözlemlenmiştir.

Belli mutasyonlar veya mutasyon paternlerinin önemleriyle ilgili varılan sonuçlar ek verilerle değişebilir ve direnç testi sonuçlarının analizinde daima güncel yorum sistemlerine başvurulması önerilmektedir.

Proteaz inhibitör tedavisi başarısız olan hastalardanın lopinavir/ritonavirin antiviral aktivitesi

Çoklu proteaz inhibitörleriye yapılan tedavisi başarısız olan 56 hastada başlangıç virüs genotipi ve fenotipine göre lopinavir/ritonavir tedavisine verilen yanıt incelenerek, lopinavire düşük *in vitro* duyarlılığın klinik önemi incelenmiştir. 56 başlangıç virüs izolatına karşı lopinavirin EC₅₀ değeri yabani tip HIV'nin EC₅₀ değerine göre 0,6 ila 96 kat daha yüksektir. 48 haftalık lopinavir/ritonavir, efavirenz ve nükleosit revers transkriptaz inhibitörü tedavisinden sonra, başlangıçta lopinavire <10 kat, 10 ila 40 kat ve >40 kat azaltılmış duyarlılığı olan hastaların sırasıyla %93'ü (25/27), %73'ü (11/15) ve %25'inde (2/8), plazma HIV RNA ≤400 kopya/mL'dir. Ayrıca, lopinavire düşük *in vitro* duyarlılıkla ilişkilendirilen HIV proteazında yukarıdaki mutasyonlardan 0-5, 6-7 ve 8-10'unun olduğu hastaların %91'i (21/23), %71'i (15/21) ve %33'ünde (2/6) virolojik yanıt gözlemlenmiştir. Bu hastalar daha önce lopinavir/ritonavir veya efiravenze maruz kalmış olmadığı için, yanıtın bir kısmı, özellikle de lopinavire yüksek düzeyde dirençli virüsü olan hastalarda, efiravenzin antiviral aktivitesiyle ilişkilendirilebilir. Bu çalışmada, lopinavir/ritonavir almayan hastalardan oluşan bir kontrol kolu yoktur.

Çapraz direnç

Proteaz inhibitörü deneyimli hastalarda lopinavir/ritonavir tedavisinden sonra lopinavire artımsal direnç geliştiren izolatlarla karşı diğer proteaz inhibitörlerinin aktivitesi: Proteaz inhibitörü deneyimli hastalarda lopinavir/ritonavir ile yapılan üç Faz 2 ve Faz 3 çalışması sırasında lopinavir direncinde evrim gösteren 18 geri tepme izolatında, diğer proteaz inhibitörlerine çapraz direnç varlığı incelenmiştir. Başlangıçta ve geri tepmede bu 18 izolat için lopinavirin medyan IC₅₀ değeri, yabani tip virüsle karşılaştırıldığında sırasıyla 6,9 ve 63 kattır. Genel olarak, geri tepme izolatları, indinavir, sakinavir ve atazanavire karşı çapraz direncini korumuş (başlangıçta çapraz dirençliyse) ya da çapraz direnç geliştirmiştir. Amprenavir aktivitesine karşı orta düzeyde düşüşler görülmüştür ve başlangıç ve geri tepme izolatlarında IC₅₀ değeri medyan 3,7 ila 8 kat yükselmiştir. İzolatlar tipranavire duyarlılığını korumuştur ve başlangıç ve geri tepme izolatlarında sırasıyla 1,9 ve 1,8 kat medyan IC₅₀ artışı olmuştur. Lopinavire dirençli HIV-1 enfeksiyonunun tedavisinde, genotipik yanıt öngörücüleri dahil olmak üzere tipranavir kullanımıyla ilgili ek bilgi için Aptivus Kısa Ürün Bilgisi'ne bakınız.

Klinik sonuçlar

48 ila 360 haftalık kontrollü lopinavir/ritonavir çalışmalarında lopinavir/ritonavirin (diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde) biyolojik markerler (plazma HIV RNA düzeyleri ve CD4+ T hücre sayımları) üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Erişkinlerdeki kullanımı:

Önceden antiretroviral tedavi almayan hastalar

M98-863 çalışması, daha önce antiretroviral almamış olan 653 hastada nelfinavir (günde üç defa 750 mg) + stavudin + lamivudinin ile lopinavir/ritonavir (günde iki defa 400/100 mg) + stavudin + lamivudin tedavisi ile karşılaştırıldığı randomize, çift kör bir çalışmadır. Ortalama başlangıç noktasındaki CD4+ T hücre sayımı 259 hücre/mm³ (aralık: 2-949 hücre/mm³) ve ortalama başlangıç noktasındaki plazma HIV-1 RNA 4,9 log₁₀ kopya/mL (aralık: 2,6 – 6,8

log₁₀ kopya/mL) idi.

Tablo 1

48. Hafta Sonuçları: Çalışma M98-863		
	Lopinavir/ritonavir (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA <400 kopya/mL*	%75	%63
HIV RNA <50 kopya/mL*†	%67	%52
CD4+ T hücre sayımında başlangıçtan ortalama artış (hücre/mm ³)	207	195

*tedavi amaçlı analiz, kayıp değeri olan hastalar virolojik başarısızlık olarak alınmıştır

† p<0,001

Nelfinavir tedavisi gören 113 hasta ve lopinavir/ritonavir tedavisi gören 74 hastanın, tedavinin 24. haftası ve 96. haftası arasındaki HIV RNA değeri 400 kopya/mL'nin üzerindedir. Bunlar arasında, nelfinavirle tedavi edilen 96 hasta ve lopinavir/ritonavirle tedavi edilen 51 hastadan alınan izolatlar direnç testi için kuvvetlendirilebilmiştir. 41/96 hastada (%43) proteazda D30N veya L90M mutasyonu varlığı olarak tanımlanan nelfinavir direnci gözlemlenmiştir. 0/51 hastada (%0) proteazda herhangi bir primer veya aktif bölge mutasyonu varlığı (bkz. yukarıdaki bölüm) olarak tanımlanan lopinavir direnci gözlemlenmiştir. Fenotipik analizde lopinavire direnç olmadığı teyit edilmiştir.

Randomize, açık etiketli, çok merkezli M05-730 çalışmasında, antiretroviral tedavisi almayan 664 hastada günde bir kez 800/200 mg lopinavir/ritonavir + tenofovir DF + emtrisitabin tedavisiyle günde iki kez lopinavir/ritonavir 400/100 mg + tenofovir DF + emtrisitabin tedavisi karşılaştırılmıştır. Lopinavir/ritonavir ve tenofovir arasındaki farmakokinetik etkileşim göz önünde bulundurulduğunda (bkz. Bölüm 4.5), lopinavir/ritonavirle diğer belkemiği rejimler kullanıldığında, bu çalışmanın sonuçları tam olarak tahmin edilemeyebilir. Hastalar randomize edilerek günde bir kez lopinavir/ritonavir 800/200 mg (n=333) veya günde iki kez lopinavir/ritonavir 400/100 mg (n=331) tedavisine atanmıştır. Gruplarda 1:1 oranında ikinci bir katman oluşturulmuştur (tablete karşı yumuşak kapsül). Hastalara 8 hafta boyunca tablet ya da yumuşak kapsül formülasyonu uygulanmış, bu süreden sonra tüm hastalara çalışmanın geri kalanı boyunca günde bir kez veya günde iki kez tablet formülasyon verilmiştir. Hastalara günde bir kez 200 mg emtrisitabin ve günde bir kez 300 mg tenofovir DF (245 mg tenofovir disoproksile eşdeğer) verilmiştir. 48. haftada yanıt veren hastaların oranındaki fark için %95 güven aralığının alt sınırı -%12'nin dışındaysa, protokole göre günde bir kez dozun günde iki kez dozla karşılaştırıldığında eşit etkili olduğunun kanıtlandığı kabul edilmiştir. Kaydedilen hastaların ortalama yaşı 39'dur (aralık: 19 ila 71); %75'i beyazdır ve %78'i erkektir. Ortalama başlangıç CD4+ T hücre sayımı 216 hücre/mm³ (aralık: 20 ila 775 hücre/mm³), ortalama başlangıç HIV-1 RNA ise 5,0 log₁₀ kopya/mL'dir (aralık: 1,7 ila 7,0 log₁₀ kopya/mL).

Tablo 2

48. Haftada ve 96. Haftada Hastaların Virolojik Yanıtı						
	48. Hafta			96. Hafta		
	<u>OD</u>	<u>BID</u>	<u>Fark [%95 GA]</u>	<u>OD</u>	<u>BID</u>	<u>Fark [%95 GA]</u>
NC=Başarısız	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]
Gözlemlenen veriler	257/295 (%87,1)	250/280 (%89,3)	-%2.2 [-7,4, 3,1]	216/247 (%87,4)	229/248 (%92,3)	-%4.9 [-10,2, 0,4]
CD4+ T Hücre sayımında başlangıçtan ortalama artış (hücre/mm ³)	186	198		238	254	
GA: Güven aralığı						

96. Haftada, virolojik yanıtı tamamlanmamış olan QD grubundaki 25 hastanın, BID grubunda 26 hastanın genotipik direnç testi sonuçları mevcuttur. QD grubundaki hiçbir hastada lopinavir direnci görülmemiştir. BID grubunda başlangıçta anlamlı düzeyde proteaz inhibitörü direnci olan 1 hastada ek lopinavir direnci görülmüştür.

360 haftalık küçük bir Faz 2 çalışmasında da (M97-720) lopinavir/ritonavire (nükleosit/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleriyle kombinasyon halinde) devamlı virolojik yanıt gözlemlenmiştir. Çalışmada ilk olarak 100 hasta lopinavir/ritonavir ile tedavi edilmiştir (günde iki kez 400/100 mg alan 51 hasta ve günde iki kez 200/100 mg veya günde iki kez 400/200 mg alan 49 hasta dahil). Tüm hastalar 48. ve 72. haftalar arasında günde iki kez 400/100 mg dozunda açık etiketli lopinavir/ritonavire geçirilmiştir. Bir tanesi ölümle ilişkilendirilen advers olaylar nedeniyle çalışmayı bırakan 16 hasta (%16) dahil, 39 hasta (%39) çalışmayı bırakmıştır. 61 hasta çalışmayı tamamlamıştır (35 hasta çalışma boyunca önerilen günde iki kez 400/100 mg dozunu almıştır).

Tablo 3

360. Haftada Sonuçlar: Çalışma M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N=100)
HIV RNA <400 kopya/mL	%61
HIV RNA <50 kopya/mL	%59
CD4+ T hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış (hücre/mm ³)	501

360 haftalık tedavide, HIV RNA değeri 400 kopya/mL'nin üzerinde olduğu teyit edilen 28 hastanın 19'unda virüs izolatlarının başarıyla yapılan genotipik analizinde, proteaz (8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ve 90 pozisyonlarında aminoasitler) veya proteaz inhibitörü fenotipik direncinde primer veya aktif bölge mutasyonu gözlemlenmemiştir.

Antiretroviral tedavi görmüş olan hastalar

Randomize, açık etiketli olan M06-802 çalışmasında, mevcut antiviral tedavi alırken virüs yükü tespit edilen 599 hastada günde bir kez ve günde iki kez uygulanan lopinavir/ritonavir tabletlerinin güvenliliği, tolerabilitesi ve antiviral aktivitesi karşılaştırılmıştır. Hastalar daha önce lopinavir/ritonavir tedavisi görmemiştir. Hastalar 1:1 oranında günde bir kez 800/200 mg lopinavir/ritonavire (n=300) veya günde iki kez 400/100 mg lopinavir/ritonavire (n=299) atanmıştır. Hastalara araştırmacı tarafından seçilen en az iki nükleosit/nükleotid revers transkriptaz inhibitörü uygulanmıştır. Kaydedilen popülasyon ortaya düzeyde PI deneyimlidir ve hastaların yarısından fazlası daha önce hiç PI almamıştır ve hastaların yaklaşık %80'inde 3 PI mutasyonundan daha düşük virüs suşu vardır. Kaydedilen hastaların ortalama yaşı 41'dir (aralık: 21 ila 73); hastaların %51'i beyaz ve %66'sı erkektir. Ortalama başlangıç CD4+ T hücre sayımı 254 hücre/mm³ (aralık: 4 ila 952 hücre/mm³), ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA ise 4,3 log₁₀ kopya/mL'dir (aralık: 1,7 ila 6,6 log₁₀ kopya/mL). Hastaların yaklaşık %85'inin viral yükü <100.000 kopya/mL'dir

Tablo 4

48. Haftada Hastaların Virolojik Yanıtı: Çalışma 802			
	QD	BID	Fark [%95 GA]
NC=Başarısız	171/300 (%57)	161/299 (%53,8)	%3,2 [-%4,8, %11,1]
Gözlemlenen veriler	171/225 (%76,0)	161/223 (%72,2)	%3,8 [-%4,3, %11,9]
CD4+ T hücre sayımında başlangıçtan ortalama artış (hücre/mm ³)	135	122	

*GA: Güven aralığı

48. Haftada, virolojik yanıtı tamamlanmamış olan QD grubundaki 75 hastanın, BID grubunda 75 hastanın genotipik direnç testi sonuçları mevcuttur. QD grubundaki 6/75 hastada (%8), BID grubundaki 12/77 hastada (%16) yeni primer proteaz inhibitör mutasyonları görülmüştür (kodonlar 30, 32, 48, 50, 82, 84 ve 90).

Pediyatrik kullanım

Çalışma M98-940, lopinavir/ritonavir oral solüsyonunun daha önce antiretroviral kullanmamış (%44) ve antiretroviral deneyimli (%56) 100 pediyatrik hastadaki açık etiketli bir çalışmadır. Tüm hastalar nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörü kullanmamıştır. Hastalar m² başına ya 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir dozu ya da m² başına 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir dozu alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Daha önce kullanmamış hastalara ayrıca nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri verilmiştir. Deneyimli hastalar nevirapin artı en fazla iki nükleozid ters transkriptaz inhibitörü almışlardır. Her bir hastada 3 haftalık tedaviden sonra, iki doz rejiminin güvenlilik, etkililik ve farmakokinetik profilleri incelenmiştir. Ardından, hastalar m² başına 300/75 mg dozunda devam etmiştir. Hastaların ortalama yaşı 5'tir (aralık 6 ay ila 12 yaş); 14 hasta 2 yaşından küçük, 6 hasta 1

yaşında veya 1 yaşından küçüktür. Ortalama başlangıç CD4+ T hücre sayımı 838 hücre/mm³, ortalama başlangıç plazma HIV-1 RNA 4,7 log₁₀ kopya/mL'dir.

Tablo 5

48. Haftadaki Sonuçlar: Çalışma M98-940		
	Antiretroviral Naif (N=44)	Antiretroviral Deneyimli (N=56)
HIV RNA <400 kopya/mL	%84	%75
CD4+ T hücre sayımında başlangıca göre ortalama artış (hücre/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18, prospektif, çok merkezli, randomize ve açık etiketli bir çalışmadır; virolojik olarak bastırılmış HIV-1 enfeksiyonu olan çocuklarda (n=173), kombinasyon antiretroviral tedavisi (cART) kapsamında, ağırlıklarına göre verilen günde iki kereye karşı günde bir kere lopinavir/ritonavir 100/25 mg dozlarının farmakokinetik profili, etkililiği ve güvenliliği incelenmiştir. 18 yaşından küçük, 15 kg ve daha fazla kiloda, lopinavir/ritonavir içeren CART alan, HIV-1 RNA değeri en az 24 hafta boyunca <50 kopya/mL olan ve tablet yutabilen çocuklar kaydedilmiştir. 48. haftada, günde iki kere lopinavir/ritonavir 100/25 mg verilen pediatrik popülasyondaki (n=87) etkililik ve güvenlilik, daha önce günde iki kere lopinavir/ritonavir verilen erişkin ve pediatrik popülasyonlardaki etkililik ve güvenlilik bulgularıyla tutarlıdır. 48 haftalık takip sırasında <50 kopya/mL doğrulanmış viral geri tepmeli hasta yüzdesi, günde bir kere lopinavir/ritonavir tableti alan pediatrik hastalarda (%12), günde iki kere lopinavir/ritonavir alanlara göre (%8) daha yüksektir (p=0,19); bunun nedeni büyük oranda günde bir kere grubunun aderansının daha düşük olmasıdır. Günde iki kere rejiminin lehine etkililik verileri, farmakokinetik parametrelerde belirgin biçimde aynı rejimin lehine olan değer farkıyla da desteklenmektedir (bkz. Bölüm 5.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Ritonavir ile birlikte verilen lopinavirin farmakokinetik özellikleri sağlıklı yetişkin gönüllülerde ve HIV ile enfekte hastalarda değerlendirilmiştir: iki grup arasında önemli farklar gözlenmemiştir. Lopinavir esasen tümüyle CYP3A tarafından metabolize edilir. Ritonavir, lopinavir metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma düzeylerini artırır. Çalışmalarda lopinavir/ritonavirin günde iki defa 400/100 mg dozunda kullanımı HIV ile enfekte hastalarda ritonavirden 15-20 kat daha yüksek olan ortalama kararlı durum lopinavir plazma konsantrasyonları elde edilmiştir. Ritonavirin plazma düzeyleri, günde iki defa 600 mg ritonavir dozundan sonra elde edilen düzeylerden %7 daha azdır. Lopinavirin in vitro antiviral EC₅₀ değeri, ritonavirinkinden yaklaşık 10 kat daha düşüktür. Bu nedenle, lopinavir/ritonavirin antiviral aktivitesi lopinavire bağlıdır.

Emilim:

2 hafta süreyle yemeklerle birlikte günde iki defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir ile çoklu dozlama, uygulamadan ortalama 4 saat sonra gelişen 12,3±5,4 mikrogram/mL'lik bir ortalama

$\pm$ SD (standart sapma) lopinavir zirve plazma konsantrasyonu (C_{maks}) meydana getirir. Sabah dozundan önceki ortalama kararlı durum çukur konsantrasyonu $8,1 \pm 5,7$ mikrogram/mL ve 12 saatlik bir doz aralığı boyunca lopinavir EAA'sı ortalama $113,2 \pm 60,5$ mikrogram•saat/mL olmuştur. Ritonavirle birlikte formüle edilen lopinavirin insanlardaki mutlak biyoyararlanımı belirlenmiş değildir.

Yiyeceklerin oral absorpsiyona etkisi:

Yemek yendikten sonra (yüksek yağlı, 872 kalori, %56 yağ oranı) ve yemek yenmemiş bir durumda 400/100 mg dozunda lopinavir/ritonavir uygulanması karşılaştırıldığında, C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerinde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır. Dolayısıyla, ORVICAL yiyecek ile ya da aç karnına alınabilir. Ayrıca lopinavir/ritonavir tabletler, tüm yemek koşullarında lopinavir/ritonavir kapsüllere göre daha az farmakokinetik değişkenlik göstermiştir.

Dağılım:

Kararlı durumda, lopinavir plazma proteinlerine yaklaşık %98-99 oranında bağlanır. Lopinavir, alfa-1-asit glikoprotein (AAG) ve albümine bağlanır ama AAG için daha yüksek bir afiniteye sahiptir. Kararlı durumda lopinavirin proteine bağlanması, günde iki defa 400/100 mg lopinavir/ritonavir dozundan sonra gözlemlenen konsantrasyon aralığı boyunca sabit kalmakta olup sağlıklı gönüllülerde ve HIV-pozitif hastalarda benzer düzeydedir.

Biyotransformasyon:

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan *in vitro* deneyler, lopinavirin başlıca oksidatif metabolizmaya tabi olduğunu göstermiştir. Lopinavir yaygın olarak karaciğer sitokrom P450 sisteminde neredeyse tümüyle CYP3A izoenzimi tarafından metabolize edilir. Ritonavir güçlü bir CYP3A inhibitörü olup lopinavir metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma düzeylerini artırmaktadır. İnsanlarda yapılan bir ^{14}C -lopinavir çalışması, tek doz 400/100 mg lopinavir/ritonavir dozundan sonra plazmadaki radyoaktivitenin %89'unun ana ilaca bağlı olduğunu göstermiştir. İnsanda lopinavirin en az 13 oksidatif metaboliti saptanmıştır. 4-okso ve 4-hidroksimetabolit epimerik çifti antiviral aktiviteye sahip majör metabolitlerdir ama bunlar toplam plazma radyoaktivitesinin yalnızca küçük miktarlarını oluşturmaktadır. Ritonavirin metabolik enzimleri indükleyerek kendi metabolizmasını ve benzer biçimde lopinavir metabolizmasını indüklediği gösterilmiştir. Çoklu doz sırasında doz öncesi lopinavir konsantrasyonları, zamanla düşerek yaklaşık 10 gün ila 2 hafta sonra stabilize olmaktadır.

Eliminasyon:

400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavir dozunu takiben, uygulanan ^{14}C -lopinavir dozunun sırasıyla yaklaşık $10,4 \pm 2,3$ ve $82,6 \pm 2,5$ 'i, idrar ve dışkıda bulunmaktadır. Değişmemiş lopinavir idrar ve dışkıda, verilen dozun sırasıyla %2,2 ve %19,8'i oranında bulunmaktadır. Çoklu dozlardan sonra lopinavir dozunun %3'ten azı değişmeden idrarla atılmaktadır. 12 saatlik dozlama aralığı boyunca geçerli (zirve-çukur noktası) lopinavir yarı ömrü 5-6 saattir ve lopinavirin geçerli oral klirensi (CL/F) 6-7 litre/ saattir.

Günde tek doz uygulaması:

Günde bir kez lopinavir/ritonavir uygulamasının farmakokinetiği özellikleri HIV-enfekte daha önce antiretroviral tedavi görmemiş hastalarda değerlendirilmiştir. Lopinavir/ritonavir

800/200 mg, günde bir kez doz rejiminin bir parçası olarak emtrisitabin 200 mg ve tenofovir DF 300 mg ile kombinasyon halinde uygulandı. 800/200 mg lopinavir/ritonavirin günde bir kez olarak 2 hafta boyunca yemek sınırlaması olmaksızın çoklu doz uygulaması (n=16), uygulamadan yaklaşık 6 saat sonra gelişen $14,8 \pm 3,5$ mikrogram/mL'lik bir ortalama $\pm$ standart sapma lopinavir zirve plazma konsantrasyonu (C_{maks}) oluşturur. Ortalama kararlı durum çukur konsantrasyonu sabah dozundan önce $5,5 \pm 5,4$ mikrogram /mL'dir. 24 saatlik bir doz aralığı boyunca lopinavir EAA'sı ortalama $206,5 \pm 89,7$ mikrogram•saat/mL olmuştur. BID rejimi ile kıyaslandığında, günde bir kez doz uygulaması $C_{min}/C_{çukur}$ değerlerinde yaklaşık %50 azalma ile ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

2 yaş altındaki çocuklarda sınırlı farmakokinetik veriler vardır. Günde iki defa 300/75 mg/m² ve 230/57,5 mg/m² lopinavir/ritonavir dozlarının farmakokinetiği, yaşları 6 ay ile 12 yaş arasında değişen toplam 53 pediyatrik hastada yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Lopinavirin ortalama kararlı durum EAA, C_{maks} ve C_{min} değerleri nevirapin olmadan günde iki defa lopinavir/ritonavir oral solüsyon 230/57,5 mg/m²'den sonra, sırasıyla, $72,6 \pm 31,1$ mikrogram•saat/mL, $8,2 \pm 2,9$ mikrogram /mL ve $3,4 \pm 2,1$ mikrogram /mL idi (n=12) ve nevirapine ile birlikte günde iki defa 300/75 mg/m²'den sonra, sırasıyla, $85,8 \pm 36,9$ mikrogram •saat/mL, $10,0 \pm 3,3$ mikrogram /mL and $3,6 \pm 3,5$ mikrogram /mL idi (n=12). Nevirapinsiz günde iki defa 230/57,5 mg/m² rejimi ve nevirapinle günde iki defa 300/75 mg/m² rejimi, günde iki defa 400/100 mg (nevirapinsiz) yetişkin hasta rejimindekine benzer lopinavir plazma konsantrasyonları sağlamıştır.

Cinsiyet, yaş, ırk:

Lopinavirin farmakokinetiği, yaşlı hastalarda çalışılmamıştır. Yetişkin hastalarda, yaşa bağlı hiçbir farmakokinetik farklılık gözlemlenmemiştir. Irktan dolayı farmakokinetik farklılık tanımlanmamıştır.

Hamilelik ve doğum sonrası:

Açık etiketli bir farmakokinetik çalışmasında, 20. gebelik haftasından önceki dönemde bulunan ve kombinasyon antiretroviral tedavisi alan 12 HIV-enfekte hamile kadın, ilk olarak 30. gebelik haftasına kadar günde iki kez 400 mg/100 mg (iki adet 200/50 mg tablet) lopinavir/ritonavir almıştır. 30. gebelik haftasında doz, doğum sonrası 2. haftaya kadar günde iki kez 500/125 mg'a (iki adet 200/50 mg tablet artı bir adet 100/25 mg tablet) artırılmıştır. Lopinavirin plazma konsantrasyonları, ikinci trimesterde (20.- 24. gebelik haftası), doz artışı öncesinde üçüncü trimesterde (30. gebelik haftası), doz artışı sonrasında üçüncü trimester süresince (32. gebelik haftası) ve doğum sonrası 8. haftada 12 saatlik dört dönem boyunca ölçülmüştür. Doz artışı, plazma lopinavir konsantrasyonunda anlamlı bir artışa neden olmamıştır.

Bir başka açık etiketli farmakokinetik çalışmasında, 19 HIV-enfekte hamile kadın, gebe kalma öncesinden başlayarak hamilelik süresince kombinasyon antiretroviral tedavisinin bir parçası olarak günde iki kez 400/100 mg lopinavir/ritonavir almıştır. Toplam ve bağlı olmayan plazma lopinavir konsantrasyonlarının farmakokinetik analizi için 2. trimesterde ve 3.

trimesterda, doğumda ve doğum sonrası 4. - 6. haftalarda (doğum sonrası tedaviye devam eden kadınlarda) doz öncesinde ve 12 saat boyunca aralıklarla bir seri kan örneği alınmıştır.

Günde iki kez 400/100 mg lopinavir/ritonavir tabletleri alan HIV-1 enfekte hamile kadınlardan edinilen farmakokinetik veriler, Tablo 6’da sunulmuştur (bkz. Bölüm 4.2).

Tablo 6.

HIV-Enfekte Hamile Kadınlarda Lopinavirin Ortalama (%CV) Kararlı Durum Farmakokinetik Parametreleri			
Farmakokinetik Parametre	2. trimesterda n = 17*	3. trimesterda n = 23	Doğum Sonrası n = 17**
EAA ₀₋₁₂ mcg•saat/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{maks}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{doz öncesi} mcg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* C _{maks} için n = 18			
** C _{doz öncesi} için n = 16			

Böbrek yetmezliği:

Lopinavirin farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır; ancak, lopinavirin böbrek klirensi ihmal edilebilir olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalarda toplam vücut klirensinde bir azalma olması beklenmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan HIV enfeksiyonlu hastalarda lopinavirin kararlı durum parametreleri, günde iki defa lopinavir/ritonavir 400/100 mg ile yapılan çoklu dozlu bir çalışmada, normal karaciğer fonksiyonuna sahip HIV enfeksiyonlu hastalarla karşılaştırılmıştır. Toplam lopinavir konsantrasyonlarında yaklaşık olarak %30'luk bir sınırlı artış gözlenmiş olup, klinik açıdan anlamlı olması beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kemirgenlerde ve köpeklerdeki yinelenen dozlu toksisite çalışmaları, majör hedef organların karaciğer, böbrek, tiroid, dalak ve dolaşımdaki eritrositler olduğunu göstermiştir. Hepatik değişimler fokal dejenerasyonla birlikte hücre şişmesini göstermektedir. Bu değişimlere yol açan maruziyet, insandaki klinik maruziyet ile karşılaştırılabilir iken veya maruziyetin altındayken hayvanlardaki dozajlar önerilen klinik dozun 6 katından fazladır. İnsanda önerilen dozun en az iki katını alan farelerde hafif renal tübüler dejenerasyon görülürken sıçanlarda ve köpeklerde böbrekler etkilenmemiştir. Sıçanlarda serum tiroksinindeki azalma, tiroid bezlerinde foliküler hücre hipertrofisi ile sonuçlanan bir TSH salınımı artışına yol açmıştır. Bu değişimler etkin maddenin kesilmesiyle geri dönüşlü olup farelerde ve köpeklerde görülmemiştir. Sıçanlarda Coombs-negatif anizositoz ve poikilositoz gözlenmiş ama farelerde ve köpeklerde gözlenmemiştir. Histiositoz ile birlikte dalak büyümesi sıçanlarda görülmüş ama diğer türlerde görülmemiştir. Serum kolesterolü kemirgenlerde yükselmiş ama köpeklerde

yükselmemiştir. Trigliceridler yalnızca farelerde yükselmiştir.

In vitro çalışmalar sırasında, klonlanmış insan kardiyak potasyum kanalları (HERG), test edilen en yüksek lopinavir/ritonavir konsantrasyonlarında %30 oranında inhibe olmuştur; bu oran toplamın 7 katı ve maksimum önerilen terapötik dozda insanlarda elde edilen serbest pik plazma seviyelerinin 15 katı bir lopinavir maruziyetine karşılık gelmektedir. Aksi olarak, benzer lopinavir/ritonavir konsantrasyonları, köpeklerde kardiyak Purkinje liflerinde yeniden polarizasyon gecikmesi göstermemiştir. Daha düşük lopinavir/ritonavir konsantrasyonları anlamlı potasyum akım blokajı meydana getirmemiştir. Sıçanlarda yapılan doku dağılım çalışmaları, etkin maddenin anlamlı kardiyak retansiyonu göstermemiştir; kalpteki 72 saatlik EAA, ölçülen plazma EAA'sının yaklaşık %50'sidir. Bu nedenle kardiyak lopinavir seviyelerinin plazma seviyelerinden anlamlı derecede daha yüksek olmayacağını beklemek mantıklıdır.

Köpeklerde, uzayan PR aralığı ve bradikardi ile ilişkili olarak elektrokardiyogramda belirgin U dalgaları gözlemlenmiştir. Bu etkilerin elektrolit bozukluğundan kaynaklandığı varsayılmıştır.

Bu klinik öncesi verilerin klinik anlamı bilinmemektedir, ancak, bu ürünün insanlardaki potansiyel kardiyak etkisi göz ardı edilemez (ayrıca, bölüm 4.4 ve 4.8'e bakınız).

Sıçanlarda, maternal olarak toksik dozlarda embriyofetotoksisite (gebelik kaybı, azalan fetal canlılık, azalan fetal vücut ağırlıkları, artan skeletal değişiklik sıklığı) ve doğum sonrası gelişimsel toksisite (yavrularda hayatta kalımın azalması) gözlemlenmiştir. Maternal ve gelişimsel toksik dozlarda lopinavir/ritonavire sistemik maruziyet, insanlardaki planlanan terapötik maruziyetten daha azdır.

Lopinavir/ritonavir ile farelerde yapılan uzun-dönemli karsinojenisite çalışmalarında karaciğer tümörlerinin genotoksik olmayan, mitojenik indüksiyon görülmüş olup bu durum genel olarak insanlardaki risk açısından küçük bir anlama sahiptir.

Sıçanlarla yapılan karsinojenite çalışmaları, tümörjenik bulgular ortaya çıkarmamıştır. Ames bakteriyel ters mutasyon miktar tayini, fare lenfoma miktar tayini, fare mikronükleus testi ve insan lenfositlerinde kromozom sapması miktar tayinini de içeren bir *in vitro* ve *in vivo* miktar tayini serisinde, lopinavir/ritonavirin mutajenik veya klastojenik olmadığı anlaşılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kopovidon

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)

Kroskarmelloz sodyum

Mikrokristalin selüloz

Kolloidal silika, susuz

Sodyum stearil fumarat

Opadry sarı 02F22025 (Hipromelloz, titanyum dioksit, makrogol/ polietilen glikol, sarı demir oksit, talk)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde beyaz renkli, vidalı plastik alüminyum sealli kapakla kapatılmış 230 mL opak beyaz renkli HDPE şişede 120 adet film kaplı tablet, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/36

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ