

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки
Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лопинавир (lopinavir) в комбинация с 25 mg ритонавир (ritonavir), като фармакокинетичен енхансер.

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир (lopinavir) в комбинация с 50 mg ритонавир (ritonavir), като фармакокинетичен енхансер.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Бяла, овална, двойно изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с размери приблизително 15,0 mm x 8,0 mm, с вдлъбнато релефно означение "MLR4" от едната страна на таблетката и гладка от другата страна.

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки

Бяла, овална, двойно изпъкнала филмирана таблетка със скосени ръбове, с размери приблизително 18,0 mm x 10,0 mm, с вдлъбнато релефно означение "MLR3" от едната страна на таблетката и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лопинавир/ритонавир е показан, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (HIV-1) възрастни, юноши и деца на възраст над 2 години.

Изборът на лопинавир/ритонавир за лечение на HIV-1 инфектирани пациенти, лекувани вече с протеазни инхибитори, трябва да бъде базиран на изследване на индивидуалната вирусна резистентност и на историята на лечение на пациентите (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лопинавир/ритонавир трябва да се назначава от лекари, които имат опит в лечението на инфекцията с HIV.

Таблетките лопинавир/ритонавир трябва да се гълтат цели, без да се дъвчат, чупят или разтрошават.

Дозировка

Възрастни и юноши

Стандартната препоръчителна дозировка на лопинавир/ритонавир таблетки е 400/100 mg (две 200/50 mg таблетки), два пъти дневно, приети със или без храна. При възрастни, в случаите за които се счита, че е необходимо еднократно дневно приложение за лечението на пациента, лопинавир/ритонавир таблетки може да бъде прилаган като 800/200 mg (четири 200/50 mg таблетки), със или без храна. Еднократното дневно приложение, трябва да бъде ограничено само до тези възрастни пациенти, при които са налице съвсем малък брой свързани с протезния инхибитор (PI) мутации (т.е. с по-малко от 3 PI мутации в съответствие с резултатите от клиничните проучвания, вижте точка 5.1 за пълното описание на популацията), като трябва да се има предвид и риска от по-малката степен на поддържане на вирусологично потискане (вж. точка 5.1) и по-високия риск от диария (вж. точка 4.8), в сравнение с препоръчителната стандартна схема на прилагане два пъти дневно.

Педиатрична популация (на възраст 2 години и повече)

Дозата на лопинавир/ритонавир таблетки (400/100 mg два пъти дневно) за възрастни може да се използва при деца с тегло 40 kg или повече или с телесна повърхност (ТП)* по-голяма от 1,4 m². При деца с тегло под 40 kg или с ТП между 0,5 и 1,4 m² които могат да гълтат таблетки, моля вижте указанията за дозиране в таблиците по-долу. На базата на наличните към момента данни, лопинавир/ритонавир не трябва да бъде прилаган веднъж дневно при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1).

Способността на кърмачетата и малките деца да гълтат цяла таблетка трябва да бъде преценена преди да бъде предписан лопинавир/ритонавир 100/25 mg таблетки. За кърмачета и малки деца, които не могат да поглъщат таблетки, трябва да се провери за наличието на по-подходящи лекарствени форми, съдържащи лопинавир/ритонавир.

Таблицата по-долу съдържа указания за дозиране на лопинавир/ритонавир 100/25 g таблетки въз основа на телесното тегло и ТП.

Указания за дозиране в педиатрията без едновременно приложение с ефавиренц или невирапин*		
Тегло (kg)	Телесна повърхност (m ²)	Препоръчван брой таблетки от 100/25 mg два пъти дневно
15 до 25	≥ 0,5 до < 0,9	2 таблетки (200/50 mg)
> 25 до 35	≥ 0,9 до < 1,4	3 таблетки (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 таблетки (400/100 mg)

*препоръките за дозиране въз основа на теглото са базирани на ограничени данни

За удобство на пациента, за постигане на препоръчителната доза може да бъдат използвани таблетките лопинавир/ритонавир 200/50 mg, самостоятелно или в комбинация с таблетките лопинавир/ритонавир 100/25 mg.

* Телесната повърхност може да бъде изчислена по следната формула:

$$\text{Телесна повърхност (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{ръст (cm)} \times \text{телесно тегло (kg)}) / 3600}$$

Деца на възраст под 2 години

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 2 години все още не е установена. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировка не може да бъдат дадени.

Съпътстваща терапия: Ефавиренц или невирапин

Таблицата по-долу съдържа указания за дозиране на лопинавир/ритонавир таблетки, въз основа на ТП, когато се прилага в комбинация с ефавиренц или невирапин при деца.

Указания за дозиране в педиатрията при едновременно приложение с ефавиренц или невирапин	
Телесна повърхност (m ²)	Препоръчителното приложение на лопинавир/ритонавир (mg) е два пъти дневно. Подходящата доза може да се постигне с наличните два вида таблетки с количества на активните вещества лопинавир/ритонавир: 100/25 mg и 200/50 mg.*
≥ 0,5 to < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 to < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 to < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

*Таблетките не трябва да се дъвчат, чупят или разтрошават.

Чернодробно увреждане

При инфектирани с HIV пациенти с леки до умерени чернодробни увреждания е наблюдавано повишение на експозицията на лопинавир от приблизително 30%, но не се очаква да е от клинично значение (вж. точка 5.2). Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Лопинавир/ритонавир не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очаква повишаване на плазмените концентрации при пациенти с бъбречно увреждане. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Бременност и след родилен период

- Не се налага коригиране на дозата лопинавир/ритонавир по време на бременност и след родилен период.
- При бременни жени не се препоръчва прием на лопинавир/ритонавир веднъж дневно, поради липса на фармакокинетични и клинични данни.

Начин на приложение

Таблетките лопинавир/ритонавир се прилагат перорално и трябва да се приемат цели и не трябва да се дъвчат, чупят или разтрошават. Таблетките лопинавир/ритонавир може да се приемат със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежка чернодробна недостатъчност.

Таблетките Лопинавир/Ритонавир Mylan съдържат лопинавир и ритонавир, както единият, така и другият от които са инхибитори на СУР3А изоформата на Р450. Лопинавир/ритонавир не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти, чиито клирънс е зависим в голяма степен от СУР3А и за които повишените стойности в плазмата са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи състояния. Тези лекарствени продукти включват:

Клас на лекарствения продукт	Лекарствени продукти в класа	Обосновка
Повишени стойности на съпътстващи лекарствени продукти		
Алфа1-адренорецепторни антагонисти	Алфузозин	Повишени концентрации на алфузозин, в плазмата, което може да доведе до тежка хипотония. Едновременното приложение с алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Антиангинозни	Ранолазин	Повишени плазмени концентрации на ранолазин, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
Антиаритмици	Амиодарон, дронедарон	Повишени концентрации на амиодарон и дронедарон в плазмата. Следователно рискът от аритмии или други сериозни нежелани реакции се повишава (вж. точка 4.5).
Антибиотици	Фузидинова киселина	Повишени концентрации на фузидова киселина в плазмата. Едновременното приложение с фузидова киселина е противопоказано при дерматологични инфекции. (вж. точка 4.5).
Противоракови	Нератиниб	Повишени плазмени концентрации на нератиниб, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Венетоклакс	Повишени плазмени концентрации на венетоклакс. Повишен риск от синдром на туморен разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж. точка 4.5).
Антиподагрозни	Колхицин	Повишени концентрации на колхицин в плазмата. Риск от сериозни и/или животозастрашаващи реакции при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.4 и 4.5).

Клас на лекарствения продукт	Лекарствени продукти в класа	Обосновка
Антихистамини	Астемизол, терфенадин	Повишени концентрации на астемизол и терфенадин в плазмата. Следователно, рискът от сериозни аритмии от тези лекарства се увеличава (вж. точка 4.5).
Антипсихотици/ Невролептици	Луразидон	Повишени плазмени концентрации на луразидон, което може да повиши риска от сериозни и/или животозастрашаващи реакции (вж. точка 4.5).
	Пимозид	Повишени концентрации на пимозид в плазмата. Следователно, рискът от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции от това лекарство се увеличава (вж. точка 4.5).
	Кветиапин	Повишени концентрации на кветиапин в плазмата, което може да доведе до кома. Едновременното приложение с кветиапин е противопоказано (вж. точка 4.5).
Ерго алкалоиди	Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Повишени концентрации на ерго дериватите в плазмата води до остра ерго токсичност, включваща вазоспазъм и исхемия (вж. точка 4.5).
Продукти стимулиращи перисталтиката	Цизаприд	Повишени концентрации на цизаприд в плазмата. Следователно, рискът от сериозни аритмии от това лекарство се повишава (вж. точка 4.5).
Директно действащи антивирусни средства срещу вируса на хепатит С	Елбасвир/гразопревир	Повишен риск от повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) (вж. точка 4.5).
	Омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир	Повишени плазмени концентрации на паритапревир, поради което се увеличава и риска от повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT) (вж. точка 4.5).
Липидомодифициращи средства		

Клас на лекарствения продукт	Лекарствени продукти в класа	Обосновка
НМG Co-A редуктазни инхибитори	Ловастатин, симвастатин	Повишени концентрации на ловастатин и симвастатин в плазмата. Следователно рискът от миопатия, включително рабдомиолиза се увеличава (вж. точка 4.5).
Инхибитор на микрозомния триглицерид трансферащ протеин (МТТР)	Ломитапид	Повишени плазмени концентрации на ломитапид (вж. точка 4.5).
Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)	Аванафил	Повишени концентрации на аванафил в плазмата (вж. точки 4.4 и 4.5)
	Силденафил	Когато се прилага за лечение само на пулмонарна артериална хипертония (ПАХ) е противопоказан. Повишени концентрации на силденафил в плазмата. Следователно, рискът от свързани със силденафил нежелани събития (което включва хипотония и синкоп) се увеличава. Вижте точка 4.4 и точка 4.5 за едновременно приложение на силденафил при пациенти с еректилна дисфункция.
	Варденафил	Повишени концентрации на варденафил в плазмата (вж. точки 4.4 и 4.5).
Седативи/хипнотици	Перорално мидазолам, триаололам	Повишени концентрации на перорално приложени мидазолам и триаололам в плазмата. Следователно, рискът от прекомерна седация и респираторна депресия от тези продукти се увеличава. За повишено внимание при парентерално приложение на мидазолам вижте точка 4.5.
Намалени стойности на лекарствения продукт лопинавир/ритонавир		
Растителни продукти	Жълт кантарион	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) поради риск от намалени концентрации в плазмата и намалени клинични ефекти на лопинавир и ритонавир (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на лопинавир/ритонавир при пациенти със съпътстващи тежки чернодробни нарушения не е установена. Лопинавир/ритонавир е противопоказан при пациенти с тежки чернодробни увреждания (вж. точка 4.3). Пациенти с хроничен хепатит В или С, лекувани с комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, отнесете се към съответната кратка характеристика на тези лекарствени продукти.

По време на комбинираното антиретровирусно лечение, пациентите с предшестващо нарушение на чернодробната функция, включително хроничен хепатит, имат повишена честота на отклонения в чернодробните функционални показатели и трябва да бъдат проследявани според стандартната практика. При такива пациенти, ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване, трябва да се има предвид прекъсване или преустановяване на лечението.

Повишени стойности на трансаминази със или без повишени стойности на билирубин са били съобщавани при HIV-1 моно-инфектирани и при индивиди, третиращи с цел постекспозиционна профилактика до 7 дни след започване на лечението с лопинавир/ритонавир заедно с други антиретровирусни средства. В някои случаи нарушението на чернодробната функция е било сериозно.

Преди започване на лечението с лопинавир/ритонавир трябва да бъдат проведени съответните лабораторни тестове, а по време на лечението трябва да се провежда стриктно проследяване.

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на лопинавир и ритонавир е незначителен, не се очакват повишени концентрации в плазмата при пациенти с бъбречно увреждане. Поради високата степен на свързване на лопинавир и ритонавир с плазмените протеини, е малко вероятно те да бъдат отстранени в значителна степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Хемофилия

Има съобщения за повишен риск от кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартрози при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е бил прилаган допълнително фактор VIII. В повече от половината от съобщаваните случаи, лечението с протеазни инхибитори е продължено или въведено отново, ако преди това е било прекъснато. Възможна е причинно-следствена връзка, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Поради това, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупредени за възможността от увеличено кървене.

Панкреатит

Има съобщения за случаи на панкреатит при пациенти, приемащи лопинавир/ритонавир, включително тези, които развиват хипертриглицеридемия. В повечето от тези случаи пациентите са имали анамнеза за панкреатит и/или съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, свързани с панкреатит. Значителното повишение в стойностите на триглицеридите е рисков фактор за развитие на панкреатит. Пациентите в напреднала фаза на HIV/СПИН може да са изложени на риск от повишени стойности на триглицеридите и панкреатит.

Трябва да се има предвид панкреатит, ако са налице клинични симптоми (гадене, повръщане, коремна болка) или отклонения в лабораторните показатели (като повишени стойности на липаза или амилаза в серума), предполагащи панкреатит. Пациентите с подобни признаци или симптоми трябва да се оценяват, а лечението с лопинавир/ритонавир да бъде преустановено, ако се постави диагноза панкреатит (вж. точка 4.8).

Синдром на имунно реактивиране

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имунен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни, опортюнистични патогени и да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Такива реакции типично са наблюдавани в рамките на първите няколко седмици или месеци от започването на КАРТ. Подходящи примери са цитомегаловирусен ретинит, генерализирани и/или локализиращи микобактериални инфекции, и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci*. Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценявани и, когато е необходимо, да бъде започнато лечение.

При прояви на имунно реактивиране се съобщава също за автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Въпреки че съобщеното време на проявлението им е много различно, то може да настъпи много месеци след започване на лечението.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да търсят лекарски съвет, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Удължаване на PR интервала

Доказано е, че комбинацията лопинавир/ритонавир причинява умерено асимптоматично удължаване на PR-интервала при някои здрави възрастни индивиди. Сред пациентите, приемащи лопинавир/ритонавир, рядко се съобщава за атриовентрикуларен блок от II-ра или III-та степен при пациенти с подлежащо структурно сърдечно заболяване и предшестващи абнормни изменения в проводната система или при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават PR-интервала (като верапамил или атазанавир). Лопинавир/ритонавир трябва да се прилага с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.1).

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен може да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта да се прави справка с установените ръководства за лечение на HIV. Нарушения в липидите трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Лопинавир/Ритонавир Мулан таблетки съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450. Има вероятност лопинавир/ритонавир да предизвиква повишение на концентрациите на лекарствени продукти в плазмата, които се метаболизират

главно от СYP3A. Тези повишени концентрации на едновременно прилагани лекарствени продукти в плазмата може да увеличат или удължат техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции (вж. точки 4.3 и 4.5).

Силни инхибитори на СYP3A4, като протеазните инхибитори, може да повишат експозицията на бедаквилин, което потенциално би могло да повиши риска от нежелани реакции, свързани с бедаквилин. Поради това, комбинирането на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се избягва. Ако обаче ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквилин с лопинавир/ритонавир трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансaminaзите (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта, съдържащ бедаквилин).

Едновременното приложение на деламаид със силен инхибитор на СYP3A (като лопинавир/ритонавир) може да повиши експозицията на метаболит на деламаид, който е свързан с удължаване на QTc. Поради това, ако едновременното приложение на деламаид с лопинавир/ритонавир се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламаид (вж. точка 4.5 и направете справка с Кратката характеристика на продукта, съдържащ деламаид).

Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия са съобщени при пациенти, лекувани с колхицин и мощни инхибитори на СYP3A като ритонавир. Едновременното приложение с колхицин е противопоказано, при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения (вж. точки 4.3 и 4.5)

Комбиниране на лопинавир/ритонавир с:

- тадалафил, показан за лечение на пулмонална артериална хипертония не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- риоцигуат не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- ворапаксар не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- фузидинова киселина при костно-ставни инфекции не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- салметерол не се препоръчва (вж. точка 4.5);
- ривароксабан не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Не се препоръчва комбинирането на лопинавир/ритонавир с аторвастатин. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то той трябва да се прилага във възможно най-ниска доза, при внимателно проследяване на безопасността. Необходимо е също внимание и трябва да се обсъди намаление на дозите на лопинавир/ритонавир ако се употребява едновременно с розувастатин. Ако е показано лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори, се препоръчва правастатин или флувастатин (вж. точка 4.5).

PDE5 инхибитори

Необходимо е особено внимание при изписване на силденафил или тадалафил за лечение на еректилна дисфункция при пациенти получаващи лопинавир/ритонавир. Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир с тези лекарствени продукти предполага съществено увеличаване на техните концентрации и може да доведе до свързани странични реакции като хипотония, синкоп, зрителни нарушения и продължителна ерекция (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на аванафил или варденафил и лопинавир/ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на силденафил изписан за лечение на белодробна артериална хипертония с лопинавир/ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3).

Необходимо е особено внимание при предписване на лопинавир/ритонавир и лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират удължаване на QT интервала, като: хлорфенирамин, хинидин, еритромицин, кларитромицин. Действително, лопинавир/ритонавир може да увеличи концентрациите на едновременно прилаганите лекарствени продукти и това може да доведе до усилване на техните нежелани реакции върху сърцето. Сърдечни събития

при употреба на лопинавир/ритонавир са съобщавани в предклинични проучвания; следователно, потенциалните сърдечни ефекти на лопинавир/ритонавир засега не може да бъдат изключени (вж. точки 4.8 и 5.3).

Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир с рифампицин не се препоръчва. Рифампицин в комбинация с лопинавир/ритонавир предизвиква силно понижаване на концентрацията на лопинавир, което от своя страна може значително да намали терапевтичния ефект на лопинавир. Адекватна експозиция на лопинавир/ритонавир може да се постигне, когато се използва по-висока доза лопинавир/ритонавир, но това е свързано с по-висок риск от чернодробна и стомашно-чревна токсичност. Следователно, такова едновременно приложение трябва да се избягва, освен ако не се прецени като строго необходимо (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир и флутиказон или други кортикостероиди, които се метаболизират от CYP3A4, такива като буденозид и триамцинолон не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти, включващи синдром на Cushing и адренална супресия (вж. точка 4.5).

Други

Лопинавир/ритонавир не лекува дефинитивно HIV инфекцията или СПИН. Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията. Пациентите, приемащи лопинавир/ритонавир, може все още да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV и СПИН.

Лопинавир/Ритонавир Mylan съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лопинавир/Ритонавир Mylan таблетки съдържа лопинавир и ритонавир, които са инхибитори на CYP3A изоформата на P450 *in vitro*. Едновременното приложение на лопинавир/ритонавир и лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP3A може да доведе до повишени концентрации на другия лекарствен продукт в плазмата, което може да усилва или удължи неговите терапевтични и нежелани реакции. Лопинавир/ритонавир не инхибира CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 или CYP1A2 при клинично приложимите концентрации (вж. точка 4.3).

Доказано е, че *in vivo* лопинавир/ритонавир индуцира собствения си метаболизъм и увеличава биотрансформацията на някои лекарствени продукти, метаболизирани от ензимната система цитохром P450 (включително CYP2C9 и CYP2C19) и чрез глюкорониране. Това може да доведе до понижени концентрации в плазмата и възможно намаляване на ефикасността на едновременно прилаганите лекарствени продукти.

Лекарствените продукти, които са противопоказани, особено поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани събития, са изброени в точка 4.3.

Всички проучвания за взаимодействия, освен когато не е посочено друго, са проведени с използване на лопинавир/ритонавир капсули, които дават приблизително 20% по-ниска експозиция на лопинавир, в сравнение с таблетките 200/50 mg.

В таблицата по-долу са представени известните и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и не-антиретровирусни лекарствени продукти. Този списък не е предвиден да бъде пълен или изчерпателен. Необходимо е да се правят справки с отделните КХП.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между лопинавир/ритонавир и едновременно прилаганите лекарствени продукти са представени в таблицата по-долу (повишението е означено с “↑”, понижението с “↓”, липсата на промяна с “↔”, веднъж дневно с “ВД”, два пъти дневно с “ДПД” и три пъти дневно с “ТПД”).

Ако не е посочено друго, представените по-долу проучвания са проведени с препоръчителната доза лопинавир/ритонавир (т.е. 400/100 mg два пъти дневно).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C_{max}, C_{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Антиретровирусни средства		
<i>Нуклеозидни/Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Ставудин, Ламивудин	Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Абакавир, Зидовудин	Абакавир, Зидовудин: Концентрациите може да бъдат понижени поради повишеното глюкоруниране от лопинавир/ритонавир	Клиничната значимост на понижението на концентрациите на абакавир и зидовудин не е известна.
Тенофовир дизопроксил fumarat, 300 mg ВД (еквивалентни на 245 mg тенофовир дизопроксил)	Тенофовир: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата. По-високите концентрации на тенофовир може да потенцират свързаните с тенофовир нежелани събития, включително бъбречни нарушения.
<i>Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)</i>		
Ефавиренц, 600 mg ВД	Лопинавир: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	При едновременно приложение с ефавиренц, дозата на таблетките Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се увеличи на 500/125 mg два пъти дневно.
Ефавиренц, 600 mg ВД (Лопинавир/ритонавир 500/125 mg ДПД)	Лопинавир: ↔ (в сравнение с 400/100 mg ДПД, приложен самостоятелно)	Лопинавир/Ритонавир Mylan не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с ефавиренц.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Невирапин, 200 mg ДПД	Лопинавир: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	При едновременно приложение с невирапин, дозата на таблетките Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се увеличи на 500/125 mg два пъти дневно. Лопинавир/Ритонавир Mylan не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с невирапин.
Етравирин (Лопинавир/ритонавир таблетки 400/100 mg ДПД)	Етравирин : AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Лопинавир : AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Рилпивирин (Лопинавир/ритонавир капсули 400/100 mg ДПД)	Рилпивирин: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Лопинавир: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (потискане на ензимите CYP3A)	Едновременно приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan с рилпивирин води до повишаване на концентрацията на рилпивирин в плазмата, но не се налага адаптиране на дозата.
<i>HIV CCR5 – антагонисти</i>		
Маравирок	Маравирок: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При едновременно приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan 400/100 mg два пъти дневно, дозата на маравирок трябва да се намали до 150 mg два пъти дневно.
<i>Интегразен инхибитор</i>		
Ралтегравир	Ралтегравир: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Лопинавир: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
<i>Едновременно приложение с други HIV протеазни инхибитори (PIs)</i> Съгласно съвременните насоки за лечение, двойната терапия с протеазни инхибитори не се препоръчва като цяло.		

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<p>Фозампренавир/ритонавир (700/100 mg ДПД) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg ДПД) или</p> <p>Фозампренавир (1 400 mg ДПД)</p> <p>(Лопинавир/ритонавир 533/133 mg ДПД)</p>	<p>Фозампренавир: Концентрациите на ампренавир са значително понижени.</p>	<p>Едновременното приложение на високи дози фозампренавир (1 400 mg ДПД) и лопинавир/ритонавир (533/133 mg ДПД) при лекувани с протеазни инхибитори пациенти води до по-висока честота на стомашно-чревните нежелани събития и повишаване на триглицеридите при комбинирания режим на лечение, без повишаване на вирусологичната ефикасност, в сравнение със стандартните дози фозампренавир /ритонавир. Едновременното приложение на тези лекарствени продукти не се препоръчва.</p> <p>Лопинавир/Ритонавир Mylan не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с ампренавир.</p>
<p>Индинавир, 600 mg ДПД</p>	<p>Индинавир: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-пъти C_{max}: ↓ (в сравнение с индинавир 800 mg ТПД, приложен самостоятелно)</p> <p>Лопинавир: ↔ (при историческо сравнение)</p>	<p>Не са установени подходящите дози при тази комбинация по отношение на ефикасността и безопасността.</p>
<p>Саквинавир 1 000 mg ДПД</p>	<p>Саквинавир: ↔</p>	<p>Не е необходимо адаптиране на дозата.</p>
<p>Типранавир/ритонавир (500/100 mg ДПД)</p>	<p>Лопинавир: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%</p>	<p>Едновременното приложение на тези лекарствени продукти не се препоръчва.</p>
<p><i>Антиацидни продукти</i></p>		
<p>Омепразол (40 mg ВД)</p>	<p>Омепразол: ↔ Лопинавир: ↔</p>	<p>Не е необходимо адаптиране на дозата.</p>
<p>Ранитидин (150 mg еднократна доза)</p>	<p>Ранитидин: ↔</p>	<p>Не е необходимо адаптиране на дозата.</p>

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Алфа₁ адренорецепторни антагонисти</i>		
Алфузозин	Алфузозин: Очаква се концентрациите на алфузозин да се увеличат поради инхибиране на СYP3A от лопинавир/ритонавир	Едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като алфузозин-свързаната токсичност, включително хипотонията може да се увеличи.
<i>Аналгетици</i>		
Фентанил	Фентанил: Повишен риск от нежелани реакции (респираторна депресия, седация) дължащи се на висока концентрация в плазмата, поради инхибиране на СYP3A4 от лопинавир/ритонавир	Препоръчва се внимателно проследяване на нежеланите реакции (особено респираторна депресия, а така също и седация), когато фентанил се прилага едновременно с Лопинавир/Ритонавир Mylan.
<i>Антистенокардни</i>		
Ранолазин	Поради инхибиране на СYP3A от страна на лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на ранолазин да се повишат.	Едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и ранолазин е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Антиаритмици</i>		
Амиодарон, Дронедарон	Амиодарон, Дронедарон: Концентрациите може да бъдат повишени, поради инхибирането на СYP3A4 от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и амиодарон или дронедарон е противопоказано (вж. точка 4.3), тъй като съществува повишен риск от аритмии и други сериозни реакции.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Дигоксин	Дигоксин: Концентрациите в плазмата може да бъдат повишени, поради инхибирането на Р-гликопротеин от лопинавир/ритонавир. Повишените стойности на дигоксин може да намалееят с времето, поради индуциране на Pgp.	Препоръчва се повишено внимание и терапевтично лекарствено проследяване на концентрациите на дигоксин, когато това е възможно, при едновременно приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и дигоксин. Необходимо е особено внимание при предписване на Лопинавир/Ритонавир Mylan при пациенти на лечение с дигоксин, тъй като силният инхибиращ ефект на ритонавир върху Pgp се очаква да доведе до значително повишение на стойностите на дигоксин. Започването на лечение с дигоксин при пациенти, вече приемащи Лопинавир/Ритонавир Mylan, обикновено води до по-ниско от очакваното повишение на концентрациите на дигоксин.
Бепридил, системен Лидокаин и Хинидин	Бепридил, системен Лидокаин и Хинидин: Концентрациите може да се увеличат при едновременното приложение с лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на лекарствата, когато това е възможно.
<i>Антибиотици</i>		
Кларитромицин	Кларитромицин: Очаква се умерено повишение на AUC на кларитромицин, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	При пациенти с увреждане на бъбречната функция (CrCL < 30 ml/min) трябва да се обмисли понижаване на дозата на кларитромицин (вж. точка 4.4). Необходимо е внимание при приложение на кларитромицин с Лопинавир/Ритонавир Mylan при пациенти с нарушение на чернодробната или бъбречна функция.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Противоракови средства</i>		
Абемациклиб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Едновременното приложение на абемациклиб и лопинавир/ритонавир трябва да се избягва. Ако се прецени, че това приложение е неизбежно, вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ абемациклиб относно препоръки за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани лекарствени реакции, свързани с абемациклиб.
Апалутамид	Апалутамид е умерен до силен индуктор на CYP3A4 и това може да доведе до понижена експозиция на лопинавир/ритонавир. Серумните концентрации на апалутамид може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Понижената експозиция на лопинавир/ритонавир може да доведе до потенциална загуба на вирусологичен отговор. В допълнение, едновременното приложение на апалутамид и лопинавир/ритонавир може да доведе до сериозни нежелани събития, включително гърч поради по-високите нива на апалутамид. Съпътстващото приложение на лопинавир/ритонавир с апалутамид не е препоръчително.
Афатиниб (Ритонавир 200 mg два пъти дневно)	Афатиниб: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Степента на увеличение на AUC и C _{max} зависи от времето на приложение на ритонавир. Концентрациите в серума може да се повишат поради инхибиране на BCRP (BCRP/ABCG2) и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при приложение на афатиниб с Лопинавир/Ритонавир Mylan. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ афатиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани реакции, свързани с афатиниб.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Церитиниб	Концентрациите в серума може да се повишат поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Необходимо е повишено внимание при приложение на церитиниб с Лопинавир/Ритонавир Mylan. Вижте Кратката характеристика на продукта, съдържащ церитиниб относно препоръките за корекция на дозата. Наблюдавайте за нежелани реакции, свързани с церитиниб
Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, винкрестин, винбластин	Повечето от инхибиторите на тирозин киназа, като дасатиниб и нилотиниб, а също и винкрестин и винбластин: Риск от повишаване на нежеланите събития, дължащ се на по-високи концентрации в серума, поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се внимателно проследяване на поносимостта към тези противотуморни продукти.
Енкорафениб	Серумните концентрации може да бъдат повишени поради инхибирането на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на енкорафениб с лопинавир/ритонавир може да повиши експозицията на енкорафениб, което може да повиши риска от токсичност, включително риска от сериозни нежелани събития като например удължаване на QT интервала. Едновременното приложение на енкорафениб и лопинавир/ритонавир трябва да се избягва. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва лопинавир/ритонавир, пациентите трябва да се проследяват по отношение на безопасността.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Ибрутиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Едновременно приложение на ибрутиниб и Лопинавир/Ритонавир Mylan може да увеличи експозицията на ибрутиниб, което да повиши риска от токсичност, включително риска от синдром на туморния разпад. Трябва да се избягва едновременно приложение на ибрутиниб и Лопинавир/Ритонавир Mylan. Ако се счита, че ползата превишава риска, и трябва да се използва Лопинавир/Ритонавир Mylan, намалете дозата на ибрутиниб до 140 mg и внимателно наблюдавайте пациента за токсичност.
Нератиниб	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от ритонавир.	Съпътстващата употреба на нератиниб с лопинавир/ритонавир е противопоказано поради сериозни и/или животозастрашаващи потенциални реакции, включително хепатотоксичност (вж. точка 4.3).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Венетоклакс	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	<p>Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, което води до повишен риск от синдром на туморния разпад в началото и по време на фазата на титриране на дозата (вж.точка 4.3 и направете справка с Кратката характеристика на продукта, съдържащ венетоклакс).</p> <p>При пациенти, които са завършили фазата на титриране и са на постоянна дневна доза венетоклакс, намалете дозата венетоклакс до поне 75%, когато се използва със силни инхибитори на CYP3A (направете справка с Кратката характеристика на продукта, съдържащ венетоклакс относно указанията за дозиране). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за признаци на токсичността, свързани с венетоклакс.</p>
<i>Антикоагуланти</i>		
Варфарин	Варфарин: Концентрациите може да бъдат променени при едновременно приложение с лопинавир/ритонавир, поради индуциране на CYP2C9.	Препоръчва се проследяване на INR (international normalised ratio).
Ривароксабан (Ритонавир 600 mg два пъти дневно)	Ривароксабан AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Поради инхибиране на CYP3A и P-gp от лопинавир/ритонавир.	Едновременното приложение на ривароксабан и Лопинавир/Ритонавир Mylan може да увеличи експозицията на ривароксабан, което може да увеличи риска от кървене. Употребата на ривароксабан не се препоръчва при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с Лопинавир/Ритонавир Mylan (вж. точка 4.4).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Ворапаксар	Концентрациите в серума може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Не се препоръчва едновременната употреба на ворапаксар с Лопинавир/Ритонавир Mylan (вж. точка 4.4 и Кратката характеристика на продукта, съдържащ ворапаксар).
<i>Антиконвулсанти</i>		
Фенитоин	<p>Фенитоин: Стационарните концентрации са умерено понижени, поради индуциране на CYP2C9 и CYP2C19 от лопинавир/ритонавир.</p> <p>Лопинавир: Концентрациите са понижени, поради индуциране на CYP3A от фенитоин.</p>	<p>Необходимо е повишено внимание при прилагане на фенитоин с Лопинавир/Ритонавир Mylan. Стойностите на фенитоин трябва да бъдат проследявани при едновременно приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan. При едновременно приложение с фенитоин може да се обмисли повишаване на дозата на Лопинавир/Ритонавир Mylan. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика. Лопинавир/Ритонавир Mylan не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с фенитоин.</p>

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Карбамазепин и Фенобарбитал	<p>Карбамазепин: Концентрациите в серума може да бъдат повишени, поради инхибиране на СУРЗА от лопинавир/ритонавир.</p> <p>Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени, поради индуциране на СУРЗА от карбамазепин и фенобарбитал.</p>	<p>Необходимо е повишено внимание при приложение на карбамазепин или фенобарбитал с Лопинавир/Ритонавир Mylan. Стойностите на карбамазепин и фенобарбитал трябва да бъдат проследявани при едновременно приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan. При едновременно приложение с карбамазепин или фенобарбитал може да се обмисли повишаване на дозата на Лопинавир/Ритонавир Mylan. Адаптирането на дозата не е проучено в клиничната практика. Лопинавир/Ритонавир Mylan не трябва да се прилага веднъж дневно в комбинация с карбамазепин и фенобарбитал.</p>

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Ламотрижин и Валпроат	<p>Ламотрижин: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Поради индукция на глюкуронирането на ламотрижин Валпроат: ↓</p>	<p>Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за намаляване на VPA ефекта, когато Лопинавир/Ритонавир Mylan и валпроева киселина или валпроат се прилагат едновременно.</p> <p><u>При пациенти започващи или спиращи Лопинавир/Ритонавир Mylan и в момента приемащи поддържаща доза ламотрижин:</u> може да се наложи дозата ламотрижин да бъде увеличена, ако се добави Лопинавир/Ритонавир Mylan или да се намали, ако се преустанови Лопинавир/Ритонавир Mylan; следователно трябва да се проведе мониторинг на концентрациите на ламотрижин в плазмата, особено преди и по време на 2 седмици след започване или спиране на Лопинавир/Ритонавир Mylan, за да се види дали е необходимо адаптиране на дозата на ламотрижин.</p> <p><u>При пациенти, в момента приемащи Лопинавир/Ритонавир Mylan и започващи ламотрижин:</u> може да не е необходимо адаптиране на дозата към препоръчителното увеличаване на дозата ламотрижин.</p>

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Антидепресанти и анксиолитици</i>		
Тразодон еднократна доза (Ритонавир, 200 mg ДПД)	Тразодон: AUC: ↑ 2,4-пъти След едновременно приложение на тразодон и ритонавир са наблюдавани нежелани събития на гадене, замаяност, хипотония и синкоп.	Не е известно дали комбинацията Лопинавир/Ритонавир Mylan води до подобно повишение в експозицията на тразодон. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание и преценка на възможността за приемане на по-ниска доза тразодон.
<i>Противогъбични средства</i>		
Кетоконазол и Итраконазол	Кетоконазол, Итраконазол: Концентрациите в серума може да бъдат повишени, поради инхибиране на СУРЗА от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчват високи дози кетоконазол и итраконазол (> 200 mg/дневно).
Вориконазол	Вориконазол: Концентрациите може да бъдат понижени.	Едновременното приложение на вориконазол и ниска доза ритонавир (100 mg ДПД), както съдържащата се в Лопинавир/Ритонавир Mylan таблетки, трябва да бъде избягвано, освен в случаите когато оценката на съотношението полза/риск оправдава употребата на вориконазол.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Продукти срещу подагра</i>		
<p>Колхицин единична доза</p> <p>(Ритонавир 200 mg два пъти дневно)</p>	<p>Колхицин: AUC: ↑ 3-пъти C_{max}: ↑ 1.8-пъти</p> <p>Поради инхибиране на P-гр и/или CYP3A4 от ритонавир</p>	<p>Едновременно приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и колхицин при пациенти с бъбречни и/или чернодробни нарушения е противопоказано поради възможността за увеличение на колхицин-свързани сериозни и/или животозастрашаващи реакции, като невромускулна токсичност (включително рабдомиолиза) (вж. точки 4.3 и 4.4) Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако се налага лечение с Лопинавир/Ритонавир Mylan. Направете справка с Кратката характеристика на продукта, съдържащ колхицин.</p>
Антихистамини		
<p>Астемизол Терфенадин</p>	<p>Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.</p>	<p>Съпътстващото приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и астемизол и терфенадин е противопоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от тези средства (вж. точка 4.3).</p>

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Антиинфекциозни продукти</i>		
Фузидова киселина	Фузидова киселина: Концентрациите може да се повишат поради инхибиране на СУРЗА от лопинавир/ритонави	Едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и фузидова киселина е противопоказано при дерматологични показания поради повишен риск от нежелани събития свързани с фузидовата киселина, особено рабдомиолиза (вж. точка 4.3). Когато се прилага при костно-ставни инфекции, където едновременното приложение не може да бъде избегнато, е препоръчителен строг мониторинг за мускулни нежелани събития (вж. точка 4.4)
<i>Антимикобактериални средства</i>		
Бедаквлин (единична доза) (Лопинавир/ритонавир 400/100 mg ДПД, многократна доза)	Бедаквлин: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ По-изразен ефект върху плазмената експозиция на бедаквлин може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир. Инхибиране на СУРЗА4, вероятно дължащо се на лопинавир/ритонавир.	Поради риск от нежелани събития, свързани с бедаквлин, комбинирането на бедаквлин с Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се избягва. Ако ползата надхвърля риска, едновременното приложение на бедаквлин с Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се извършва предпазливо. Препоръчва се по-често мониториране на електрокардиограмата и на трансаминазите (вж. точка 4.4 и направете справка с Кратката характеристика на продукта, съдържащ бедаквлин).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<p>Деламанид (100 mg ДПД.)</p> <p>(Лопинавир/ритонавир 400/100 mg ДПД)</p>	<p>Деламанид: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (ективен метаболит на деламанид): AUC: ↑ 30%</p> <p>По-изразен ефект върху експозицията на DM-6705 може да се наблюдава при продължително едновременно приложение с лопинавир/ритонавир.</p>	<p>Поради риска от удължаване на QTc, свързано с DM-6705, ако едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan се счита за необходимо, препоръчва се много често мониториране на ЕКГ през целия период на лечение с деламанид (вж. точка 4.4 и направете справка с КХП на деламанид).</p>
<p>Рифабутин, 150 mg ВД</p>	<p>Рифабутин (изходно лекарство и активен 25-О-дезацетилов метаболит): AUC: ↑ 5,7-пъти C_{max}: ↑ 3,5-пъти</p>	<p>Когато се приема с Лопинавир/Ритонавир Mylan, препоръчителната доза от рифабутин е 150 mg три пъти седмично, на определени дни (например Понеделник-Сряда-Петък). Препоръчва се внимателно проследяване за свързани с рифабутин нежелани реакции, в това число неутропении и увеити, дължащи се на увеличената експозиция спрямо рифабутин. При пациенти, при които дозата 150 mg три пъти седмично не се понася, се препоръчва намаляване на дозата рифабутин – 150 mg два пъти седмично, в определени дни. Трябва да се има предвид, че два пъти седмично доза от 150 mg рифабутин може би няма да осигури оптималната експозиция от рифабутин, което води до риск от проява на резистентност към рифамицин и до неуспех от лечението. Не се налага адаптиране на дозата за Лопинавир/Ритонавир Mylan.</p>

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Рифампицин	Лопинавир: Може да се наблюдава значително понижение на концентрациите на лопинавир, поради индуциране на CYP3A от рифампицин.	Не се препоръчва едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan с рифампицин, тъй като понижението на концентрациите на лопинавир може на свой ред да доведе до значително понижение на терапевтичния ефект на лопинавир. Коригиране на дозата на Лопинавир/Ритонавир Mylan 400 mg/400 mg (т.е. Лопинавир/Ритонавир Mylan 400/100 mg + ритонавир 300 mg) два пъти дневно позволява компенсиране на индуцирания ефект на рифампицина върху CYP 3A4. Подобно адаптиране на дозата, обаче, може да бъде свързано с повишаване на ALT/AST и увеличаване на стомашно-чревните нарушения. Ето защо, подобно едновременно приложение трябва да се избягва, освен ако не се прецени за абсолютно необходимо. Ако такова едновременно приложение се прецени като неизбежно, то тогава заедно с рифампицин може да се прилагат повишени дози на Лопинавир/Ритонавир Mylan 400 mg/400 mg, два пъти дневно при внимателно проследяване на безопасността и терапевтичния ефект. Дозата на Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се титрира с повишаване на дозата едва след започване на лечението с рифампицин (вж. точка 4.4).
<i>Антипсихотици</i>		
Луразидон	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на луразидон да се повишат.	Съпътстващото приложение с луразидон е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Пимозид	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на пимозид да се повишат.	Съпътстващото приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и пимозид е противопоказано, тъй като може да се повиши рискът от сериозни хематологични отклонения или други сериозни нежелани реакции от страна на това средство (вж. точка 4.3).
Кветиапин	Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир, се очаква концентрациите на кветиапин да се повишат.	Съпътстващото приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и кветиапин е противопоказано, тъй като кветиапин-свързаната токсичност може да се увеличи.
<i>Бензодиазепини</i>		
Мидазолам	<p>Перорален мидазолам: AUC: ↑ 13-пъти</p> <p>Парентерален мидазолам: AUC: ↑ 4-пъти</p> <p>Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.</p>	Лопинавир/Ритонавир Mylan не трябва да се прилага едновременно с перорален мидазолам (вж. точка 4.3), а едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan с парентерален мидазолам, трябва да става с повишено внимание. Ако Лопинавир/Ритонавир Mylan се прилага едновременно с парентерален мидазолам, то това трябва да става в интензивно отделение или подобен сектор, където е осигурено постоянно клинично проследяване и подходяща медицинска намеса в случай на респираторна депресия и/или удължена седация. Трябва да се има предвид коригиране на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Бета₂-адренорецепторни агонисти (дълго действащи)</i>		
Салметерол	Салметерол: Очаква се концентрациите да бъдат повишени поради инхибиране на СУРЗА от лопинавир/ритонавир.	Комбинацията може да доведе до повишен риск от кардиоваскуларни нежелани събития свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия. Следователно не се препоръчва едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и салметерол (вж. точка 4.4).
<i>Блокери на калциевите канали</i>		
Фелодипин, Нифедипин и Никардипин	Фелодипин, Нифедипин и Никардипин: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на СУРЗА от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичните и нежелани ефекти при едновременното приложение на тези лекарства с Лопинавир/Ритонавир Mylan.
<i>Кортикостероиди</i>		
Дексаметазон	Лопинавир: Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на СУРЗА от дексаметазон.	Препоръчва се клинично проследяване на антивирусната ефикасност при едновременното приложение на тези лекарства с Лопинавир/Ритонавир Mylan.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Инхалаторно, инжекционно или интраназално приложен флутиказон пропионат, будезонид, триамцинолон	Флутиказон пропионат, 50 µg интраназално, 4 пъти дневно: Плазмени концентрации ↑ Кортизолови нива ↓ 86%	По-изразени ефекти може да се очакват, когато флутиказон пропионат се инхалира. Системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия са съобщавани при пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторно или интраназално прилаган флутиказон пропионат; това може също да се прояви и при други кортикостероиди, метаболизиращи се по пътя на P450 3A, например будезонид и триамцинолон. Следователно, съпътстващото приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и тези глюкокортикоиди не се препоръчва, освен ако потенциалната полза от лечението не надвишава риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на глюкокортикоида и редовно проследяване за локалните и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (напр. беклометазон). Освен това, прекратяването на приема на глюкокортикоидите трябва да става при постепенно намаляване на дозата им за по-продължителен период от време.
<i>Фосфодиестеразни инхибитори (PDE5)</i>		
Аванафил (ритонавир 600 mg ДПД)	Аванафил: AUC: ↑ 13-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Приложението на аванафил с Лопинавир/Ритонавир Mylan е противопоказано (вж. точка 4.3).
Тадалафил	Тадалафил: AUC: ↑ 2-пъти Поради инхибиране на CYP3A4 от лопинавир/ритонавир	<u>За лечението на пулмонална артериална хипертония:</u> Едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Силденафил	AUC: ↑ 11-пъти Поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Mylan със силденафил е протополоказано (вж. точка приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan с тадалафил не се препоръчва. <u>За еректилна дисфункция:</u> Специални предпазни мерки трябва да се приложат при назначаване на силденафил или тадалафил на пациенти, приемачи Лопинавир/Ритонавир Mylan, повишено наблюдение за нежелани събития, включително хипотония, синкоп, зрителни промени и удължена ерекция (вж. точка 4.4). При едновременно приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan, дозата на силденафил не трябва да превишава 25 mg за 48 часа, а дозата на тадалафил не трябва да превишава 10 mg за 72 часа.
Варденафил	Варденафил: AUC: ↑ 49-пъти поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир	Прилагането на варденафил с Лопинавир/Ритонавир Mylan е протополоказано (вж. точка 4.3).
<i>Ерго алкалоиди</i>		
Дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и ерго алкалоиди е протополоказано, тъй като може да доведе до остра ерготаминова токсичност, включително вазоспазм и исхемия (вж. точка 4.3).
<i>Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет</i>		
Цизаприд	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и цизаприд е протополоказано, тъй като може да повиши риска от сериозни аритмии от това средство (вж. точка 4.3).

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>HCV-директно-действащи антивирусни средства</i>		
Елбасвир/гразопревир (50/200 mg QD)	<p>Елбасвир: AUC: ↑ 2,71 - пъти C_{max}: ↑ 1,87 - пъти C₂₄: ↑ 3,58 - пъти</p> <p>Гразопревир: AUC: ↑ 11,86 - пъти C_{max}: ↑ 6,31 - пъти C₂₄: ↑ 20,7 - пъти</p> <p>(комбинация от механизми, включително инхибиране на СУР3А)</p> <p>Лопинавир: ↔</p>	Съпътстващо приложение на елбасвир/гразопревир с Лопинавир/Ритонавир Mylan е противопоказано (вж. точка 4.3).
Глекапревир/пибрентасвир	Серумните концентрации може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B от лопинавир/ритонавир.	Съпътстващото приложение на глекапревир/пибрентасвир и лопинавир/ритонавир не се препоръчва поради повишен риск от повишаване на ALT, свързано с повишена експозиция на глекапревир.
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дазабувир (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID	<p>Омбитасвир: ↔</p> <p>Паритапревир: AUC: ↑ 2,17 - пъти C_{max}: ↑ 2,04 - пъти C_{trough}: ↑ 2,36 - пъти</p> <p>(инхибиране на СУР3А/ефлукс транспортери)</p> <p>Дазабувир: ↔</p> <p>Лопинавир: ↔</p>	Едновременното приложение е противопоказано. Лопинавир/ритонавир 800/200 mg QD е прилаган с омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир. Ефектът върху ДДАС и лопинавир е бил подобен на този, наблюдаван при прилагане на лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID (вж. точка 4.3).
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир (25/150/100 mg QD) Лопинавир/ритонавир 400/100 mg BID	<p>Омбитасвир: ↔</p> <p>Паритапревир: AUC: ↑ 6,10 - пъти C_{max}: ↑ 4,76 - пъти C_{trough}: ↑ 12,33 - пъти</p> <p>(инхибиране на СУР3А/ефлукс транспортери)</p> <p>Лопинавир: ↔</p>	

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
Софосбувир/велпатасвир/в оксилапревир	Серумните концентрации на софосбувир, велпатасвир и воксилапревир може да се повишат поради инхибиране на Р-гликопротеина, BCRP и OATP1B1/3 от лопинавир/ритонавир. Приема се обаче, че клинично значение има само повишаването на експозицията на воксилапревир.	Не се препоръчва едновременно приложение на лопинавир/ритонавир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир.
<i>Растителни продукти</i>		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>)	Концентрациите може да бъдат понижени поради индуциране на CYP3A от растителни продукти съдържащи жълт кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да се комбинират с лопинавир/ритонавир. Ако пациентът вече приема жълт кантарион, то той трябва да се прекрати и ако е възможно, да се проверят вирусните стойности. Стойностите на лопинавир и ритонавир може да се повишат при преустановяване приема на жълтия кантарион. Възможно е да се наложи коригиране на дозата на Лопинавир/Ритонавир Mylan. Индуциращият ефект може да персистира в продължение на поне 2 седмици след спиране на лечението с жълт кантарион (вж. точка 4.3). Ето защо, лечението с Лопинавир/Ритонавир Mylan може да започне безопасно 2 седмици след преустановяване приема на жълтия кантарион.
<i>Имуносупресори</i>		
Циклоспорин, Сиролимус (рапамицин) и Такролимус	Циклоспорин, Сиролимус (рапамицин) и Такролимус: Концентрациите може да бъдат повишени поради инхибиране на CYP3A от лопинавир/ритонавир.	Препоръчва се по-често проследяване на терапевтичната концентрация до стабилизиране на концентрациите на тези лекарствени продукти в плазмата.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Липидопонижаващи продукти</i>		
Ловастатин и Симвастатин	Ловастатин и Симвастатин: Подчертано повишение на концентрациите в плазмата поради инхибиране на СУР3А от лопинавир/ритонавир.	Тъй като повишените концентрации на HMG-CoA редуктазните инхибитори може да предизвикат миопатия, включително рабдомиолиза, комбинирането на тези лекарствени продукти с Лопинавир/Ритонавир Mylan е противопоказано (вж. точка 4.3).
<i>Липидомодифициращи средства</i>		
Ломитапид	Инхибиторите на СУР3А4 повишават експозицията на ломитапид, като мощните инхибитори повишават експозицията приблизително 27 пъти. Поради инхибирането на СУР3А4 от лопинавир/ритонавир се очаква повишаване на концентрациите на ломитапид.	Съпътстващата употреба Лопинавир/Ритонавир Mylan с ломитапид е противопоказана (вж. Кратката характеристика на продукта, съдържащ ломитапид) (вж. точка 4.3).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ 5,9-пъти C _{max} : ↑ 4,7-пъти Поради инхибиране на СУР3А от лопинавир/ритонавир.	Комбинирането на Лопинавир/Ритонавир Mylan с аторвастатин не се препоръчва. Ако приложението на аторвастатин се прецени като абсолютно необходимо, то трябва да се прилагат възможно най-ниските дози при внимателно проследяване на безопасността (вж. точка 4.4).
Розувастатин, 20 mg ВД	Розувастатин: AUC: ↑ 2-пъти C _{max} : ↑ 5-пъти Тъй като розувастатин се метаболизира слабо от СУР3А4, е наблюдавано повишение на неговите концентрации в плазмата. Механизмът на това взаимодействие може да бъде обяснен с инхибиране на транспортните протеини.	Необходимо е повишено внимание и понижаване на дозата при едновременно приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan с розувастатин (вж. точка 4.4).
Флувастатин или Правастатин	Флувастатин, Правастатин Не се очакват клинично значими взаимодействия. Правастатин не се метаболизира от СУР450. Флувастатин се метаболизира частично от СУР2С9.	При необходимост от лечение с HMG-CoA редуктазен инхибитор се препоръчва приложението на флувастатин или правастатин.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Опиати</i>		
Бупренорфин, 16 mg ВД	Бупренорфин: ↔	Не е необходимо адаптиране на дозата.
Метадон	Метадон: ↓	Препоръчва се проследяване на концентрациите на метадон в плазмата.
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинил естрадиол	Етинил естрадиол: ↓	В случай на едновременно приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и контрацептиви, съдържащи етинил естрадиол (независимо от метода на контрацепция напр. перорален или трансдермален), трябва да се прилагат допълнителни контрацептивни методи.
<i>Средства за отказване на тютюнопушенето</i>		
Бупропион	Бупропион и неговия активен метаболит, хидроксипропион: AUC и C _{max} ↓ ~50% Този ефект може да се дължи на индуциране на метаболизма на бупропион.	Ако едновременното приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan и бупропион се прецени като неизбежно, то това трябва да става при редовно клинично проследяване на ефикасността на бупропион, без превишаване на препоръчителните дози, независимо от наблюдаваната индукция.
<i>Заместителна терапия с тиреоидни хормони</i>		
Левотироксин	Съобщени са постмаркетингови случаи, показателни за потенциално взаимодействие между левотироксин и продукти, които съдържат ритонавир.	Трябва да се наблюдава тиреостимулиращият хормон (ТСХ) при пациентите, лекувани с левотироксин, поне през първия месец след началото и/или края на лечението с лопинавир/ритонавир.

Едновременно прилагано лекарство по терапевтична област	Ефекти върху стойностите на лекарството Средна геометрична промяна (%) в AUC, C _{max} , C _{min} Механизъм на взаимодействие	Клинични препоръки по отношение на едновременното приложение с Лопинавир/Ритонавир Mylan
<i>Вазодилататори:</i>		
Бозентан	<p>Лопинавир - ритонавир: Концентрациите на лопинавир/ритонавир в плазмата може да се понижат поради индукция на СYP3A4 от бозентан.</p> <p>Бозентан: AUC: ↑ 5-пъти C_{max}: ↑ 6-пъти Първоначално, бозентан C_{min} : ↑ приблизително 48-пъти. Поради инхибиране на СYP3A4 от лопинавир/ритонавир.</p>	<p>Приложението на Лопинавир/Ритонавир Mylan с бозентан трябва да е с повишено внимание.</p> <p>При едновременно приложение на Лопинавир/Ритонавир Mylan с бозентан, трябва да се наблюдава ефикасността на HIV лечението и пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно за токсичност от бозентан, особено по време на първата седмица на едновременното приложение.</p>
Риоцигуат	Концентрациите в серума може да се повишат поради инхибиране на СYP3A от лопинавир/ритонавир.	Не се препоръчва едновременната употреба на риоцигуат с Лопинавир/Ритонавир Mylan (вж. точка 4.4 и Кратката характеристика на продукта, съдържащ риоцигуат).
<i>Други лекарствени продукти</i>		
Въз основа на известните метаболитни профили не се очакват клинично значими взаимодействия между Лопинавир/Ритонавир Mylan и дапсон, триметоприм/сулфаметоксазол, азитромицин или флуконазол.		

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Като общо правило, когато се решава да се прилагат антиретровирусни продукти за лечение на инфекция с HIV при бременни жени и последващо, за намаляване на риска от вертикално предаване на HIV на новороденото, данните от проучванията при животни, както и клиничният опит при бременни жени трябва да се имат предвид, за да се охарактеризира безопасността за фетуса.

Оценка на лопинавир/ритонавир е направена при повече от 3 000 жени по време на бременност, включително повече от 1000, които са били в първия триместър.

При постмаркетингово, наблюдение, отчитано чрез Регистъра на бременност при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry), въведен от януари 1989 г., не е съобщаван повишен риск от вродени дефекти при експозиции с лопинавир/ритонавир сред над 1 000 жени, експонирани по време на първия триместър. Честотата на вродените дефекти след експозиция с лопинавир след който и да е триместър е сравнима с честотата, наблюдавана в общата популация. Не е наблюдаван модел от вродени дефекти, предполагащ обща етиология.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Въз основа на споменатите данни, рискът за малформации е малко вероятен при хора. Лопинавир може да се използва по време на бременност при клинична необходимост.

Кърмене

Проучванията при плъхове показват, че лопинавир се екскретира в млякото. Не е известно дали този лекарствен продукт се екскретира в кърмата при човека. Като общо правило, се препоръчва инфектираните с HIV майки да не кърмят в никакъв случай своите бебета, за да избегнат предаването на HIV.

Фертилитет

Проучванията при животни не показват въздействие върху фертилитета. Няма данни за въздействието на лопинавир/ритонавир върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че има съобщения за случаи на гадене по време на лечението с лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на лопинавир/ритонавир е проучвана при над 2 600 пациента във Фаза II-IV клинични проучвания, от които над 700 са получавали доза от 800/200 mg (6 капсули или 4 таблетки) веднъж дневно. Наред с нуклеозните инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ) в някои проучвания, лопинавир/ритонавир е използвана в комбинация с ефавиренц или невирапин.

Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението с лопинавир/ритонавир по време на клиничните проучвания са били диария, гадене, повръщане, хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия. Рискът от диария може да бъде по-голям при еднократен дневен прием на лопинавир/ритонавир. Диария, гадене и повръщане може да възникнат в началото на лечението, докато хипертриглицеридемия и хиперхолестеролемия може да настъпят по-късно. Възникналите, вследствие на лечението нежелани събития са довели до преждевременно прекъсване на проучването при 7% от участниците във Фаза II-IV проучванията.

Важно е да се отбележи, че са докладвани случаи на панкреатит при пациенти, приемащи лопинавир/ритонавир, включително тези, които са развили хипертриглицеридемия. Освен това, са съобщени редки случаи на удължаване на PR интервала по време на лечението с лопинавир/ритонавир (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Нежелани реакции от клинични проучвания и постмаркетинговия опит при възрастни и педиатрични пациенти.

Следните събития са били посочени като нежелани лекарствени реакции. Категорията по честота включва всички съобщени събития с умерена или тежка интензивност, независимо от индивидуалната оценка за причинност. Нежеланите реакции са представени по системно-органични класове. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Нежелани лекарствени реакции при клинични и пост-маркетингови проучвания при възрастни пациенти

Системо- органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Инфекции на горните дихателни пътища
	Чести	Инфекции на долните дихателни пътища инфекции на кожата, включително целулит, фоликулит и фурункул
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, левкопения, неутропения, лимфаденопатия
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност, включително уртикария и ангиоедем
	Нечести	Синдром на имунно реактивиране
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипогонадизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Нарушения в кръвната захар включително захарен диабет, хипертриглицеридемия, хиперхолестеролемия, загуба на тегло, понижаване на апетита.
	Нечести	Увеличаване на теглото, повишаване на апетита
Психични нарушения	Чести	Тревожност
	Нечести	Патологични сънища, намалено либидо
Нарушения на нервната Система	Чести	Главоболие (включително мигрена), невропатия (включително периферна невропатия), сънливост, безсъние
	Нечести	Инсулт, конвулсия, дисгеузия, агеузия, тремор
Нарушения на окото	Нечести	Зрителни нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус, вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Атеросклероза под формата на миокарден инфаркт, атриовентрикуларен блок, инсуфициенция на трикуспидалната клапа
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	Нечести	Дълбока венозна тромбоза
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене
	Чести	Панкреатит ¹ , повръщане, гастро-езофагеална рефлуксна болест, гастроентерит и колит, коремна болка (в горната и долната част), раздуване на корема, диспепсия, хемороиди, метеоризъм
	Нечести	Стомашно-чревни кръвоизливи, включително язва, дуоденит, гастрит и ректални кръвоизливи, стоматит и улцерации в устата, фекална инконтиненция, запек и сухота в устата
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Хепатит включително завишаване на AST, ALT и GGT
	Нечести	Жълтеница, чернодробна стеатоза, хепатомегалия, холангит, хипербилирубинемия

Системо- органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив включително макуло-папулозен обрив, дерматит/обрив, включително екзема и себореен дерматит, нощно потене, пруритус.
	Нечести	Алопеция, възпаление на капилярите, васкулит
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Миалгия, мускулно-скелетна болка включително артралгия и болки в гърба, мускулни нарушения като спазми и слабост
	Нечести	Рабдомиолиза, остеонекроза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Понижен креатинов клиранс, нефрит, хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Еректилна дисфункция, менструални нарушения – аменорея, менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, включително астения

¹ Вижте точка 4.4: панкреатит и липиди.

Описание на подобрани нежелани лекарствени

Синдрома на Cushing е съобщен при пациенти, приемащи ритонавир и инхалаторен или интраназално приложен флутиказон пропионат; той също може да се прояви и при други кортикостероиди, които се метаболизират посредством пътя на P450 3A, напр. буденозид (вж. точки 4.4 и 4.5).

Повишена креатинфосфокиназа (КФК), миалгия, миозит и, рядко, рабдомиолиза са съобщени при протеазни инхибитори, по-специално в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

По време на въвеждане на комбинираната антиретровирусна терапия (КАРТ) при пациенти с тежък имунен дефицит, инфектирани с HIV, може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или остатъчни опортюнистични инфекции. Съобщавани са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); въпреки че съобщеното време на проявлението им е много различно, то може да настъпи много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общопризнати рискови фактори, напреднало HIV заболяване или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) Честотата на тези случаи не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрични популации

При деца на тази възраст 2 години и повече, профилът на безопасност е подобен на този, наблюдаван при възрастните (вж. Таблицата в точка б).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V*](#).

4.9 Предозиране

Досега има ограничени данни за случаи на остро предозиране с лопинавир/ритонавир при хора.

Нежеланите клинични признаци, наблюдавани при кучета включват саливация, повръщане и диария/абнормни изпражнения. Белезите на токсичност, наблюдавани при мишки, плъхове или кучета включват намалена активност, атаксия, изтощение, дехидратация и тремори.

При предозиране с лопинавир/ритонавир няма специфичен антидот. Лечението на предозиране с лопинавир/ритонавир се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента. Ако е необходимо, елиминирането на нерезорбираното количество активно вещество трябва да се извърши чрез повръщане или промивка на стомаха. Прилагането на активен въглен може също да бъде използвано за подпомагане отстраняването на нерезорбираното активно вещество. Тъй като с лопинавир/ритонавир се свързва с плазманите протеини във висока степен, малко вероятно е диализата да бъде от полза за значимо отстраняване на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: противовирусни средства за системна употреба, противовирусни средства за лечение на инфекции с HIV, комбинации, АТС код: J05AR10.

Механизъм на действие

Лопинавир осигурява антивирусната активност на лопинавир/ритонавир. Лопинавир е инхибитор на протеазите на HIV-1 и HIV-2. Инхибирането на протеазата на HIV предотвратява разцепването на полипротеина *gag-pol*, което води до производство на незрял, невирулентен вирус.

Ефекти върху електрокардиограмата

В рандомизирано, плацебо и активно (моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно) контролирано кръстосано проучване при 39 здрави възрастни е оценен QTcF интервала с 10 измервания за 12 часа на Ден 3. Средните максимални разлики в QTcF (95% горна граница на доверителния интервал), сравнени с тези при плацебо, са 3,6 (6,3) и 13,1 (15,8) за дози от 400/100 mg два пъти дневно и над терапевтичните дози от 800/200 mg два пъти дневно за лопинавир/ритонавир (LPV/r), съответно. Индуцираното с високи дози лопинавир/ритонавир (800/200 mg два пъти дневно) удължаване на QRS интервала от 6 ms на 9,5 ms допринася за удължаването на QT. При две схеми на прилагане се достигат експозиции на Ден 3, приблизително 1,5 и 3-пъти по-високи от тези, наблюдавани при препоръчителната доза LPV/r, веднъж или два пъти дневно, в стационарно състояние. При никой от участниците не е наблюдавано удължаване на QTcF \geq 60 ms, в сравнение с изходните стойности или QTcF интервал, превишаващ потенциално клинично значимия праг от 500 ms.

При същото проучване на Ден 3 е наблюдавано и умерено удължаване на PR- интервала при участници, приемащи лопинавир/ритонавир. Средните промени в PR-интервала, сравнени с изходната стойност, са варирали от 11,6 ms до 24,4 ms в 12-часовия интервал след прилагане на дозата. Максималният PR интервал е бил 286 ms и не е наблюдаван сърдечен блок от II-ра или III-та степен (вж. точка 4.4).

Антивирусна активност *in vitro*

In vitro антивирусната активност на лопинавир срещу лабораторни и клинични щамове на HIV е оценена, съответно, в остро инфектирани лимфобластни клетъчни линии и периферни кръвни лимфоцити. При отсъствие на човешки серум, средната стойност на IC₅₀ на лопинавир срещу 5 различни HIV-1 лабораторни щамове е била 19 nM. При отсъствие и при наличие на 50% човешки серум, средната стойност на IC₅₀ на лопинавир срещу HIV-1_{ШВ} в MT4 клетките е била, съответно, 17 nM и 102 nM. При отсъствие на човешки серум, средната IC₅₀ на лопинавир срещу няколко клинични изолата на HIV-1 е била 6,5 nM.

Резистентност

In vitro изследване за резистентност

Селектирани са *in vitro* HIV-1 изолати с понижена чувствителност към лопинавир. HIV-1 се пасира (пресява) *in vitro* само с лопинавир и с лопинавир плюс ритонавир, в съотношения на концентрациите, представящи установените по време на лечението съотношения на концентрациите в плазмата на лопинавир/ритонавир. Генотипният и фенотипният анализ на вирусите, селектирани при тези пасажки, предполага, че наличието на ритонавир в тези съотношения на концентрациите, не повлиява измеримо селекцията на резистентните към лопинавир вируси. Като цяло, *in vitro* характеризирането на фенотипната кръстосана резистентност между лопинавир и другите протеазни инхибитори показва, че намалената чувствителност към лопинавир корелира тясно с намалената чувствителност към ритонавир и индинавир, но не корелира тясно с намалената чувствителност към ампренавир, саквинавир и нелфинавир.

Анализ на резистентността при пациенти, нелекувани с ARV продукти

При клинични проучвания с ограничен брой анализирани изолати, не е била наблюдавана селекция на резистентността към лопинавир при нелекувани пациенти без значима първоначална резистентност към протеазните инхибитори. Вижте по-нататък за подробно описание на клиничното проучване.

Анализ на резистентността при пациенти, лекувани с PI продукти

Селекцията на резистентността към лопинавир при пациенти с неуспешно прилагана предходна терапия с протеазни инхибитори, е била охарактеризирана чрез анализиране на лонгитудиялните изолати от 19 пациенти, лекувани с протеазни инхибитори в две Фаза II и едно Фаза III проучвания, при които са постигнати или непълна вирусологична супресия или вирусологичен ребаунд, последващ първоначалния отговор към лопинавир/ритонавир и при които е установена увеличена *in vitro* резистентност между изходните данни и момента на ребаунд (дефиниран като поява на нови мутации или двукратна промяна във фенотипната чувствителност към лопинавир). Повишената резистентност е била най-честа при участниците, чиито изходни изолати са имали редица мутации, свързани с протеазните инхибитори, но < 40-пъти намалена чувствителност към лопинавир. Най-често са възниквали мутациите V82A, I54V и M46I. Наблюдавани са и мутациите L33F, I50V и V32I, комбинирани с I47V/A. При изследваните 19 пациенти е установено 4,3-пъти нарастване на IC₅₀ в сравнение с изходните данни (от 6,2 до 43 пъти в сравнение с див вирус).

Установени са генотипни корелации на намалена фенотипна чувствителност към лопинавир при вируси, селектирани от други протеазни инхибитори. Оценена е *in vitro* антивирусната активност на лопинавир срещу 112 клинични изолати от пациенти, при които лечението с един или повече протеазни инхибитори не е било успешно. Следните мутации на HIV протеазата са

свързани с намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир в този панел: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V и L90M. Медианата на EC₅₀ за лопинавир срещу изолати с 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации в указаните по-горе позиции на аминокиселините е била, съответно, 0,8; 2,7; 13,5 и 44,0-кратно по-висока от EC₅₀ срещу HIV от див тип. Всичките 16 вируса, показали > 20-кратно промяна в чувствителността, са съдържали мутации в позиции 10, 54, 63 плюс 82 и/или 84. В допълнение, медианата на мутациите в аминокиселинните позиции 20, 24, 46, 53, 71 и 90 е 3. В допълнение към мутациите описани по-горе, мутациите V321 и I47A са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори, приемащи лечение с лопинавир/ритонавир, а мутациите I47A и L76V са наблюдавани в ребаунд изолати с намалена чувствителност към лопинавир при пациенти, на лечение с лопинавир/ритонавир.

Заклученията относно значимостта на специфичните мутации или мутационни модели са предмет на промяна от допълнителни данни, като винаги се препоръчва консултиране с текущите интерпретационни системи за анализиране на резултатите от тестовете за резистентност.

Антивирусна активност на с лопинавир/ритонавир при пациенти с неуспешна терапия с протеазен инхибитор

Клиничното значение на намалената *in vitro* чувствителност към лопинавир е проучено чрез оценяване на вирусологичния отговор към терапията с лопинавир/ритонавир по отношение на изходния вирусен генотип и фенотип при 56 пациенти, с неуспешна предходна терапия с няколко протеазни инхибитора. EC₅₀ за лопинавир срещу 56 изходни вирусни изолати е варираща от 0,6 до 96-кратно по-високи стойности от EC₅₀ срещу дивия тип HIV. След 48-седмично лечение с лопинавир/ритонавир, ефавиренц и нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, са наблюдавани стойности в плазмата на HIV РНК \leq 400 копия/ml при съответно 93% (25/27), 73% (11/15) и 25% (2/8) от пациентите с < 10-кратно, 10 до 40-кратно и > 40-кратно намалена изходна чувствителност към лопинавир. В допълнение, вирусологичен отговор е отбелязан при 91% (21/23), 71% (15/21) и 33% (2/6) пациенти със съответно 0 – 5, 6 – 7 и 8 – 10 мутации от горните мутации в HIV протеазата, свързани с намалена *in vitro* чувствителност към лопинавир. Тъй като тези пациенти не са били преди това експонирани на лопинавир/ритонавир или ефавиренц, част от отговора може да се отдаде на антивирусното действие на ефавиренц, по-специално при пациенти с високо резистентен към лопинавир вирус. Проучването не е включвало контролна група от пациенти, неприемащи лопинавир/ритонавир.

Кръстосана резистентност

Активност на други протеазни инхибитори срещу изолати, развили повишена резистентност към лопинавир след терапия с лопинавир/ритонавир при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори: Изследвано е наличието на кръстосана резистентност към други протеазни инхибитори при 18 изолати по време на ребаунд, които са показали развитие на резистентност към лопинавир при три Фаза II и едно Фаза III проучвания на лопинавир/ритонавир при пациенти, предходно лекувани с протеазни инхибитори. Средната промяна в IC₅₀ на лопинавир за тези 18 изолати в началото и по време на ребаунд е била съответно 6,9 и 63 пъти, в сравнение с див вирус. Изобщо ребаунд-пробите или задържат наличната кръстосана резистентност (ако са показали такава в началото), или развиват значителна кръстосана резистентност към индинавир, саквинавир и атазанавир. Установено е незначително намаляване на активността на ампренавир със средно повишаване на IC₅₀ от 3,7 до 8 пъти за ребаунд-пробите спрямо изходните. Материалите запазват чувствителност към типранавир със средно нарастване на IC₅₀ в изходните проби и в тези по време на ребаунд съответно 1,9- и 1,8 пъти, в сравнение с див вирус. Моля, прочетете кратката характеристика на продукта Artivus за допълнителна информация, относно използването на типранавир, включително генотипните предиктори на клиничния отговор при лечение на лопинавир-резистентна HIV-1 инфекция

Клинични резултати

Ефектите на лопинавир/ритонавир (в комбинация с други антиретровирусни продукти) върху биологични маркери (сройности на HIV РНК в плазмата и брой CD4+ Т-клетки) са проучени в контролирани проучвания с лопинавир/ритонавир с продължителност 48 до 360 седмици.

Употреба при възрастни

Пациенти без предходно антиретровирусно лечение

Проучване M98-863 е рандомизирано, двойносляпо проучване при 653 пациенти без предходно антиретровирусно лечение, за оценка на лопинавир/ритонавир (400/100 mg два пъти дневно), в сравнение с нелфинавир (750 mg три пъти дневно) плюс ставудин и ламивудин. Средният изходен брой на CD4+ Т-клетките е бил 259 клетки/mm³ (обхват: от 2 до 949 клетки/mm³ и средна изходна стойност на HIV РНК в плазмата е била 4,9 log₁₀ копия/ml (обхват: от 2,6 до 6,8 log₁₀ копия/ml).

Таблица 1

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-863		
	Лопинавир/ритонавир (N=326)	Нелфинавир (N=327)
HIV РНК < 400 копия/ml*	75%	63%
HIV РНК <50 копия/ml*†	67%	52%
Средното увеличение на броя CD4+Т-клетки (клетки/mm ³) спрямо изходните стойности	207	195

* intent to treat analysis анализ, при който пациентите с липсващи данни се считат за неуспешно вирусологично излекувани

† p<0,001

Сто и тринадесет пациенти, лекувани с нелфинавир и 74 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са имали HIV РНК над 400 копия/ml по време на лечението от Седмица 24 до Седмица 96. От тях, изолатите от 96 пациенти, лекувани с нелфинавир и 51 пациенти, лекувани с лопинавир/ритонавир са могли да бъдат амплифицирани за тестване на резистентността. Резистентност спрямо нелфинавир, дефинирана като наличие на мутациите D30N или L90M в протеазата, е била наблюдавана при 41/96 (43%) пациенти. Резистентност спрямо лопинавир, дефинирана като наличие на каквато и да е първична мутация или мутация в активен участък на протеазата (виж по-горе), е била наблюдавана при 0/51 (0%) пациенти.

Отсъствието на резистентност спрямо лопинавир е потвърдено от фенотипните анализи.

Проучване M05-730 е рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване, сравняващо лечението с лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно плюс тенофовир DF и емтрицитабин спрямо лечението с лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно плюс тенофовир DF и емтрицитабин при антиретровирусно лечение на 664 пациенти без предходно антивирусно лечение. Предвид фармакокинетично взаимодействие между лопинавир/ритонавир и тенофовир (вж. точка 4.5), резултатите от това проучване не може строго да се екстраполират към други опорни схеми с използване на лопинавир/ритонавир. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 за получаване или на лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (n = 333) или на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно (n = 331). Допълнително разделение в рамките на всяка група е 1:1 (таблетка спрямо мека капсула). Пациентите са получавали таблетки или на меки капсули в продължение на 8 седмици, след което на всички пациенти е прилагана таблетната форма веднъж или два пъти дневно до края на проучването. Пациентите получавали емтрицитабин 200 mg веднъж дневно и тенофовир DF 300 mg веднъж дневно. Определената по протокол не по-малка ефикасност на

прилагането веднъж дневно в сравнение с прилагане два пъти дневно (ДПД) е демонстрирана, когато долната граница на доверителен интервал от 95% за разликата в отговора на пациентите (веднъж дневно минус два пъти дневно) е изключвала -12% на Седмица 48. Средната възраст на пациентите, беше 39 години (от 19 до 71); 75% са принадлежали към европейската раса, а 78% са мъже. Средният изходен брой на CD4 + Т-клетки беше 216 клетки/mm³ (диапазон: 20 до 775 клетки/mm³) и средна изходна стойност HIV-1 РНК в плазмата беше 5,0 log₁₀ копия/ml (диапазон: 1,7 до 7,0 log₁₀ копия /ml).

Таблица 2

Вирусологичен отговор на пациентите от клиничното проучване на седмица 48 и седмица 96						
	Седмица 48			Седмица 96		
	ВД	ДПД	Разлика [95% доверителен интервал]	ВД	ДПД	Разлика [95% доверителен интервал]
NC= липса на отговор	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]
Получени резултати	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]
Средно увеличаване спрямо изходните стойности на броя на CD4+ Т- клетки (клетки/mm ³)	186	198		238	254	

През седмица 96, генотипни резултати от тестовете резистентност имаше от 25 пациенти в групата на ВД и 26 пациенти в ДПД групата, които имаха непълен вирусологичен отговор. В проучването от ВД групата нито един пациент не показва резистентност към лопинавир, а в групата на ДПД, 1 пациент, който имаше значителна изходна стойност на резистентност към протеазен инхибитор, показва допълнителна резистентност към лопинавир по време на проучването.

Продължителен вирусологичен отговор към лопинавир/ритонавир (в комбинация с нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза) е наблюдаван и при едно малко клинично Фаза II проучване (M97-720) в продължение на 360 седмично лечение. В проучването първоначално 100 пациенти са лекувани с лопинавир/ритонавир (в това число 51 пациенти, получаващи 400/100 mg два пъти дневно и 49 пациенти, получаващи или 200/100 mg два пъти дневно или 400/200 mg два пъти дневно). Всички пациенти са преминали на “открит” прием на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно между 48 и 72 седмица.Тридесет и девет пациенти (39%) са прекъснали проучването, в това число 16 (16%) поради нежелани събития, едно от които с летален изход. Шестдесет и един пациенти са завършили проучването (35 пациенти, получавали препоръчаната доза от 400/100 mg два пъти дневно по време на цялото проучване).

Таблица 3

Резултати на 360-седмица: Проучване M97-720	
	Лопинавир/ритонавир (N=100)
HIV RNA < 400 копия/ml	61%
HIV RNA < 50 копия/ml	59%
Средното увеличаване спрямо изходните стойности на броя CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³)	501

По време на 360-седмичния период на лечение, генотипният анализ на вирусни изолати е бил успешно проведен при 19 от 28 пациенти с потвърдени HIV РНК над 400 копия/ml, неразкрили първични мутации или мутации в активните участъци на протеазата (аминокиселини в позиция 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 и 90) или фенотипна резистентност към протеазния инхибитор.

Пациенти с преходно антиретровирусно лечение

M06-802 е рандомизирано отворено проучване, сравняващо безопасността, поносимостта и противовирусната активност при прилагане веднъж дневно и два пъти дневно на лопинавир/ритонавир таблетки при 559 индивиди с установим вирусан товар, по време на тяхната текуща противовирусна терапия. Пациентите не са били на преходна терапия с лопинавир/ритонавир. Те са били рандомизирани в съотношение 1:1 да получават лопинавир/ритонавир 800/200 mg веднъж дневно (n = 300) или лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно (n = 299). Пациентите са получавали най-малко два нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза, избрани от изследователя. Включените пациенти са имали умерен опит от преходно лечение с протеазни инхибитори, като повече от половината пациенти, никога не са получавали преходно лечение с протеазни инхибитори и около 80% от пациентите са имали вирусни щамове с по-малко от 3 с протеазни инхибитори (PI) мутации. Средната възраст на включените пациенти е била 41 години (диапазон от 21 до 73); 51% са принадлежали към европийдната раса, и 66% са били мъже. Средният изходен брой на CD4+ Т-клетките е бил 254 клетки/mm³ (диапазон от 4 до 952 клетки/mm³) и средната изходна стойност на HIV-1 РНК в плазмата е била 4,3 log₁₀ копия/ml (диапазон: 1,7 до 6,6 log₁₀ копия/ml). Около 85% от пациентите са имали вирусен товар от < 100 000 копия/ml.

Таблица 4

Вирусологичен отговор на пациентите от клиничното проучване 802 на седмица 48			
	ВД	ДПД	Разлика [95% доверителен интервал]
NC= липса на отговор	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Получени резултати	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Средно увеличаване спрямо изходните стойности на броя на CD4+ Т-клетки (клетки/mm ³)	135	122	

През седмица 48 са получени резултати от генотипни тестове за резистентност при 75 пациенти от групата ВД и 75 пациенти от групата ДПД, които са имали непълен вирусологичен отговор. В групата ВД, 6/75 (8%) пациенти са показали нови първични мутации към протеазния инхибитор (кодони 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), което при пациентите от група ДПД е било 12/77 (16%).

Педиатрична популация

M98-940 е отворено проучване на перорален разтвор на лопинавир/ритонавир при 100 педиатрични пациенти, от които нелекувани до този момент с антиретровирусна терапия (44%) и такива, вече били на антиретровирусна терапия (56%). Всички пациенти не са лекувани до сега с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите са рандомизирани или на 230 mg лопинавир/57,5 mg ритонавир на m^2 , или на 300 mg лопинавир/75 mg ритонавир на m^2 . Пациентите без предходно лечение са приемали също нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Пациентите, лекувани вече с антиретровирусни средства, са приемали невирапин плюс до два нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза. Безопасността, ефикасността и фармакокинетичните профили на двата дозови режима са оценявани при всеки пациент, след терапия в продължение на 3 седмици. След това всички пациенти са продължили с доза от 300/75 mg на m^2 . Средната възраст на пациентите е била 5 години (диапазон от 6 месеца до 12 години), като 14 пациенти са били на възраст под 2 години и 6 пациенти са били на възраст една или под една година. Средният изходен брой на CD₄ клетките е бил 838 клетки/ mm^3 , а средната стойност на HIV-1 РНК в плазмата е била 4,7 \log_{10} копия/ml.

Таблица 5

Резултати на 48-седмица: Проучване M98-940		
	Антивирусно лечение – пациенти без предходно лечение (N=44)	Антивирусно лечение – пациенти с предходно лечение (N=56)
HIV RNA < 400 копия/ml	84%	75%
Средно увеличаване спрямо изходните стойности на броя на CD4+ T- клетки (клетки/ mm^3)	404	284

KONCERT/PENTA 18 е проспективно многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване, което оценява фармакокинетичния профил, ефикасността и безопасността на дозиране два пъти дневно, в сравнение с дозиране веднъж дневно на лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg таблетки на килограм тегло, като част от комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) при вирусно потиснати деца, инфектирани с HIV-1 (n=173). Децата са били подбрани по следните критерии, ако са на възраст < 18 години, с тегло \geq 15 kg, може да гълтат таблетки и получават КАРТ, която включва лопинавир/ритонавир и стойности на HIV-1 рибонуклеинова киселина (РНК) < 50 копия/ml в продължение на най-малко 24 седмици. Ефикасността и безопасността в 48-ма седмица, при приложение на таблетки лопинавир/ритонавир 100 mg/25 mg два пъти дневно (n=87) при деца, са съизмерими с установените ефикасност и безопасност в предишни проучвания при възрастни и деца, с приложение на лопинавир/ритонавир два пъти дневно. Процентът на пациентите с доказан вирусологичен ребаунд \geq 50 копия/ml през 48-те седмици на проследяване е по-висок при деца, приемащи таблетки лопинавир/ритонавир веднъж дневно (12%), в сравнение с пациентите, получавали два пъти дневно (8%, p = 0,19), което се дължи основно на по-слабото придържане към лечението в групата с дозиране веднъж дневно. Данните за ефикасност, които са в подкрепа на схемата на прилагане два пъти дневно се основават на разликата във фармакокинетичните параметри, която е значително в полза на схемата на прилагане два пъти дневно (вж. точка 5.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на лопинавир, прилаган едновременно с ритонавир са оценени при здрави възрастни доброволци и при HIV инфектирани пациенти; не се установяват съществени разлики между двете групи. Лопинавир напълно се метаболизира от CYP3A.

Ритонавир инхибира метаболизма на лопинавир, като по този начин повишава концентрациите на лопинавир в плазмата. По време на проучванията, приложението на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно дава средни равновесни плазмени концентрации на лопинавир от 15 до 20 пъти по-високи от тези на ритонавир при инфектирани с HIV пациенти. Концентрациите на ритонавир в плазмата са под 7% от тези, получени след прием на ритонавир в доза 600 mg два пъти дневно. Антивирусната EC_{50} *in vitro* на лопинавир е приблизително 10 пъти по-ниска от тази на ритонавир. Следователно, антивирусната активност на лопинавир/ритонавир се дължи на лопинавир.

Резорбция

Многократният прием на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно в продължение на 2 седмици със или без прием на храна води до средни \pm SD максимални концентрации на лопинавир в плазмата (C_{max}) от $12,3 \pm 5,4$ mcg/ml, които се достигат приблизително 4 часа след приложението. Средната равновесна концентрация за целия период, преди сутрешната доза, е $8,1 \pm 5,7$ mcg/ml. Стойността на AUC за лопинавир за 12-часовия дозов интервал е средно $113,2 \pm 60,5$ mcg/h/ml. Абсолютната бионаличност на лекарствен продукт, съдържащ комбинацията лопинавир/ритонавир при хора не е установена.

Ефекти на храната върху пероралната резорбция

Приложението на единична доза лопинавир/ритонавир 400/100 mg таблетки с храна (високо съдържание на мазнини, 872 kcal, 56% от мазнини), сравнено с на гладно, не е свързано със значителни промени на C_{max} и AUC_{inf} . Поради това таблетките лопинавир/ритонавир може да се приемат със или без храна. Лопинавир/ритонавир таблетки показват също по-малка фармакокинетична вариабилност при прием със или без храна, сравнено с лопинавир/ритонавир меки капсули.

Разпределение

В стационарно състояние, лопинавир се свързва с плазмените протеини приблизително 98-99%. Лопинавир се свързва и с алфа-1-киселия гликопротеин (AAG) и с албумина, въпреки, че афинитетът му към AAG е по-висок. В стационарно състояние, свързването на лопинавир с протеините остава постоянно при всички наблюдавани концентрации над 400/100 mg лопинавир/ритонавир два пъти дневно и е сходно при здрави доброволци и HIV-позитивни пациенти.

Биотрансформация

In vitro изследвания с човешки хепатални микrozоми показват, че лопинавир е подложен основно на окислителен метаболизъм. Лопинавир се метаболизира в хепаталната цитохром P450 система, почти изключително от изоензима CYP3A. Ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A, който инхибира метаболизма на лопинавир и следователно увеличава концентрациите му в плазмата. Проучване с ^{14}C -маркиран лопинавир при хора показва, че 89% от радиоактивността в плазмата след единична доза от 400/100 mg лопинавир/ритонавир се дължи на изходното активно вещество. При човека са идентифицирани най-малко 13 оксидативни метаболита на лопинавир. Главните метаболити с антивирусна активност са епимерната двойка 4-окси и 4-хидроксиметаболитите, но съставляват съвсем малка част от общата радиоактивност в плазмата. Установено е, че ритонавир индуцира метаболитни ензими, което води до индукция на неговия собствен метаболизъм и вероятно до индукция на метаболизма на лопинавир. След многократен прием концентрациите на лопинавир преди прием на следваща доза се понижават с времето, като се стабилизират след приблизително 10 дни до 2 седмици.

Елиминиране

След приложение на доза от 400/100 mg ¹⁴C-лопинавир/ритонавир, приблизително 10,4 ± 2,3% и 82,6 ± 2,5% от приетата доза ¹⁴C-лопинавир може да се установи съответно в урината и изпражненията. Непромененият лопинавир представлява приблизително 2,2% и 19,8% от приетата доза, установявана съответно в урината и изпражненията. След многократно дозиране, по-малко от 3% от дозата на лопинавир се екскретира, непроменена с урината. Ефективното време на полуживот на лопинавир (от максимална до най-ниската стойност) при 12-часов междудозов интервал е средно 5 – 6 часа, а привидният клирънс при перорален прием (CL/F) на лопинавир е 6 до 7 l/h.

Приложение веднъж дневно: Фармакокинетиката при приложение на лопинавир/ритонавир веднъж дневно е проучена при инфектирани с HIV пациенти, които преди това не са приемали антиретровирусно лечение. Лопинавир/ритонавир 800/200 mg е прилаган в комбинация с емтрицитабин 200 mg и тенофовир DF 300 mg като част от схема на приложение веднъж дневно. Многократното приложение на 800/200 mg лопинавир/ритонавир веднъж дневно за 2 седмици, със или без храна (n = 16) води до средна ± SD максимална концентрация на лопинавир в плазмата (C_{max}) от 14,8 ± 3,5 mcg/ml, около 6 часа след приема. Средната равновесна най-ниска концентрация преди сутрешно приложение е била 5,5 ± 5,4 mcg/ml. AUC на лопинавир прези 24-часовия интервал на приложение е била средно около 206,5 ± 89,7 mcg/h/ml.

В сравнение със схемата на приложение два пъти дневно, приложението веднъж дневно е свързано с намаляване на стойностите на C_{min}/C_{trough} с около 50%.

Специални популации

Педиатрична популация

Има ограничени фармакокинетични данни за деца на възраст под 2 години. Фармакокинетиката на лопинавир/ритонавир перорален разтвор в доза 300/75 mg/m² два пъти дневно и в доза 230/57,5 mg/m² два пъти дневно е проучена при 53 педиатрични пациенти, на възраст от 6 месеца до 12 години. Средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на лопинавир в стационарно състояние са били 72,6 ± 31,1 mcg/h/ml, 8,2 ± 2,9 mcg/ml и 3,4 ± 2,1 mcg/ml, респективно след приложение на лопинавир/ритонавир перорален разтвор в доза от 230/57,5 mg/m² два пъти дневно без невирапин (n = 12) и 85,8 ± 36,9 mcg/h/ml, 10,0 ± 3,3 mcg/ml и 3,6 ± 3,5 mcg/ml, респективно след приложение на лопинавир/ритонавир 300/75 mg/m² два пъти дневно, заедно с невирапин (n = 12). Дозировката лопинавир/ритонавир 230/57,5 mg/m² два пъти дневно без невирапин и с 300/75 mg/m² два пъти дневно, едновременно с невирапин дава концентрации на лопинавир в плазмата, сходни с тези, установени при възрастни пациенти, приемащи доза от 400/100 mg два пъти дневно без невирапин.

Пол, раса и възраст

Фармакокинетиката на лопинавир/ритонавир при хора в старческа възраст не е проучена. При възрастни пациенти не са наблюдавани свързани с възрастта или пола разлики във фармакокинетиката. Разлики във фармакокинетиката, свързани с расата, не са установени.

Бременност и следродилен период

При отворено фармакокинетично проучване, 12 бременни жени, инфектирани с HIV, които не са достигнали 20-тата седмица от бременността си и приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, първоначално са приели лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg (две таблетки 200/50 mg) два пъти дневно до 30-та седмица от бременността. На 30-та седмица от бременността дозата се увеличава до 500/125 mg (две таблетки 200/50 mg плюс една таблетка 100/25 mg) два пъти дневно до две седмици след раждането. Концентрациите на лопинавир в плазмата са определяни по време на четири 12-часови периода през втория триместър (20-4 седмица от бременността), през третия триместър преди повишаване на дозата (30-та седмица на бременността), третия триместър след повишаване на дозата (32-ра седмица на

бременността), както и 8 седмици след раждането. Повишаването на дозата не води до значително увеличаване на концентрации на лопинавир в плазмата.

При друго отворено фармакокинетично проучване, 19 бременни жени, инфектирани с HIV са приемали лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно като част от комбинирана антиретровирусна терапия, която е започнала преди бременността. Анализирани са поредица от кръвни проби преди дозата и на интервали в рамките на 12 часа през триместър 2, триместър 3, при раждане, както и 4-6 седмици след раждането (при жени, които са продължили лечението след раждане) с цел фармакокинетичен анализ на общите и свободни стойности за концентрациите на лопинавир в плазмата.

Фармакокинетичните данни от инфектираните с HIV-1 бременни жени, които приемат таблетки лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно са представени в таблица 6 (вж. точка 4.2).

Таблица 6

Средни (%CV) равновесни фармакокинетични параметри на лопинавир при бременни жени, инфектирани с HIV			
Фармакокинетичен параметър	Втори триместър n = 17*	Втори триместър n = 17*	Следродилен период n = 17**
AUC ₀₋₁₂ mcg/hr/mL	68,7 (20.6)	61,3 (22.7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21.1)	7,5 (18.7)	9,8 (24,3)
C _{преди дозиране} mcg/ml	4,7 (25.2)	4,3 (39.0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C _{max}			
** n = 16 for C _{преди дозиране}			

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на лопинавир/ритонавир не е проучена при пациенти с бъбречна недостатъчност; но тъй като бъбречният клирънс на лопинавир е пренебрежимо малък, не се очаква намаление на общия телесен клирънс при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Чернодробна недостатъчност

При проучване с лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно при многократно дозиране са сравнявани фармакокинетичните параметри в стационарно състояние на лопинавир при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност, инфектирани с HIV, и тези при пациенти с нормална чернодробна функция, инфектирани с HIV. Наблюдавано е ограничено повишение в общите концентрации на лопинавир с приблизително 30%, което не се очаква да има клинична значимост (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследвания за токсичност при многократно прилагане при гризачи и кучета показват, че основни прицелни органи са черен дроб, бъбрек, щитовидна жлеза, слезка и циркулиращи еритроцити. Чернодробните промени показват клетъчен оток с фокална дегенерация. Въпреки че, експозицията като причина за тези промени е била сравнима със или под клиничната експозиция при човека, дозите при животните са превишавали 6-кратно препоръчителните клинични дози. Умерена бъбречна тубулна дегенерация е установена при мишки, експонирани на поне два пъти по-високи дози от препоръчителните при хора; при кучета и плъхове бъбреците са незасегнати. Намалените стойности на тироксин в серума води до увеличено освобождаване на TSH с резултат – хипертрофия на фоликуларните клетки на щитовидната жлеза при плъхове. Тези промени са обратими след прекратяване на активното вещество и липсват при мишки и кучета. При плъхове, но не и при мишки и кучета, се установяват Соотbъ-негативна анизоцитоза и пойкилоцитоза. При плъхове се установява увеличение на слезката с хистиоцитоза; такова не се наблюдава при другите видове. Стойностите на

холестерол в серума е повишен при гризачи, но не и при кучета, докато триглицеридите са повишени само при мишки.

По време на *in vitro* изследванията, са инхибирани до 30% от клонирани човешки сърдечни калиеви канали (HERG) при най-високите проучвани концентрации на лопинавир/ритонавир, съответстващи на експозиция на лопинавир 7-кратно общите и 15-кратно свободните максимални стойности в плазмата, достигани при хора на максималната препоръчителна терапевтична доза. За разлика от сърдечните фибри на Purkinje при кучета, при които същите концентрации лопинавир/ритонавир не показват забавяне на реполяризацията. По-ниски концентрации лопинавир/ритонавир не водят до значително блокиране на калиевия (HERG) поток. Проведените проучвания при плъхове за тъканно разпределение не предполагат значително сърдечно задържане на активното вещество; 72-часова AUC в сърцето е била приблизително 50% от определената AUC в плазмата. Следователно е логично да се очаква, че стойностите на лопинавир в сърцето няма да са значително по-високи от тези в плазмата.

При кучета се установява поява на U вълни на електрокардиограмата, свързани с удължен PR интервал и брадикардия. Счита се, че тези ефекти се дължат на електролитни нарушения.

Клиничната значимост на тези предклинични данни не е известна, все пак не може да изключат никакви потенциални сърдечни ефекти на лекарствения продукт при хора (вж. също точки 4.4 и 4.8).

При плъхове е установена ембриотоксичност (загуба на плода, понижена жизнеспособност на плода, понижена телесна маса на плода, повишена честота на скелетните отклонения) и постнатална токсичност за развитието (понижена преживяемост на новородените) при токсичните за майката дози. Системното експониране на лопинавир/ритонавир при токсични за майката и свързаните с развитието на поколенията дози е по-ниско от предвидената терапевтична експозиция при хора.

Дългосрочни проучвания за канцерогенност на лопинавир/ритонавир при мишките показват генотоксична, митогенна индукция на чернодробни тумори, за които като цяло се счита, че имат малко значение за риска при хора.

Проучвания за канцерогенност при плъхове не показват находки на тумори. Не се установява мутагенност или кластогенност на лопинавир/ритонавир при проучванията *in vitro* и *in vivo*, които включват теста на Ames за обратни мутации при бактерии, миши лимфомен тест, миши микронуклеиден тест и тест на хромозомните аберации при човешки лимфоцити.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Сорбитанов лаурат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Коповидон

Натриев лаурилсулфат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол
Хидроксипропилцелулоза
Талк
Колоиден безводен силициев диоксид
Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Бутилка от HDPE: След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Блистери от ОРА/Al/PVC-алуминий. Налични опаковки:

- 60 (2 картонени кутии по 30 или 2 картонени кутии по 30 x 1 единични дози) филмирани таблетки.

Бутилка от HDPE, с бяла, непрозрачна капачка на винт от полипропилен, индукционно запечатана с алуминиево фолио, и сушител. Налична опаковка:

- 1 бутилка с 60 филмирани таблетки.

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки

Блистер от ОРА/Al/PVC/алуминий. Налични опаковки:

- 120 (4 картонени кутии по 30 или 4 картонени кутии по 30 x 1 единични дози) или 360 (12 картонени кутии по 30) филмирани таблетки.

Бутилки от HDPE, с бяла, непрозрачна капачка на винт от полипропилен, с индукционно запечатана с алуминиево фолио и сушител. Налични опаковки:

- 1 бутилка със 120 филмирани таблетки.
- групова опаковка съдържаща 360 (3 бутилки със 120) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 14 януари 2016.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската Агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ирландия

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир в комбинация с 50 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

120 (4 опаковки по 30) филмирани таблетки
120 x 1 (4 опаковки по 30 x 1) филмирани таблетки
360 (12 опаковки по 30) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир в комбинация с 50 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

30 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/004 – 120 филмирани таблетки
EU/1/15/1067/006 – 120x1 филмирани таблетки
EU/1/15/1067/005 – 360 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Паратида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир в комбинация с 50 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Не поглъщайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/008

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА, ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир в комбинация с 50 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

Групова опаковка: 360 (3 бутилки по 120) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Не поглъщайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА, ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир в комбинация с 50 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

120 филмирани таблетки

Компонент на групова опаковка, не може да се продава самостоятелно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Не поглъщайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg лопинавир в комбинация с 50 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

120 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лопинавир в комбинация с 25 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 (2 опаковки по 30) филмирани таблетки

60 x 1 (2 опаковки по 30 x 1) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лопинавир в комбинация с 25 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

30 филмирани таблетки

30 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/001 – 60 филмирани таблетки
EU/1/15/1067/002 – 60x1 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лопинавир в комбинация с 25 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.
Не поглъщайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки
лопинавир/ритонавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg лопинавир в комбинация с 25 mg ритонавир, като фармакокинетичен енхансер.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
60 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1067/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки лопинавир/ритонавир (lopinavir/ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лопинавир/Ритонавир Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan
3. Как да приемате Лопинавир/Ритонавир Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лопинавир/Ритонавир Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Лопинавир/Ритонавир Mylan и за какво се използва

- Вашият лекар Ви е предписал лопинавир/ритонавир, за да подпомогне контрола на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (HIV). Лопинавир/ритонавир прави това, като забавя разпространението на инфекцията в организма Ви.
- Лопинавир/Ритонавир Mylan не може да излекува инфекцията с HIV или СПИН.
- Лопинавир/ритонавир се прилага при деца на възраст 2 години или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с HIV, вирусът който предизвиква синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН).
- Лопинавир/Ритонавир Mylan съдържа активните вещества лопинавир и ритонавир. Лопинавир/ритонавир е антиретровирусно лекарство. То принадлежи към група лекарства наречени протеазни инхибитори.
- Лопинавир/Ритонавир се предписва в комбинация с други антивирусни лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас и определи кои лекарства са най-подходящи за Вас

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan

Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan ако:

- сте алергични към лопинавир, ритонавир или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- имате тежки чернодробни проблеми.

Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan с никое от следните лекарства:

- астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на симптомите на алергии – тези лекарства може да се вземат без рецепта);

- мидазолам, приеман перорално (приеман през устата), триазолам (използвани за намаляване на тревожност и/или при смущения на съня);
- пимозид (използван за лечение на шизофрения);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използва се за лечение на депресия);
- ранолазин (използва се за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия));
- цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие);
- амиодарон, дронедазон (използван за лечение при нарушения на сърдечния ритъм);
- ловастатин, симвастатин (използвани за намаляване на холестерола в кръвта);
- ломитапид (използван за намаляване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (използван за лечение на симптоми на увеличена простата при мъже (доброкачествена хиперплазия на простатата) (ДХП));
- фузидова киселина (използвана за лечение на кожни инфекции, причинени от бактерии *Staphylococcus* такива като импетиго и инфектиран дерматит. Фузидова киселина за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави може да се приложи под лекарско наблюдение (вижте точка **Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan**);
- колхицин (използван за лечение на подагра) ако Ви имате проблеми с бъбреците и/или черния дроб (вижте точка **Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan**);
- елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция);
- силденафил (използван за лечение на белодробна артериална хипертония) (високо кръвно налягане в белодробната артерия). Силденафил използван за лечение на еректилна дисфункция може да бъде приеман под лекарско наблюдение (вижте точка **Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan**);
- билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Прочетете списъка с лекарства по-долу в “Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan” за информация относно някои други лекарства, които изискват специално внимание.

Ако в момента взимате някои от тези лекарства, поискайте от Вашия лекар да направи необходимите промени или в лечението на другото(ите) Ви заболяване(ия) или в антиретровирусното Ви лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan.

Важна информация

- Хората, лекуващи се с лопинавир/ритонавир може да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV заболяването и СПИН. Поради това, важно е Ви да останете под наблюдението на Вашия лекар, докато приемате лопинавир/ритонавир.
- **Когато приемате това лекарство, Ви все още може да предадете ХИВ**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате/сте имали

- **Хемофилия** тип А и В, тъй като лопинавир/ритонавир може да увеличи риска от кървене.
- **Диабет**, тъй като се съобщава за повишени стойности на кръвната захар при пациенти, приемащи лопинавир/ритонавир.
- Анамнеза за **чернодробни проблеми**, тъй като пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално летални нежелани чернодробни реакции.

Говорете с Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете получите

- Гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане и тежка мускулна слабост в краката и ръцете, тъй като тези симптоми може да са признак на повишено количество на млечна киселина.
- Жажда, често уриниране, замъглено зрение или загуба на тегло, тъй като това може да са признаци на повишена захар в кръвта.
- Гадене, повръщане, коремна болка, тъй като значителното повишаване на триглицеридите (мазнините в кръвта) се счита за рисков фактор за развитие на панкреатит (възпаление на задстомашната жлеза), а изброените симптоми може да се дължат на това състояние.
- При някои пациенти с напреднала HIV инфекция и анамнеза за опортюнистични инфекции, белези и симптоми на възпаление от предишните инфекции може да се появят скоро след започване на анти-HIV лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, даващ възможност на организма да се бори с инфекциите, които може да се представят с не съвсем изявиени симптоми. След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата HIV инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, може да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания може да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост в ставите, болки в ставите** (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията, тъй като някои пациентите, приемащи тези лекарства, може да развият заболяване на костите, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, приложението на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имunosупресия (намалена активност на имунната система), по-високият индекс на телесна маса може да са някои от другите рискови фактори за развитие на това заболяване.
- **Болки в мускулите**, болезненост или слабост, особено при комбинация с тези лекарства. В редки случаи наблюдаваните мускулни нарушения са били сериозни.
- Симптоми като замаяване, примаяване, слабост или усещане за абнормено сърцебиене. лопинавир/ритонавир може да причини промени в сърдечния ритъм и в електрическата активност на сърцето. Тези промени може да бъдат отчетени на ЕКГ (електрокардиограма).

Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- антибиотици (напр. рифабутин, рифампицин, кларитромицин);
- противотуморни лекарства (напр. абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкорафениб, ибрутиниб, венетоклакс, повечето от инхибиторите на тирозин киназа като дасатиниб и нилотиниб, също и винкристин и винбластин);
- антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, ворапаксар);
- антидепресанти (напр. тразодон, бупропион);

- антиепилептични лекарства (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотрижин и валпроат);
- противогъбични (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол);
- лекарства срещу подагра (напр. колхицин). Вие не трябва да приемате Лопинавир/Ритонавир Mylan с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте също „**Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan**” по-горе);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин, делаганид);
- противовирусни лекарства използвани за лечение на хронична инфекция с вирусен хепатит С (HCV) при възрастни (напр. глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир);
- лекарства за еректилна дисфункция (напр. силденафил и тадалафил);
- фузидова киселина, използвана за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави (например остеомиелит);
- лекарства за сърце, включващи:
 - дигоксин;
 - блокери на калциевите канали (напр. фелодипин, нифедипин, никардипин);
 - лекарства, използвани за регулиране на сърдечния ритъм (напр. бепридил, лидокаин за системно приложение, хинидин);
- HIV CCR5-антагонисти (напр. маравирок);
- HIV-1 интегразен инхибитор (напр. ралтегравир);
- левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
- лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта (напр. аторвастатин, ловастатин, розувастатин или симвастатин);
- лекарства, използвани за лечение на астма и други свързани с белите дробове проблеми като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (например салметерол);
- лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (напр. бозентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил);
- лекарства, повлияващи имунната система (напр. циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус);
- лекарства, използвани за отказване от тютюнопушене (напр. бупропион);
- болкоуспокояващи лекарства (напр. фентанил);
- морфиноподобни лекарства (напр. метадон);
- ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, невирапин)
- перорални контрацептиви или използване на контрацептивен пластир за предотвратяване на бременност (вижте точката по-долу озаглавена **“Контрацептиви”**);
- протеазни инхибитори (напр. фозампренавир, индинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир);
- седативни лекарства (напр. мидазолам, прилаган чрез инжекция);
- стероиди (напр. будезонид, дексаметазон, флутиказон пропионат, етинил естрадиол, триамцинолон).

Прочетете списъка с лекарства по-горе в “Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan с никое от следните лекарства:” за информация относно лекарствата, които не трябва да приемате с лопинавир/ритонавир.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Лекарства за еректилна дисфункция (аванафил, варденафил, силденафил и тадалафил)

- **Не вземайте лопинавир/ритонавир**, ако в момента приемате аванафил или варденафил.
- Не приемайте лопинавир/ритонавир със силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (вижте точката **“Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan”** по-горе)
- Ако приемате едновременно силденафил или тадалафил с лопинавир/ритонавир, може да сте изложени на риск от нежелани реакции като понижено кръвно налягане, припадък, промени в зрението и ерекция, траеща повече от 4 часа. Ако ерекцията продължи повече

от 4 часа, трябва **незабавно** да потърсите лекарска помощ, за да предотвратите необратими увреждания на Вашия полов член (пенис). Вашият лекар може да Ви обясни тези симптоми.

Контрацептиви

- Ако в момента използвате перорални контрацептиви или контрацептивни пластири за предотвратяване на бременност, трябва да използвате допълнителен или различен метод за контрацепция (напр. презерватив), тъй като лопинавир/ритонавир може да намали ефективността на пероралните контрацептиви или контрацептивните пластири.
- Лопинавир/ритонавир не намалява риска от предаване на HIV на други хора. Вие трябва да вземете подходящи предпазни мерки (напр. използване на презервативи), за да предотвратите предаването на болестта при сексуален контакт.

Бременност и кърмене

- Ако планирате да имате дете, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, или кърмите, **незабавно** уведомете Вашия лекар.
- Кърмещите жени, не трябва да вземат лопинавир/ритонавир, освен ако не е изрично назначено от лекар.
- Препоръчва се на инфектираните с HIV жени да не кърмят, тъй като има възможност от инфектиране на бебето с HIV чрез млякото.

Шофиране и работа с машини

Лопинавир/ритонавир не е специално проучвана за възможните й ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите нежелани реакции (напр. гадене), които повлияват способността Ви да извършвате тези дейности безопасно. Вместо това, свържете се с Вашия лекар.

Лопинавир/Ритонавир Mylan съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Лопинавир/Ритонавир Mylan

Важно е таблетките Лопинавир/Ритонавир Mylan да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разтрошават. Пациентите, които имат затруднения при гълтането на таблетките, трябва да проверят за наличието на по-подходящи форми.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как трябва да приемате лекарството, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

Колко Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се приема и кога?

Приложение при възрастни

- Препоръчителната доза за възрастни е 400 mg/100 mg два пъти дневно, т.е на всеки 12 часа, в комбинация с други анти-HIV лекарства. Възрастните пациенти, които преди това не са приемали други антивирусни лекарства може да приемат лопинавир/ритонавир и веднъж дневно като доза от 800/200 mg. Вашият лекар ще Ви посъветва колко таблетки трябва да вземате. Възрастните пациенти, които преди това са приемали други антивирусни лекарства може да приемат лопинавир/ритонавир веднъж дневно като доза от 800/200 mg, ако техният лекар прецени, че това е подходящо.

- Лопинавир/ритонавир не трябва да се приема веднъж дневно с ефавиренц, невирапин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- Лопинавир/ритонавир таблетки може да се вземат със или без храна.

Приложение при деца

- За деца, Вашият лекар ще определи подходящата доза (броя таблетки), въз основа на височината и теглото на детето.
- Лопинавир/ритонавир таблетки може да се приемат със или без храна.

Лопинавир/ритонавир се предлага и като 100 mg/25 mg филмирани таблетки

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Лопинавир/Ритонавир Mylan

- Ако установите, че сте приели повече лопинавир/ритонавир от предписаното, свържете се веднага с Вашия лекар.
- Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, отидете в болницата.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan

Ако приемате лопинавир/ритонавир два пъти дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 6 часа от обичайното време за прием, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 6 часа след нормалното време за прием не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако приемате лопинавир/ритонавир веднъж дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 12 часа от нормалното време за прием, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 12 часа след нормалното време за прием не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Лопинавир/Ритонавир Mylan

- Не прекратявайте приема на лопинавир/ритонавир или не променяйте дневната си доза без първо да се консултирате с Вашия лекар.
- Лопинавир/ритонавир трябва да се взема всеки ден за да подпомага контрола на инфекцията с HIV, без значение колко по-добре се чувствате.
- Приемането на лопинавир/ритонавир, както се препоръчва, има за цел да осигури най-добрата възможност за забавяне на развитието на резистентност към продукта.
- Ако някоя нежелана реакция Ви пречи да приемате лопинавир/ритонавир така, както е предписано веднага кажете на Вашия лекар.
- Винаги имайте под ръка достатъчно лопинавир/ритонавир за да не се налага да я прекъсвате. Когато пътувате или се налага да останете в болница уверете се че имате достатъчно лопинавир/ритонавир до момента в който ще имате възможност да си набавите ново количество.
- Продължавайте да вземате това лекарство докато Вашия лекар не Ви препоръча друго.

Ако имате някакви допълнителни въпроси как да приемате това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да се окаже трудно да се разграничат нежеланите реакции, предизвикани от лопинавир/ритонавир и тези, които са причинени от други лекарства, приемани по същото време или от усложненията на HIV инфекцията.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Изброените по-долу нежелани реакции са съобщавани от пациенти, приемали това лекарство. Трябва да информирате Вашия лекар незабавно при поява на тези или на какви други симптоми. Ако състоянието не се подобри или се влоши, потърсете лекарска помощ.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария;
- гадене;
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на панкреаса;
- повръщане, уголемен корем; болки в долната и горната част на стомашната област; газове, лошо храносмилане, понижен апетит, рефлукс от стомаха до хранопровода, който може да причини болка;
- **Уведомете Вашия лекар**, ако получите гадене, повръщане или болка в корема, тъй като те може да са признаци на панкреатит (възпаление на панкреаса).
- подуване или възпаление на стомаха, тънките черва и дебелото черво.
- повишени стойности на холестерол, повишени стойности на триглицериди (под формата на мазнини) в кръвта, високо кръвно налягане;
- намалена способност на организма да усвоява захарта, включително захарен диабет, загуба на тегло;
- нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите;
- обрив, екзема, натрупване на люспи от мазна кожа;
- замайване, безпокойство, проблеми със заспиването;
- усещане за умора, загуба на сила и енергия, главоболие включително мигрена;
- хемороиди;
- възпаление на черния дроб, включително повишени стойности на чернодробните ензими;
- алергични реакции, включително уртикария и възпаление в устата;
- инфекция на долните дихателни пътища;
- уголемяване на лимфните възли;
- импотентност, необичайно тежко или продължително менструално течение или преустановяване на менструацията;
- мускулни нарушения като слабост и спазми, болка в ставите, мускулите и гърба;
- увреждания на нервите на периферната нервна система;
- нощно изпотяване, сърбеж, появява на подутина по кожата, инфекция на кожата, възпаление на порите на кожата или косъмчетата, събиране на течност в клетките или тъканите.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- ярки сънища;
- загуба или промяна на вкуса;
- косопад;
- отклонения в електрокардиограма (ЕКГ), наречен атриовентикularan блок;
- плака, отлагаща се в артериите, която може да доведе до коронарен инцидент и удар;
- възпаление на кръвоносните съдове и капиляри;
- възпаление на жлъчката;
- неконтролируемо треперене на тялото;
- запек;
- възпаление на дълбоките вени свързано с образуването на съсиреци;
- сухота в устата;
- невъзможност да се контролират червата;
- възпаление на първият дял на тънките черва, непосредствено след стомаха, рана или язва в храносмилателния тракт, кървене от червата тракт или ректума;
- червени кръвни клетки в урината;
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница);
- отлагане на мазнини в черния дроб, уголемяване на черния дроб;
- липса на функциониране на тестисите;
- внезапна, бърза, силно изразена поява на симптоми, свързани с неактивни инфекции във Вашия организъм (имунно реактивиране);
- повишен апетит;
- необичайно високи стойности на билирубин (пигмент получаващ се при разрушаването на червените кръвни клетки) в кръвта;
- понижено сексуално желание;
- възпаление на бъбреците;
- костна смърт, причинена от слабото кръвоснабдяване на съответната област;
- рани в устата или язви, възпаление на стомаха и червата;
- бъбречна недостатъчност;
- разрушаване на мускулните влакна, в резултат на което се освобождава съдържащият се в мускулните влакна миоглобин в кръвния поток
- шум в едно или в двете уши, наподобяващ жужене, звънене или свистене;
- тремор;
- нарушения в затварянето на една от клапите (дясна атриовентикларна клапа)
- вертиго (усещане за световъртеж);
- проблеми с очите, нарушено зрение;
- увеличаване на теглото.

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или животозастрашаващи кожни обриви и мехури (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Лопинавир/Ритонавир Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За пластмасовите опаковки за таблетки: След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Лопинавир/Ритонавир Mylan

- Активните вещества са лопинавир и ритонавир
- Другите съставки са сорбитанов лаурат, силициев диоксид, колоиден безводен, коповидон, натриев лаурилсулфат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, хидроксипропилцелулоза, талк, полисорбат 80.

Как изглежда Лопинавир/Ритонавир Mylan и какво съдържа опаковката

Лопинавир/Ритонавир Mylan 200 mg/50 mg филмирани таблетки са бели, овални двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “MLR3“ от едната страна на таблетката и гладка от другата страна.

Налични са в блистери, групови опаковки от 120, 120 x 1 (4 картонени кутии по 30 или 30 x 1) или 360 (12 картонени кутии по 30) филмирани таблетки и в пластмасови бутилки (съдържащи сушител, който **не** трябва да се поглъща) от 120 филмирани таблетки и групова опаковка съдържаща 360 (3 бутилки по 120) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ирландия

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filial
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Helathcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 326 04 910 / +421 917 206 274

Italia
Mylan Italia S.r.l.
Tel: + + 39 02 612 46921

Suomi/Finland
Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom
Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки лопинавир/ритонавир (lopinavir/ritonavir)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас или Вашето дете информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Лопинавир/Ритонавир Mylan и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan
3. Как да приемате Лопинавир/Ритонавир Mylan
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Лопинавир/Ритонавир Mylan
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Лопинавир/Ритонавир Mylan и за какво се използва

- Вашият лекар Ви е предписал лопинавир/ритонавир, за да подпомогне контрола на инфекцията с човешкия имунодефицитен вирус (HIV). Лопинавир/ритонавир прави това, като забавя разпространението на инфекцията в организма Ви.
- Лопинавир/Ритонавир Mylan не може да излекува инфекцията с HIV или СПИН.
- Лопинавир/ритонавир се прилага при деца на възраст 2 години или по-големи, юноши и възрастни, инфектирани с HIV, вирусът който предизвиква синдром на придобитата имунна недостатъчност (СПИН).
- Лопинавир/Ритонавир Mylan съдържа активните вещества лопинавир и ритонавир. Лопинавир/ритонавир е антиретровирусно лекарство. То принадлежи към група лекарства наречени протеазни инхибитори.
- Лопинавир/Ритонавир се предписва в комбинация с други антивирусни лекарства. Вашият лекар ще обсъди с Вас и определи кои лекарства са най-подходящи за Вас

2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan

Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan ако:

- сте алергични към лопинавир, ритонавир или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- имате тежки чернодробни проблеми.

Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan с никое от следните лекарства:

- астемизол или терфенадин (често използвани за лечение на симптомите на алергии – тези лекарства може да се вземат без рецепта);
- мидазолам, приеман перорално (приеман през устата), триазолам (използвани за намаляване на тревожност и/или при смущения на съня);

- пимозид (използван за лечение на шизофрения);
- кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполярно разстройство и голямо депресивно разстройство);
- луразидон (използва се за лечение на депресия);
- ранолазин (използва се за лечение на хронична болка в гърдите (стенокардия));
- цизаприд (използван за облекчаване на някои стомашни проблеми);
- ерготамин, дихидроерготамин, ергоновин, метилергоновин (използвани за лечение на главоболие);
- амиодарон, дронедазон (използван за лечение при нарушения на сърдечния ритъм);
- ловастатин, симвастатин (използвани за намаляване на холестерола в кръвта);
- ломитапид (използван за намаляване на холестерола в кръвта);
- алфузозин (използван за лечение на симптоми на увеличена простата при мъже (доброкачествена хиперплазия на простатата) (ДХП)
- фузидова киселина (използвана за лечение на кожни инфекции, причинени от бактерии *Staphylococcus* такива като импетиго и инфектиран дерматит. Фузидова киселина за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави може да се приложи под лекарско наблюдение (вижте точка Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan);
- колхицин (използван за лечение на подагра) ако Вие имате проблеми с бъбреците и/или черния дроб (вижте точка Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan);
- елбасвир/гразопревир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- омбитасвир/паритапревир/ритонавир със или без дазабувир (използвани за лечение на хроничен Хепатит С [HCV]);
- нератиниб (използван за лечение на рак на гърдата);
- аванафил или варденафил (използван за лечение на еректилна дисфункция);
- силденафил (използван за лечение на белодробна артериална хипертония) (високо кръвно налягане в белодробната артерия). Силденафил използван за лечение на еректилна дисфункция може да бъде приеман под лекарско наблюдение (вижте точка Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan)
- билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Прочетете списъка с лекарства по-долу в “Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan ” за информация относно някои други лекарства, които изискват специално внимание.

Ако в момента взимате някои от тези лекарства, поискайте от Вашия лекар да направи необходимите промени или в лечението на другото(ите) Ви заболяване(ия) или в антиретровирусното Ви лечение.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan.

Важна информация

- Хората, лекуващи се с лопинавир/ритонавир може да развият инфекции или други заболявания, свързани с HIV заболяването и СПИН. Поради това, важно е Вие да останете под наблюдението на Вашия лекар, докато приемате лопинавир/ритонавир.
- **Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ**, въпреки че рискът се понижава от ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора..

Уведомете Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате/сте имали

- **Хемофилия** тип А и В, тъй като лопинавир/ритонавир може да увеличи риска от кръвене.
- **Диабет**, тъй като се съобщава за повишени стойности на кръвната захар при пациенти, приемащи лопинавир/ритонавир.

- Анамнеза за **чернодробни проблеми**, тъй като пациентите с чернодробно заболяване, включително хроничен хепатит В или С, са изложени на повишен риск от тежки и потенциално летални нежелани чернодробни реакции.

Говорете с Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете получите

- Гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане и тежка мускулна слабост в краката и ръцете, тъй като тези симптоми може да са признак на повишено количество на млечна киселина.
- Жажда, често уриниране, замъглено зрение или загуба на тегло, тъй като това може да са признаци на повишена захар в кръвта.
- Гадене, повръщане, коремна болка, тъй като значителното повишаване на триглицеридите (мазнините в кръвта) се счита за рисков фактор за развитие на панкреатит (възпаление на задстомашната жлеза), а изброените симптоми може да се дължат на това състояние.
- При някои пациенти с напреднала HIV инфекция и анамнеза за опортюнистични инфекции, белези и симптоми на възпаление от предишните инфекции може да се появят скоро след започване на анти-HIV лечението. Счита се, че тези симптоми се дължат на подобрението на имунния отговор на организма, даващ възможност на организма да се бори с инфекциите, които може да се представят с не съвсем изявиени симптоми. След като започнете да приемате лекарства за лечението на Вашата HIV инфекция, в допълнение към опортюнистичните инфекции, може да се появят и автоимунни нарушения (състояние, което възниква, когато имунната система атакува здравите тъкани на тялото). Автоимунните заболявания може да се проявят много месеци след началото на лечението. Ако забележите някакви симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща в ръцете и краката, която се придвижва към тялото, сърцебиене, тремор или хиперактивност моля уведомете незабавно Вашия лекар за прилагане на необходимото лечение.
- **Скованост в ставите, болки в ставите** (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията, тъй като някои пациентите, приемащи тези лекарства, може да развият заболяване на костите, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, приложението на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия (намалена активност на имунната система), по-високият индекс на телесна маса може да са някои от другите рискови фактори за развитие на това заболяване.
- **Болки в мускулите**, болезненост или слабост, особено при комбинация с тези лекарства. В редки случаи наблюдаваните мускулни нарушения са били сериозни.
- Симптоми като замаяване, прималяване, слабост или усещане за абнормено сърцебиене. лопинавир/ритонавир може да причини промени в сърдечния ритъм и в електрическата активност на сърцето. Тези промени може да бъдат отчетени на ЕКГ (електрокардиограма).

Други лекарства и Лопинавир/Ритонавир Mylan

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

- антибиотици (напр. рифабутин, рифампицин, кларитромицин);
- противотуморни лекарства (напр. абемациклиб, афатиниб, апалутамид, церитиниб, енкорафениб, ибрутиниб, венетоклакс, повечето от инхибиторите на тирозин киназа като дасатиниб и нилотиниб, също и винкристин и винбластин);
- антикоагуланти (напр. варфарин, ривароксабан, ворапаксар);
- антидепресанти (напр. тразодон, бупропион);
- антиепилептични лекарства (напр. карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ламотрижин и валпроат);
- противогъбични (напр. кетоконазол, итраконазол, вориконазол);

- лекарства срещу подагра (напр. колхицин). Вие не трябва да приемате Лопинавир/Ритонавир Mylan с колхицин, ако имате бъбречни и/или чернодробни проблеми (вижте също „**Лопинавир/Ритонавир Mylan**” по-горе);
- противотуберкулозни лекарства (бедаквилин, деламамид);
 - противовирусни лекарства използвани за лечение на хронична инфекция с вирусен хепатит С (HCV) при възрастни (напр. глекапревир/пибрентасвир и софосбувир/велпатасвир/воксилапревир);
 - лекарства за еректилна дисфункция (напр. силденафил и тадалафил);
 - фузидова киселина, използвана за лечение на дълготрайни инфекции на кости и стави (например остеомиелит);
 - лекарства за сърце, включващи:
 - дигоксин;
 - блокери на калциевите канали (напр. фелодипин, нифедипин, никардипин);
 - лекарства, използвани за регулиране на сърдечния ритъм (напр. бепридил, лидокаин за системно приложение, хинидин);
 - HIV CCR5-антагонисти (напр. маравирок);
 - HIV-1 интегразен инхибитор (напр. ралтегравир);
 - левотироксин (използван за лечение на проблеми с щитовидната жлеза);
 - лекарства, използвани за понижаване на холестерола в кръвта (напр. аторвастатин, ловастатин, розувастатин или симвастатин);
 - лекарства, използвани за лечение на астма и други свързани с белите дробове проблеми като хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) (например салметерол);
 - лекарства, използвани за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (напр. бозентан, риоцигуат, силденафил, тадалафил);
 - лекарства, повлияващи имунната система (напр. циклоспорин, сиролимус (рапамицин), такролимус);
 - лекарства, използвани за отказване от тютюнопушене (напр. бупропион);
 - болкоуспокояващи лекарства (напр. фентанил);
 - Морфиноподобни лекарства (напр. метадон);
 - ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (напр. ефавиренц, невирапин)
 - перорални контрацептиви или използване на контрацептивен пластир за предотвратяване на бременност (вижте точката по-долу озаглавена **“Контрацептиви”**);
 - протеазни инхибитори (напр. фозампренавир, индинавир, ритонавир, саквинавир, типранавир);
 - седативни лекарства (напр. мидазолам, прилаган чрез инжекция);
 - стероиди (напр. будезонид, дексаметазон, флутиказон пропионат, етинил естрадиол, триамцинолон).

Прочетете списъка с лекарства по-горе в “Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan с никое от следните лекарства” за информация относно лекарствата, които не трябва да приемате с лопинавир/ритонавир.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или Вашето дете приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Лекарства за еректилна дисфункция (аванафил, варденафил, силденафил и тадалафил)

- **Не вземайте лопинавир/ритонавир**, ако в момента приемате аванафил или варденафил.
- Не приемайте лопинавир/ритонавир със силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония (високо кръвно налягане в белодробната артерия) (вижте също точка **“Не приемайте Лопинавир/Ритонавир Mylan”** по-горе)
- Ако приемате едновременно силденафил или тадалафил с лопинавир/ритонавир, може да сте изложени на риск от нежелани реакции като понижено кръвно налягане, припадък, промени в зрението и ерекция, траеща повече от 4 часа. Ако ерекцията продължи повече от 4 часа, трябва **незабавно** да потърсите лекарска помощ, за да предотвратите необратими увреждания на Вашия полов член (пенис). Вашият лекар може да Ви обясни тези симптоми.

Контрацептиви

- Ако в момента използвате перорални контрацептиви или контрацептивни пластири за предотвратяване на бременност, трябва да използвате допълнителен или различен метод за контрацепция (напр. презерватив), тъй като лопинавир/ритонавир може да намали ефективността на пероралните контрацептиви или контрацептивните пластири.
- Лопинавир/ритонавир не намалява риска от предаване на HIV на други хора. Вие трябва да вземете подходящи предпазни мерки (напр. използване на презервативи), за да предотвратите предаването на болестта при сексуален контакт.

Бременност и кърмене

- Ако планирате да имате дете, ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна, или кърмите, **незабавно** уведомете Вашия лекар.
- Кърмещите жени, не трябва да вземат лопинавир/ритонавир, освен ако не е изрично назначено от лекар.
- Препоръчва се на инфектираните с HIV жени да не кърмят, тъй като има възможност от инфектиране на бебето с HIV чрез млякото.

Шофиране и работа с машини

Лопинавир/ритонавир не е специално проучвана за възможните ѝ ефекти върху способността за шофиране или работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако получите нежелани реакции (напр. гадене), които повлияват способността Ви да извършвате тези дейности безопасно. Вместо това, свържете се с Вашия лекар.

Лопинавир/Ритонавир Mylan съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Лопинавир/Ритонавир Mylan

Важно е таблетките Лопинавир/Ритонавир Mylan да се поглъщат цели и да не се дъвчат, чупят или разтрошават. Пациентите, които имат затруднения при гълтането на таблетките, трябва да проверят за наличието на по-подходящи форми.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни как трябва да приемате лекарството, попитайте Вашият лекар или фармацевт.

Колко Лопинавир/Ритонавир Mylan трябва да се приема и кога

Приложение при възрастни

- Препоръчителната доза за възрастни е 400 mg/100 mg два пъти дневно, т.е на всеки 12 часа, в комбинация с други анти-HIV лекарства. Възрастните пациенти, които преди това не са приемали други антивирусни лекарства може да приемат лопинавир/ритонавир и веднъж дневно като доза от 800/200 mg. Вашият лекар ще Ви посъветва колко таблетки трябва да вземате. Възрастните пациенти, които преди това са приемали други антивирусни лекарства може да приемат лопинавир/ритонавир веднъж дневно като доза от 800/200 mg, ако техният лекар прецени, че това е подходящо.
- Лопинавир/ритонавир не трябва да се приема веднъж дневно с ефавиренц, невирапин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.
- Лопинавир/ритонавир таблетки може да се вземат със или без храна.

Приложение при деца на възраст 2 и повече години

- За деца, Вашият лекар ще определи подходящата доза (броя таблетки), въз основа на височината и теглото на детето.
- Лопинавир/ритонавир таблетки може да се приемат със или без храна.

Лопинавир/ритонавир също се предлага и като 200 mg/50 mg филмирани таблетки. Други форми на това лекарство може да бъдат по-подходящи за деца; попитайте Вашия лекар или фармацевт

Ако Вие или Вашето дете сте приели повече от необходимата доза Лопинавир/Ритонавир Mylan

- Ако установите, че сте приели повече лопинавир/ритонавир от предписаното, свържете се веднага с Вашия лекар.
- Ако не можете да се свържете с Вашия лекар, отидете в болницата.

Ако Вие или Вашето дете сте пропуснали да приемете Лопинавир/Ритонавир Mylan

Ако приемате лопинавир/ритонавир два пъти дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 6 часа от обичайното време за прием, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 6 часа след нормалното време за прием не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако приемате лопинавир/ритонавир веднъж дневно

- Ако забележите, че сте пропуснали доза в рамките на 12 часа от нормалното време за прием, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след което продължете с редовната си доза в нормалното време предписано Ви от Вашия лекар.
- Ако забележите, че сте пропуснали доза 12 часа след нормалното време за прием не вземайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако Вие или Вашето дете сте спрели приема на Лопинавир/Ритонавир Mylan

- Не прекратявайте приема на лопинавир/ритонавир или не променяйте дневната си доза без първо да се консултирате с Вашия лекар.
- Лопинавир/ритонавир трябва да се взема всеки ден за да подпомага контрола на инфекцията с HIV, без значение колко по-добре се чувствате.
- Приемането на лопинавир/ритонавир, както се препоръчва, има за цел да осигури най-добрата възможност за забавяне на развитието на резистентност към продукта.
- Ако някоя нежелана реакция Ви пречи да приемате лопинавир/ритонавир така, както е предписано веднага кажете на Вашия лекар.
- Винаги имайте под ръка достатъчно лопинавир/ритонавир за да не се налага да я прекъсвате. Когато пътувате или се налага да останете в болница уверете се че имате достатъчно лопинавир/ритонавир до момента в който ще имате възможност да си набавите ново количество.
- Продължавайте да вземате това лекарство докато Вашия лекар не Ви препоръча друго.

Ако имате някакви допълнителни въпроси как да приемате това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да се окаже трудно да се разграничат нежеланите реакции, предизвикани от лопинавир/ритонавир и тези, които са причинени от други лекарства, приемани по същото време или от усложненията на HIV инфекцията.

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на стойностите на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Изброените по-долу нежелани реакции са съобщавани от пациенти, приемали това лекарство. Трябва да информирате Вашия лекар незабавно при поява на тези или каквито други симптоми. Ако състоянието не се подобри или се влоши, потърсете лекарска помощ.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария;
- гадене;
- инфекция на горните дихателни пътища.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- възпаление на панкреаса;
- повръщане, уголемен корем; болки в долната и горната част на стомашната област; газове, лошо храносмилане, понижен апетит, рефлукс от стомаха до хранопровода, който може да причини болка;
 - **Уведомете Вашия лекар**, ако получите гадене, повръщане или болка в корема, тъй като те може да са признаци на панкреатит (възпаление на панкреаса).
- подуване или възпаление на стомаха, тънките черва и дебелото черво.
- повишени стойности на холестерол, повишени стойности на триглицериди (под формата на мазнини) в кръвта, високо кръвно налягане;
- намалена способност на организма да усвоява захарта, включително захарен диабет, загуба на тегло;
- нисък брой на червените кръвни клетки, нисък брой на белите кръвни клетки, които се борят с инфекциите;
- обрив, екзема, натрупване на люспи от мазна кожа;
- замаяване, безпокойство, проблеми със заспиването;
- усещане за умора, загуба на сила и енергия, главоболие включително мигрена;
- хемороиди;
- възпаление на черния дроб, включително повишени стойности на чернодробните ензими;
- алергични реакции, включително уртикария и възпаление в устата;
- инфекция на долните дихателни пътища;
- уголемяване на лимфните възли;
- импотентност, необичайно тежко или продължително менструално течение или преустановяване на менструацията;
- мускулни нарушения като слабост и спазми, болка в ставите, мускулите и гърба;
- Увреждания на нервите на периферната нервна система;
- нощно изпотяване, сърбеж, появява на подутина по кожата, инфекция на кожата, възпаление на порите на кожата или косъмчетата, събиране на течност в клетките или тъканите.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- ярки сънища;
- загуба или промяна на вкуса;
- косопад;
- отклонения в електрокардиограма (ЕКГ), наречен атриовентикularan блок;
- плака, отлагаща се в артериите, която може да доведе до коронарен инцидент и удар;
- възпаление на кръвоносните съдове и капиляри;
- възпаление на жлъчката;
- неконтролируемо треперене на тялото;
- запек;
- възпаление на дълбоките вени свързано с образуването на съсиреци;
- сухота в устата;
- невъзможност да се контролират червата;
- възпаление на първия дял на тънките черва, непосредствено след стомаха, рана или язва в храносмилателния тракт, кръвене от червата тракт или ректума;
- червени кръвни клетки в урината;
- пожълтяване на кожата или бялата част на очите (жълтеница);
- отлагане на мазнини в черния дроб, уголемяване на черния дроб;
- липса на функциониране на тестисите;
- внезапна, бърза, силно изразена поява на симптоми, свързани с неактивни инфекции във вашия организъм (имунно реактивиране);
- повишен апетит;
- необичайно високи стойности на билирубин (пигмент получаващ се при разрушаването на червените кръвни клетки) в кръвта;
- понижено сексуално желание;
- възпаление на бъбреците;
- костна смърт, причинена от слабото кръвоснабдяване на съответната област;
- рани в устата или язви, възпаление на стомаха и червата;
- бъбречна недостатъчност;
- разрушаване на мускулните влакна, в резултат на което се освобождава съдържащият се в мускулните влакна миоглобин в кръвния поток
- шум в едно или в двете уши, наподобяващ жужене, звънене или свистене;
- ремор;
- арушения в затварянето на една от клапите (дясна атриовентикларна клапа)
- вертиго (усещане за световъртеж);
- проблеми с очите, нарушено зрение;
- увеличаване на теглото.

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- тежки или животозастрашаващи кожни обриви и мехури (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе).

Ако някоя от нежеланите реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Лопинавир/Ритонавир Mylan

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до“: Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

За пластмасовите опаковки за таблетки: След първото отваряне да се използват в рамките на 120 дни.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Лопинавир/Ритонавир Mylan

- Активните вещества са лопинавир и ритонавир
- Другите съставки са сорбитанов лаурат, силициев диоксид, колоиден безводен, коповидон, натриев лаурил сулфат, хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол, хидроксипропилцелулоза, талк, полисорбат 80.

Как изглежда Лопинавир/Ритонавир Mylan и какво съдържа опаковката

Лопинавир/Ритонавир Mylan 100 mg/25 mg филмирани таблетки са бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение “MLR4“ от едната страна на таблетката и гладка от другата страна.

Налични са в блистери, групови опаковки, от 60 или 60 x 1 (2 картонени кутии по 30 или 30 x 1) или 360 (12 картонени кутии по 30) филмирани таблетки и в пластмасови бутилки (съдържащи сушител, който **не** трябва да се поглъща) от 60 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Франция

Производител

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Унгария

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Ирландия

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva
BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg
Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Mylan Healthcare CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark
Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland
Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland
Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filial
Tel: +372 6363 052

Norge
Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España
Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska
Mylan Helathcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France
Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska
Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România
BGP Products SRL
Tel: + 4021 332 49 91

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija
Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland
Icepharma hf

Slovenská republika
Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Suomi/Finland

Mylan Finland OY

Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7723

Sverige

Mylan AB

Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd

Tel: +44 1707 853000

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.