

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 100 mg spolu s ritonavirum 25 mg pro optimální farmakokinetiku.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg spolu s ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety

Oválná, bikonvexní, bílá potahovaná tableta se zkoseným okrajem o rozměrech přibližně 15,0 mm x 8,0 mm. Na jedné straně je vyraženo „MLR4“ a na druhé straně je tableta hladká.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety

Oválná, bikonvexní, bílá potahovaná tableta se zkoseným okrajem o rozměrech přibližně 18,8 mm x 10,0 mm. Na jedné straně je vyraženo „MLR3“ a na druhé straně je tableta hladká.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Lopinavir/ritonavir je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými přípravky pro léčbu infekcí vyvolaných virem lidské imunodeficiency (HIV-1) dětí starších 2 let, dospívajících a dospělých.

U pacientů, kteří už byli léčeni inhibitorem proteázy, má volba lopinaviru/ritonaviru vycházet z testování individuální virové rezistence a z informací o předchozí terapii v pacientově anamnéze. (viz body 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Lopinavir/ritonavir má být předepisován pouze lékaři se zkušeností s léčbou HIV infekce.

Tablety lopinaviru/ritonaviru musí být polykány vcelku, bez kousání, pülání nebo drcení.

#### Dávkování

##### *Dospělí a dospívající*

Standardní doporučená dávka tablet lopinaviru/ritonaviru je 400/100 mg (dvě tablety 200/50 mg) dvakrát denně užívané spolu s jídlem nebo bez jídla. U dospělých pacientů lze v případě, kdy se podávání jednou denně jeví jako nutné k zajištění dodržování léčby pacientem, je možné užívat tablety lopinaviru/ritonaviru v jedné denní dávce 800/200 mg (čtyři tablety 200/50) spolu s jídlem nebo nalačno. Užívání přípravku v jedné denní dávce má být vyhrazeno pro ty dospělé pacienty, u kterých

bylo zjištěno pouze pár mutací spojených s užíváním inhibitoru proteázy (PI) (tj. s méně než třemi mutacemi způsobujícími rezistenci k inhibitorům proteázy, dle výsledků klinické studie, viz bod 5.1 pro celkový popis populace), přičemž je nutno vzít v úvahu riziko nižší schopnosti udržet virologickou supresi (viz bod 5.1) a vyšší riziko průjmů (viz bod 4.8) ve srovnání s doporučeným standardním podáváním dvou denních dávek.

#### *Děti (ve věku 2 let a starší)*

Dávka tablet lopinaviru/ritonaviru, která je určena pro dospělé (400/100 mg dvakrát denně), může být použita u dětí s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší nebo s velikostí tělesného povrchu (BSA)\* větší než 1,4 m<sup>2</sup>. Pro užití u dětí s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nebo velikostí tělesného povrchu v rozmezí 0,5 až 1,4 m<sup>2</sup>, které jsou schopny polykat tablety, odkazujeme na instrukce o dávkování v níže uvedených tabulkách. Na základě aktuálně dostupných údajů, které jsou k dispozici, nemá být lopinavir/ritonavir podáván v režimu jednou denně u pediatrických pacientů (viz bod 5.1).

Dříve jsou tablety lopinaviru/ritonaviru 100/25 mg předepsány, je třeba u kojenců a malých dětí posoudit, zda jsou schopni polykat neporušené tablety. V případě kojenců a malých dětí, které nejsou schopny tabletu spolknout, je třeba ověřit, zda nejsou k dispozici vhodnější přípravky obsahující lopinavir/ritonavir.

Následující tabulka obsahuje instrukce pro dávkování tablet lopinaviru/ritonaviru 100/25 mg v závislosti na tělesné hmotnosti a tělesném povrchu.

<b>Instrukce pro dávkování u pediatrické populace bez současného podávání efavirenzu nebo nevirapinu*</b>		
Tělesná hmotnost (kg)	Tělesný povrch (m <sup>2</sup> )	Doporučený počet tablet 100/25 mg v dávkování dvakrát denně
15 – 25	≥ 0,5 až < 0,9	2 tablety (200/50 mg)
> 25 – 35	≥ 0,9 až < 1,4	3 tablety (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablety (400/100 mg)

\* doporučení pro dávkování na základě tělesné hmotnosti je založeno na omezených údajích

Pokud je to pro pacienta přijatelnější, mohou být k dosažení doporučené dávky tablety lopinaviru/ritonaviru 200/50 mg užívány samostatně nebo v kombinaci s tabletami lopinaviru/ritonaviru 100/25 mg.

\* Tělesný povrch lze vypočítat podle následující rovnice:

$$\text{Tělesný povrch (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{výška (cm)} \times \text{tělesná hmotnost (kg)})/3600}$$

#### *Děti mladší 2 let*

Bezpečnost a účinnost lopinaviru/ritonaviru u dětí ve věku do 2 let nebyla ještě stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### *Současné užívání s jinými léčivými přípravky: efavirenz nebo nevirapin*

Následující tabulka obsahuje instrukce pro dávkování tablet lopinaviru/ritonaviru v závislosti na tělesném povrchu, jsou-li užívány v kombinaci s efavirenzem nebo nevirapinem.

<b>Instrukce pro dávkování u pediatrické populace současně léčených efavirenzem nebo nevirapinem</b>	
Tělesný povrch (m <sup>2</sup> )	Doporučená dávka lopinaviru/ritonaviru (mg) v dávkování dvakrát denně Pro dosažení vhodné dávky jsou tablety lopinaviru/ritonaviru k dispozici ve dvou různých silách: 100/25 mg a 200/50 mg.*
≥ 0,5 až < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 až < 1,2	300/75 mg

$\geq 1,2$ až $< 1,4$	400/100 mg
$\geq 1,4$	500/125 mg

\* Tablety nekousejte, nedělte ani nedrťte.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s infekcí HIV, kteří mají lehkou až středně těžkou poruchu funkce jater, byl pozorován vzestup expozice lopinaviru přibližně o 30 %. Nepředpokládá se však, že by měl klinický význam (viz bod 5.2). Nejsou k dispozici údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater. Těmto pacientům se nesmí lopinavir/ritonavir podávat (viz bod 4.3).

#### *Porucha funkce ledvin*

Vzhledem k tomu, že renální clearance lopinaviru a ritonaviru je zanedbatelná, nelze u pacientů s poruchou funkce ledvin očekávat zvýšení plazmatických koncentrací. Jelikož jsou lopinavir a ritonavir ve vysoké míře vázány na proteiny, není pravděpodobné, že by mohly být ve větší míře odstraněny hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

#### *Těhotenství a poporodní období*

- Úprava dávkování lopinaviru/ritonaviru během těhotenství a v poporodním období není vyžadována.
- Podávání lopinaviru/ritonaviru jednou denně není u těhotných žen doporučeno vzhledem k nedostatku farmakokinetických a klinických údajů.

#### Způsob podání

Tablety lopinaviru/ritonaviru se podávají perorálně a musí být polykány vcelku, bez kousání, dělení nebo drcení. Tablety lopinaviru/ritonaviru lze užívat s jídlem či bez něj.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.  
Těžká jaterní insuficience.

Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan tablety obsahuje lopinavir a ritonavir, což jsou inhibitory izoformy CYP3A cytochromu P450. Lopinavir/ritonavir se nesmí podávat společně s léčivými přípravky, jejichž clearance je vysoce závislá na CYP3A a jejichž vysoké plazmatické koncentrace mají souvislost se vznikem závažných a/nebo život ohrožujících příhod. Jedná se o tyto léčivé přípravky:

Skupina léčivých přípravků	Léčivý přípravek ve skupině	Zdůvodnění
<b>Zvýšení hladin současně užívaného léčivého přípravku</b>		
Antagonisté alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptorů	Alfuzosin	Zvýšení koncentrací alfuzosinu může vést k závažné hypotenzi. Současné podávání spolu s alfuzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).
Antianginózní přípravky	Ranolazin	Zvýšení plazmatických koncentrací ranolazinu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).

Skupina léčivých přípravků	Léčivý přípravek ve skupině	Zdůvodnění
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Zvýšení plazmatických koncentrací amiodaronu a dronedaronu. Z tohoto důvodu je zvýšeno riziko arytmií či jiných závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5).
Antibiotika	Kyselina fusidová	Zvýšení plazmatických koncentrací kyseliny fusidové. Současné podávání s kyselinou fusidovou je kontraindikováno v indikaci dermatologických infekcí (viz bod 4.5).
Cytostatika	Venetoclax	Zvýšení plazmatických koncentrací venetoklaxu. Zvýšení rizika syndromu nádorového rozpadu na začátku léčby a během úvodní titrační fáze (viz bod 4.5).
Antiuratika	Kolchicin	Zvýšení plazmatických koncentrací kolchicinu. Možné riziko vzniku vážných a/nebo život ohrožujících účinků u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz body 4.4 a 4.5)
Antihistaminika	Astemizol, terfenadin	Zvýšení plazmatických koncentrací astemizolu a terfenadinu. Z tohoto důvodu stoupá riziko závažných arytmií u těchto přípravků (viz bod 4.5).
Antipsychotika/neuroleptika	Lurasidon	Zvýšení plazmatických koncentrací lurasidonu, což může zvýšit možné riziko závažných a/nebo život ohrožujících reakcí (viz bod 4.5).
	Pimozid	Zvýšení plazmatických koncentrací pimozidu. Z tohoto důvodu stoupá riziko závažných hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků tohoto přípravku (viz bod 4.5).
	Kvetiapin	Zvýšené plazmatické koncentrace kvetiapinu, které mohou vést ke kómatu. Současné užití s kvetiapinem je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Skupina léčivých přípravků	Léčivý přípravek ve skupině	Zdůvodnění
Námelové alkaloidy	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylelrgometrin	Zvýšení plazmatických koncentrací námelových alkaloidů vedoucí k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie (viz bod 4.5).
Prokinetika	Cisaprid	Zvýšení plazmatických koncentrací cisapridu. Z tohoto důvodu se zvyšuje riziko závažných arytmií u tohoto přípravku (viz bod 4.5).
Přímo působící antivirotika proti hepatitidě C	Elbasvir/grazoprevir	Zvýšené riziko zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) (viz bod 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj	Zvýšení plazmatických koncentrací paritapreviru, které zvyšují riziko zvýšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) (viz bod 4.5).
Inhibitory HMG Co-A reduktázy	Lovastatin, simvastatin	Zvýšení plazmatických koncentrací lovastatinu a simvastatinu, z tohoto důvodu je zvýšeno riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).
Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)	Avanafil	Zvýšené plazmatické koncentrace avanafilu (viz body 4.4 a 4.5).
	Sildenafil	Užití sildenafilu je kontraindikováno pouze v případě, že je užit k léčbě arteriální plicní hypertenze. Dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací sildenafilu. Z tohoto důvodu stoupá riziko možných nežádoucích účinků spojených s podáním sildenafilu (které zahrnují hypotenzi a synkopy). Pro informace o současném podávání se sildenafilem u pacientů s erektilní dysfunkcí viz body 4.4 a 4.5.
	Vardenafil	Zvýšení plazmatických koncentrací vardenafilu (viz body 4.4 a 4.5).

Skupina léčivých přípravků	Léčivý přípravek ve skupině	Zdůvodnění
Sedativa/hypnotika	Perorálně podaný midazolam, triazolam	Zvýšení plazmatických koncentrací perorálně podaného midazolamu a triazolamu. Z tohoto důvodu vzrůstá riziko extrémní sedace a útlumu dýchání, spojené s těmito přípravky. Pro upozornění, týkající se parenterálně podaného midazolamu viz bod 4.5.
<b>Léčivé přípravky snižující hladiny lopinaviru/ritonaviru</b>		
Rostlinné přípravky	Třezalka tečkovaná	U rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou ( <i>hypericum perforatum</i> ) existuje riziko snížení plazmatických koncentrací lopinaviru a ritonaviru, a tím i snížení jejich klinického účinku (viz bod 4.5).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

*Pacienti se současně probíhajícím jiným onemocněním*

##### Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost lopinaviru/ritonaviru u pacientů se signifikantními primárními onemocněními jater nebyla stanovena. Lopinavir/ritonavir je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3). Pacienti s chronickou hepatitidou B a C, kteří jsou léčeni kombinovanou antiretrovirovou léčbou, mají zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě souběžně probíhající antivirové léčby pro hepatitidu B nebo C odkazujeme na příslušné informace o přípravku týkající se daných léčivých přípravků.

Pacienti s preexistující poruchou funkce jater, jako je chronická aktivní hepatitida, mají při kombinované antiretrovirové terapii zvýšenou frekvenci poruch funkce jater a musí být proto sledováni podle standardní praxe. Pokud se u těchto pacientů objeví zhoršení onemocnění jater, musí se zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

U jedinců infikovaných pouze virem HIV-1 a u jedinců léčených z důvodu postexpoziční profylaxe se do 7 dní po zahájení léčby lopinavirem/ritonavirem v kombinaci s jinými antiretrovirovými objevily zvýšené hladiny aminotransferáz s nebo bez výše hladin bilirubinu. V některých případech byla porucha funkce jater vážná.

Je třeba zajistit odpovídající laboratorní vyšetření před zahájením léčby lopinavirem/ritonavirem a v průběhu celé léčby pacienty pečlivě monitorovat.

##### Porucha funkce ledvin

Protože renální clearance lopinaviru a ritonaviru je zanedbatelná, nelze očekávat zvýšené plazmatické koncentrace u pacientů s poruchou funkce ledvin. Protože lopinavir a ritonavir se vysoce vážou na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by byly tyto látky účinně odstraňovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

##### Hemofilie

U pacientů s hemofilií A a B léčených inhibitory proteázy byly popsány případy zvýšeného krvácení včetně spontánních kožních hematomů a hemartróz. Některým pacientům byla podána další dávka

faktoru VIII. U více než poloviny hlášených případů se pokračovalo v léčbě inhibitory proteázy, případně se léčba opět zahájila, pokud byla přerušena. Uvádí se kauzální vztah, i když mechanismus účinku není objasněn. Pacienti s hemofilii si proto mají být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

### Pankreatitida

U pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem, včetně nemocných, u nichž došlo k vývoji hypertriacylglycerolemií, byly hlášeny případy pankreatitidy. Většina těchto pacientů měla v anamnéze pankreatitidu a/nebo současně užívali léčivé přípravky, které mají souvislost s pankreatitidou. Výrazné zvýšení triacylglycerolů je rizikový faktor rozvoje pankreatitidy. Pacienti v pokročilé fázi onemocnění HIV mohou mít riziko zvýšených hladin triacylglycerolů a pankreatitidy.

Na pankreatitidu je nutno pomýšlet, pokud klinické příznaky (nauzea, zvracení, bolesti břicha) nebo laboratorní nálezy (jako je zvýšená hladina lipázy nebo amylázy v séru) budí na toto onemocnění podezření. Pacienty s uvedenými příznaky je zapotřebí vyšetřit a v případě stanovení diagnózy pankreatitidy léčbu lopinavirem/ritonavirem přerušit (viz bod 4.8).

### Imunorestituční zánětlivý syndrom

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (*combination antiretroviral therapy, CART*) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonii způsobenou *Pneumocystis jiroveci*. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba.

V souvislosti s imunitní rekonstitucí byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova choroba); doba do jejich výskytu je však více variabilní, tyto poruchy se mohou objevit v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby.

### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti (BMI)), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Prodloužení PR intervalu

Bylo prokázáno, že lopinavir/ritonavir způsobuje u některých zdravých dospělých subjektů mírné asymptomatické prodloužení PR intervalu. U pacientů s přítomným strukturálním onemocněním srdce a preexistujícími abnormalitami převodního systému nebo u pacientů, užívajících léky, o nichž se ví, že způsobují prodloužení PR intervalu (jako je verapamil nebo atazanavir), byly při užívání kombinace lopinavir/ritonavir hlášeny vzácné případy atroventrikulární blokády 2. nebo 3. stupně. U těchto pacientů musí být lopinavir/ritonavir užíván s opatrností (viz bod 5.1).

### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

### Lékové interakce

Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan tablety obsahuje lopinavir a ritonavir, což jsou inhibitory izoformy CYP3A cytochromu P450. Lopinavir/ritonavir pravděpodobně zvyšuje plazmatické koncentrace léčivých přípravků, které jsou primárně metabolizovány CYP3A. Toto zvýšení plazmatické koncentrace současně podávaných přípravků může zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutické a nežádoucí účinky (viz body 4.3 a 4.5).



Silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteáz, mohou zvýšit expozici bedachilinu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků spojených s bedachilinem. Je proto třeba se kombinací bedachilinu s lopinavirem/ritonavirem vyhnout. Nicméně v případě, že přínos léčby převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s lopinavirem/ritonavirem opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.5 a viz SPC bedachilinu).

Současné užívání delamanidu se silným inhibitorem CYP3A (jako lopinavir/ritonavir) může zvýšit expozici k metabolitu delamanidu, což bylo spojováno s prodloužením QTc intervalu. Proto v případě, že je společně podávání delamanidu s lopinavirem/ritonavirem považováno za nutné, je doporučeno během celého léčebného období velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.5 a viz SPC pro delamanid).

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A4, jako je ritonavir, byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater je současné podání kolchicinu kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.5).

Kombinace lopinaviru/ritonaviru s:

- tadalafil, pokud je indikován k léčbě arteriální plicní hypertenze, se nedoporučuje (viz bod 4.5);
- riocigvát, se nedoporučuje (viz bod 4.5);
- vorapaxarem se nedoporučuje (viz bod 4.5);
- kyselinou fusidovou osteoartikulárních infekcí se nedoporučuje (viz bod 4.5);
- salmeterolem se nedoporučuje (viz bod 4.5);
- rivaroxabanem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Kombinace lopinaviru/ritonaviru s atorvastatinem se nedoporučuje. Pokud je podání atorvastatinu považováno za zcela nezbytné, je vhodné podat nejnižší možnou dávku atorvastatinu a pečlivě sledovat bezpečnost přípravku. Pokud se lopinavir/ritonavir užívá současně s rosuvastatinem, je nutná rovněž opatrnost a zvážení snížení dávek. Pokud je indikována léčba inhibitorem HMG-CoA reduktázy, doporučuje se pravastatin nebo fluvastatin (viz bod 4.5).

#### *Inhibitory PDE5*

Obzvláštní pozornosti je zapotřebí, pokud je sildenafil nebo tadalafil předepsán k léčbě erektilní dysfunkce u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir. Při souběžném podávání lopinaviru/ritonaviru těmito léčivými přípravky lze očekávat podstatný vzestup jejich koncentrací, což může být spojeno s rozvojem nežádoucích účinků, jako je hypotenze, synkopa, zrakové změny a prolongovaná erekce (viz bod 4.5). Souběžné podávání avanafilu nebo vardenafilu s lopinavirem/ritonavirem je kontraindikováno (viz bod 4.3). Souběžné podávání sildenafilu, předepsaného k léčbě plicní arteriální hypertenze, spolu s lopinavirem/ritonavirem je kontraindikováno (viz body 4.3).

Mimořádnou pozornost je třeba věnovat při léčbě lopinavirem/ritonavirem a léčivými přípravky, o nichž je známo, že indukují prodloužení intervalu QT, jako jsou: chlorfenamin, chinidin, erythromycin, klarithromycin. Současné užívání těchto léků s lopinavirem/ritonavirem může vést ke zvýšení jejich koncentrací a v důsledku toho k následnému zvýšení kardiálních nežádoucích účinků. V preklinických studiích byly hlášeny kardiální nežádoucí účinky při podávání lopinaviru/ritonaviru. Proto nemohou být v současné době potenciální kardiální nežádoucí účinky lopinaviru/ritonaviru vyloučeny (viz body 4.8 a 5.3).

Současné podávání lopinaviru/ritonaviru spolu s rifampicinem se nedoporučuje. V kombinaci s lopinavirem/ritonavirem způsobuje rifampicin velký pokles koncentrací lopinaviru, což může vést k významnému poklesu terapeutického účinku lopinaviru. Adekvátní expozice ritonavirem/lopinavirem může být dosaženo při užití vyšších dávek lopinaviru/ritonaviru, což je ovšem spojeno s vyšším rizikem hepatální a gastrointestinální toxicity. Z tohoto důvodu je třeba se současnému podávání vyhnout, pokud to není zcela jednoznačně nutné (viz bod 4.5).

Souběžné podávání lopinaviru/ritonaviru a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány izoenzymem CYP3A4, jako jsou budesonid a triamcinolon, se nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

#### Jiné

Lopinavir/ritonavir neléčí HIV infekci nebo AIDS. Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními. U osob užívajících lopinavir/ritonavir může dojít ke vzniku infekcí nebo dalších onemocnění souvisejících s HIV onemocněním nebo AIDS.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje lopinavir a ritonavir, které *in vitro* inhibují izoformu CYP3A cytochromu P450. Současné podávání lopinaviru/ritonaviru a léků, které jsou metabolizovány hlavně cestou CYP3A, může vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím těchto léků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich terapeutické a nežádoucí účinky. Lopinavir/ritonavir neinhibuje cytochrom CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 nebo CYP1A2 v klinicky významných koncentracích (viz bod 4.3).

Bylo prokázáno, že lopinavir/ritonavir *in vivo* indukuje svůj vlastní metabolismus a zvyšuje biotransformaci některých léků metabolizovaných enzymy cytochromu P450 (včetně CYP2C9 a CYP2C19) a glukuronidací. To může vést ke snížení plazmatických koncentrací a potenciálnímu poklesu účinnosti současně podávaných léčivých přípravků.

Léčivé přípravky, které jsou kontraindikovány speciálně vzhledem k očekávané závažnosti interakce a kvůli možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků, jsou uvedeny v bodě 4.3.

Veškeré interakční studie byly, není-li uvedeno jinak, provedeny s tobolkami přípravku lopinavir/ritonavir, u kterých dochází k přibližně o 20 % nižší expozici lopinaviru než je tomu u tablet 200 mg/50 mg.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy, které poukazovaly na možnou interakci mezi léčivými přípravky, které obsahují ritonavir, a levothyroxinem. U pacientů léčených levothyroxinem je třeba monitorovat hladinu tyreoidálního stimulačního hormonu (TSH) alespoň v průběhu prvního měsíce po zahájení a/nebo ukončení léčby ritonavirem.

Znamé a teoreticky možné interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou vypsány v tabulce níže.

#### *Tabulka interakcí*

Interakce mezi lopinavirem/ritonavirema souběžně podávanými léčivými přípravky jsou vypsány v tabulce níže (zvýšení je označeno symbolem „↑“, snížení jako „↓“, beze změn jako „↔“, jednou denně „QD“, dvakrát denně „BID“ a třikrát denně jako „TID“).

Není-li uvedeno jinak, níže uvedené studie byly prováděny s doporučenou dávkou lopinaviru/ritonaviru (tedy 400/100 mg dvakrát denně).

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
<b>Antiretrovirová léčiva</b>		
<i>Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTIs)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Není nutná úprava dávky.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: koncentrace mohou být sníženy v důsledku zvýšení glukuronizace lopinavirem/ritonavirem.	Klinický význam snížených koncentrací abakaviru a zidovudinu není znám.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Není nutná úprava dávky. Vyšší koncentrace tenofoviru mohou potencovat nežádoucí účinky spojené s podáváním tenofoviru, včetně renálních poruch.
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Dávkování tablet Lopinaviru/Ritonaviru Mylan má být zvýšeno na 500/125 mg dvakrát denně, je-li podáván současně s efavirenzem. Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmí být podáván jednou denně při kombinaci s efavirenzem.
Efavirenz, 600 mg QD  (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (vztaheno na dávky 400/100 mg BID užívané samostatně)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Dávkování tablet Lopinaviru/Ritonaviru Mylan má být zvýšeno na 500/125 mg dvakrát denně, je-li podáván současně s nevirapinem. Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmí být podáván jednou denně při kombinaci s nevirapinem.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablety 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Není nutná úprava dávkování.

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir tobolky 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inhibice enzymů CYP3A)	Současné užití Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s rilpivirinem způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací rilpivirinu, nicméně úprava dávkování není nutná.
<i>Antagonisté HIV CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem	Dávkování maraviroku má být sníženo na 150 mg dvakrát denně, pokud je užíván spolu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan v dávce 400/100 mg dvakrát denně.
<i>Inhibitory integrázy</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Úprava dávkování není nutná.
<i>Souběžné užívání s jinými inhibitory HIV proteázy (PI)</i> Podle současných doporučených léčebných postupů se duální terapie proteázovými inhibitory obecně nedoporučuje.		

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
<p>Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p> <p>nebo</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: Koncentrace amprenaviru jsou signifikantně sníženy.</p>	<p>Souběžné podávání zvýšených dávek fosamprenaviru (1400 mg BID) spolu s lopinavirem/ritonavirem (533/133 mg BID) pacientům, kteří již byli dříve proteázovými inhibitory léčení, vedlo při tomto kombinovaném režimu, ve srovnání se standardními dávkami fosamprenaviru/ritonaviru, k vyšší incidenci gastrointestinálních nežádoucích účinků a ke zvýšení hladin triacylglycerolů, aniž by zároveň byla zvýšena virologická účinnost. Souběžné užívání těchto léčivých přípravků se nedoporučuje.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmí být podáván jednou denně při kombinaci s amprenavirem.</p>
Indinavir, 600 mg BID	<p>Indinavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 3,5krát C<sub>max</sub>: ↓ (vztaženo k dávce indinaviru 800 mg TID užívané samostatně) Lopinavir: ↔ (vztaženo k historickému srovnání)</p>	Vhodné dávky pro tuto kombinaci, s ohledem na bezpečnost a účinnost, nebyly stanoveny.
Sachinavir 1000 mg BID	Sachinavir: ↔	Není nutná úprava dávky.
Tipranavir/ritonavir (500 mg/100 mg BID)	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C<sub>min</sub>: ↓ 70% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	Souběžné užívání těchto léčivých přípravků se nedoporučuje.
<i>Antacida</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	<p>Omeprazol: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Není nutná úprava dávky.
Ranitidin (150 mg jednorázová dávka)	Ranitidin: ↔	Není nutná úprava dávky.

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
<i>Antagonisté alfa<sub>1</sub> adrenoreceptorů</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Předpokládá se nárůst koncentrací alfuzosinu z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a alfuzosinu je kontraindikováno (viz bod 4.3), jelikož může dojít ke zvýšení toxicity navozené alfuzosinem, včetně hypotenze.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Zvýšené riziko nežádoucích účinků (útlum dýchání, sedace) z důvodu zvýšení plazmatických koncentrací v důsledku inhibice CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem).	Pokud je fentanyl podáván současně s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan, doporučuje se pečlivě sledovat nežádoucí účinky (zvláště útlum dýchání a též sedaci).
<i>Antianginózní přípravky</i>		
Ranolazin	Předpokládá se nárůst koncentrací ranolazinu z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s ranolazinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Možnost zvýšení koncentrací v důsledku inhibice CYP3A4 přípravkem lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s amiodaronem nebo dronedaronem je kontraindikováno (viz bod 4.3), jelikož může dojít ke zvýšení rizika arytmií nebo jiných závažných nežádoucích účinků.

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Digoxin	Digoxin: Plazmatické koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice P-glykoproteinu lopinavirem/ritonavirem. Zvýšené hladiny digoxinu mohou časem klesat s tím, jak se vyvíjí indukce P-gp.	V případě souběžného podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a digoxinu je zapotřebí opatrnosti a, je-li to možné, je vhodné monitorovat terapeutické hladiny digoxinu. Zvláštní opatrnosti je zapotřebí při předepisování Lopinaviru/Ritonaviru Mylan pacientům užívajícím digoxin, neboť zde lze díky akutnímu inhibičnímu efektu ritonaviru na Pgp očekávat signifikantní vzestup hladin digoxinu. Lze předpokládat, že zahájení léčby digoxinem u pacientů, kteří již Lopinavir/Ritonavir Mylan užívají, vede pravděpodobně k nižšímu vzestupu koncentrací digoxinu.
Bepidil, systémově podaný lidokain a chinidin	Bepidil, systémově podaný lidokain, chinidin: Koncentrace mohou být zvýšeny, pokud jsou užívány souběžně s lopinavirem/ritonavirem.	Je zapotřebí opatrnosti a je-li to možné, doporučuje se i sledování terapeutických hladin léčiv.
<i>Antibiotika</i>		
Klarithromycin	Klarithromycin: Mírný vzestup AUC klarithromycinu lze očekávat v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	U pacientů s renálním postižením (CrCL < 30 ml/min) je vhodné zvážit snížení dávek klarithromycinu (viz bod 4.4). Při současném podávání klarithromycinu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan pacientům s poruchou funkce ledvin a jater, je nutno postupovat s opatrností.
<i>Antikancerogenní léčiva</i>		

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Afatinib  (Ritonavir 200 mg dvakrát denně)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Rozsah zvýšení závisí na době podávání ritonaviru.  Vzhledem k BCRP proteinu (Breast Cancer Resistance Protein/ABCG2) a akutní inhibici P-gp přípravkem lopinaviru/ritonaviru.	Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání afatinibu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan. Doporučení pro úpravu viz SmPC pro afatinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k afatinibu.
Ceritinib	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A a P-gp přípravkem lopinaviru/ritonaviru.	Opatrnosti je zapotřebí při společném podávání ceritinibu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan. Doporučení pro úpravu dávkování naleznete v SmPC pro ceritinib. Sledujte nežádoucí účinky vztahující se k ceritinibu.
Většina inhibitorů tyrosinkinázy, jako je dasatinib a nilotinib, vinkristin, vinblastin	Většina inhibitorů tyrosinkinázy jako je dasatinib a nilotinib, také vinkristin, vinblastin: Riziko zvýšení výskytu nežádoucích účinků z důvodu vyšších sérových koncentrací v důsledku inhibice CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem.	Je zapotřebí pečlivě sledovat snášenlivost těchto antikancerogenních léčiv.



<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Venetoclax	Z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem, což vede ke zvýšenému riziku syndromu nádorového rozpadu při zahájení podávání dávek a během fáze navyšování dávky (viz bod 4.3 a SmPC pro venetoclax).  Pacientům, kteří dokončili fázi navyšování dávky a dostávají stálou dávku venetoclaxu, snižte dávku venetoclaxu alespoň o 75 %, pokud ho podáváte současně se silnými inhibitory CYP3A (pokyny k dávkování naleznete v SmPC pro venetoclax). Pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda nevykazují symptomy toxicity spojené s venetoclaxem.
<i>Antikoagulancia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrace mohou být ovlivněny, pokud je užíván souběžně s lopinavirem/ritonavirem v důsledku indukce CYP2C9.	Doporučuje se monitorovat INR (international normalised ratio).
Rivaroxaban  (ritonavir v dávce 600 mg dvakrát denně)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Současné užívání rivaroxabanu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan může zvýšit expozici rivaroxabanu, což může vést ke zvýšení rizika krvácení. Podávání rivaroxabanu se u pacientů, kteří současně užívají Lopinavir/Ritonavir Mylan, nedoporučuje (viz bod 4.4).
Vorapaxar	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A přípravkem lopinaviru/ritonaviru.	Souběžné podávání vorapaxaru s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro vorapaxar).

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva  Geometrický průměr změny (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mechanismus interakce	Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan
<i>Antikonvulsiva</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Koncentrace v ustáleném stavu byly mírně sníženy v důsledku indukce CYP2C9 a CYP2C19 lopinavirem/ritonavirem.</p> <p>Lopinavir: Koncentrace jsou sníženy v důsledku indukce CYP3A fenytoinem.</p>	<p>Opatrnosti je zapotřebí při podávání fenytoinu spolu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan.</p> <p>Je vhodné sledovat hladiny fenytoinu, je-li podáván spolu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan.</p> <p>Pokud je Lopinavir/Ritonavir Mylan podáván souběžně s fenytoinem, může být nutné zvýšit dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Úprava dávkování nebyla hodnocena v klinické praxi. Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmí být podáván jednou denně při kombinaci s fenytoinem.</p>
Karbamazepin a fenobarbital	<p>Karbamazepin: Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.</p> <p>Lopinavir: Koncentrace mohou být sníženy v důsledku indukce CYP3A karbamazepinem a fenobarbitalem.</p>	<p>Opatrnosti je zapotřebí při podávání karbamazepinu či fenobarbitalu souběžně s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan.</p> <p>Je vhodné sledovat hladiny karbamazepinu a fenobarbitalu, pokud jsou podávány spolu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan.</p> <p>Pokud je Lopinavir/Ritonavir Mylan podáván souběžně s karbamazepinem či fenobarbitalem, může být nutné zvýšit dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Úprava dávkování nebyla hodnocena v klinické praxi. Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmí být podáván jednou denně při kombinaci s karbamazepinem a fenobarbitalem.</p>

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Lamotrigin a valproát	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Z důvodu indukce glukuronizace lamotriginu.  Valproát: ↓	U pacientů je třeba sledovat možný pokles účinku valproátu, pokud jsou Lopinavir/Ritonavir Mylan a kyselina valproová nebo valproát podávány současně.  <u>Pacienti, kteří začínají nebo končí s léčbou Lopinavirem/Ritonavirem Mylan, pokud současně užívají udržovací dávku lamotriginu:</u> Dávky lamotriginu může být potřeba zvýšit, pokud je k léčbě přidán Lopinavir/Ritonavir Mylan, nebo naopak snížit, pokud je Lopinavir/Ritonavir Mylan vysazen. Z toho důvodu je třeba sledovat plazmatické hladiny lamotriginu, zejména před zahájením a v průběhu prvních 2 týdnů léčby Lopinavirem/Ritonavirem Mylan, nebo naopak 2 týdny po jeho vysazení, aby bylo zřejmé, zda je úprava dávky lamotriginu potřebná.  <u>Pacienti, kteří v současné době Lopinavir/Ritonavir Mylan užívají a začínají s léčbou lamotriginem:</u> Úprava dávkování nad rámec doporučovaného postupného stupňování dávek lamotriginu není nutná.
<i>Antidepresiva a anxiolytika</i>		
Trazodon, jednorázová dávka  (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4krát  Po souběžném podání trazodonu a ritonaviru byly pozorovány tyto nežádoucí účinky: nauzea, závratě, hypotenze a synkopa.	Není známo, zda kombinace Lopinavir/Ritonavir Mylan způsobuje podobné zvýšení expozice trazodonu. Tato kombinace má být podávána s opatrností, je také třeba zvážit snížení dávek trazodonu.

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva Geometrický průměr změny (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanismus interakce	Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol a itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem .	Vysoké dávky ketokonazolu a itraconazolu (> 200 mg/den) se nedoporučují.
Vorikonazol	Vorikonazol: Koncentrace mohou být sníženy.	Je vhodné vyhnout se souběžnému podávání vorikonazolu a nízkých dávek ritonaviru (100 mg BID), jež obsahují tablety Lopinaviru/Ritonaviru Mylan, pokud vyhodnocení poměru přínos/riziko u pacienta podání vorikonazolu neodůvodní.
<i>Antiuratika</i>		
Kolchicin, jednorázová dávka (Ritonavir 200 mg dvakrát denně)	Kolchicin: AUC: ↑ 3krát C <sub>max</sub> : ↑ 1,8krát Z důvodu inhibice P-gp a/nebo CYP3A4 ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s kolchicinem u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater je kontraindikováno z důvodu možného zvýšení neuromuskulární toxicity asociované s kolchicinem (včetně rhabdomyolýzy) (viz body 4.3 a 4.4). U pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater se doporučuje snížení dávky kolchicinu nebo přerušení léčby kolchicinem, pokud je nutná léčba Lopinavirem/Ritonavirem Mylan. Další informace naleznete v informaci o přípravku pro kolchicin.
<i>Antihistaminika</i>		
Astemizol Terfenadin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a astemizolu a terfenadinu je kontraindikováno, protože tyto látky mohou zvyšovat riziko závažných arytmií (viz bod 4.3).

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
<i>Antiinfektiva</i>		
Kyselina fusidová	Kyselina fusidová: Koncentrace mohou být zvýšeny z důvodu inhibice CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s kyselinou fusidovou je kontraindikováno v dermatologických indikacích z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků asociovaných s kyselinou fusidovou, zejména rhabdomyolýzy (viz bod 4.3). Pokud je užita u osteoartikulárních infekcí, kdy je současné podávání nezbytné, pak se důrazně doporučuje důkladné klinické sledování výskytu neuromuskulárních nežádoucích účinků (viz bod 4.4).
<i>Antimykobakteriální léčiva</i>		
Bedachilin (jednorázová dávka)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, opakovaná dávka)	Bedachilin: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Může být pozorován výraznější účinek na plazmatické expozice bedachilinu při delším společném podávání s lopinavirem/ritonavirem.  Je to pravděpodobně způsobeno inhibicí CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem.	Vzhledem k riziku nežádoucích účinků souvisejících s bedachilinem je třeba se vyhnout kombinaci bedachilinu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan. Pokud přínos převáží nad rizikem, je nutno dbát při společném podávání bedachilinu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan opatrnosti. Je doporučeno častější monitorování elektrokardiogramu a aminotransferáz (viz bod 4.4 a viz SmPC bedachilinu).
Delamanid (100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22%  DM-6705 (aktivní metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30%  Může být pozorován výraznější účinek na expozici DM-6705 při delším společném podávání s lopinavirem/ritonavirem.	Pokud je společné podávání delamanidu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan považováno za nezbytné, je vzhledem k riziku prodloužení QTc intervalu spojenému s DM-6705 doporučeno během celého období léčby delamanidem velmi časté monitorování EKG (viz bod 4.4 a viz SPC pro delamanid).

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (mateřská látka a aktivní 25-O-desacetylový metabolit): AUC: ↑ 5,7krát C <sub>max</sub> : ↑ 3,5krát	Pokud je rifabutin podáván současně s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan, je doporučeno jej podávat v dávce 150 mg 3krát týdně v předem určených dnech (např. pondělí-středa-pátek). Doporučuje se se zvýšenou pozorností sledovat, zda nedochází k rozvoji nežádoucích účinků souvisejících s rifabutinem, včetně neutropenie a uveitidy, z důvodu očekávaného zvýšení expozice rifabutinu. U pacientů, kteří netolerují dávky 150 mg 3krát týdně, se doporučuje další snížení dávek rifabutinu na 150 mg dvakrát týdně v předem určených dnech. Je třeba vzít v úvahu, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí zajistit optimální expozici rifabutinu, což s sebou nese riziko vzniku rezistence k rifamycinovým antibiotikům a riziko selhání léčby. U Lopinaviru/Ritonaviru Mylan není úprava dávek potřeba.

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Rifampicin	Lopinavir: Může se dojít k výraznému snížení koncentrací lopinaviru v důsledku indukce CYP3A rifampicinem.	Souběžné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s rifampicinem se nedoporučuje, neboť může dojít k výraznému poklesu koncentrací lopinaviru, a tím i poklesu terapeutického účinku lopinaviru. Upravené dávkování Lopinaviru/Ritonaviru Mylan na 400 mg/400 mg (tedy Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrát denně kompenzovalo indukční účinek rifampicinu na CYP 3A4. Takováto úprava dávkování však může být spojena se zvýšením ALT/AST a zvýšenou incidencí gastrointestinálních poruch. Z tohoto důvodu je potřeba se této kombinací vyhnout, pokud to není nezbytně nutné. Jestliže je však souběžné podávání těchto látek považováno za nezbytné, lze dávku Lopinaviru/Ritonaviru Mylan, zvýšenou na 400 mg/400 mg dvakrát denně, podávat pouze za pečlivého sledování bezpečnosti a terapeutického účinku léčiva. Dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan mohou být titrovány směrem vzhůru teprve poté, co byla léčba rifampicinem zahájena (viz bod 4.4).
<i>Antipsychotika</i>		
Lurasidon	Kvůli inhibici CYP3A lopinavirem/ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací lurasidonu.	Současné podávání s lurasidonem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Pimozid	Kvůli inhibici CYP3A lopinavirem/ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací pimozidu.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a pimozidu je kontraindikováno, protože může zvýšit riziko závažných hematologických abnormalit nebo jiných závažných nežádoucích účinků tohoto přípravku (viz bod 4.3).
Kvetiapin	Kvůli inhibici CYP3A lopinavirem/ritonavirem je očekáváno zvýšení koncentrací kvetiapinu.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a kvetiapinu je kontraindikováno, protože může zvýšit toxicitu spojenou s kvetiapinem.
<i>Benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podaný perorálně: AUC: ↑ 13krát Midazolam podaný parenterálně: AUC: ↑ 4krát V důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem	Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmí být podáván současně s perorálně podaným midazolamem (viz bod 4.3), zatímco při současném podání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s parenterálně podaným midazolamem je zapotřebí opatrnosti. Pokud je Lopinavir/Ritonavir Mylan podáván souběžně s parenterálně podaným midazolamem, je zapotřebí takto učinit na jednotce intenzivní péče (JIP) nebo podobném zařízení, které zajistí důkladné klinické monitorování a vhodnou lékařskou péči v případě útlumu dýchání a/nebo prodloužení sedace. Je vhodné zvážit úpravu dávek midazolamu, zvláště tehdy, je-li podána více než jednorázová dávka midazolamu.



<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
<i>Agonisté beta<sub>2</sub> adrenoreceptorů (dlouhodobě působící)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Předpokládá se zvýšení koncentrací z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem	Současné podání může vést ke zvýšení rizika kardiiovaskulárních nežádoucích účinků asociovaných se salmeterolem, včetně prodloužení QT, palpitací a sinusové tachykardie. Z tohoto důvodu se současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu se salmeterolem nedoporučuje (viz bod 4.4).
<i>Blokátory kalciových kanálů</i>		
Felodipin, nifedipin, a nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Doporučuje se klinické sledování terapeutického účinku a nežádoucích účinků, pokud jsou tato léčiva podávána souběžně s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan.
<i>Kortikosteroidy</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Koncentrace mohou být sníženy v důsledku indukce CYP3A dexamethasonem.	Doporučuje se klinické sledování antivirového účinku, pokud jsou tato léčiva podávána souběžně s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan.

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Inhalační, injekční nebo intranasální flutikason propionát, budesonid, triamcinolon	Flutikason-propionát, 50 mikrogramů intranazálně 4krát denně: Plazmatické koncentrace ↑ Hladiny kortisolu ↓ 86 %	Větší účinky lze očekávat, pokud je flutikason-propionát inhalován. Systémové účinky kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese, byly hlášeny u pacientů léčených ritonavirem a inhalačním nebo intranazálně podaným flutikason-propionátem. Ty se rovněž mohou vyskytovat při léčbě jinými kortikosteroidy metabolizovanými cestou P450 3A, např. budesonidem a triamcinolonem. Z tohoto důvodu se souběžné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a těchto glukokortikoidů nedoporučuje, pokud možný přínos léčby nepřeváží riziko vzniku systémových nežádoucích účinků léčby kortikosteroidy (viz bod 4.4). Je nutné zvážit snížení dávky glukokortikoidu a současně pečlivě sledovat místní a celkové účinky, nebo použít glukokortikoidy, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (např. beklometason). Navíc je možné, že při vysazování glukokortikoidů bude nutné jejich dávku snižovat jen velmi pozvolna (po delší dobu než obvykle).
<i>Inhibitory fosfodiesterázy (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC je zvýšena 13krát kvůli inhibici CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Užití avanafilu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2krát V důsledku inhibice CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem.	<u>Užití při léčbě arteriální plicní hypertenze:</u> Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11krát V důsledku inhibice CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem.	se sildenafilem je kontaindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s tadalafilem se nedoporučuje  <u>Užití při léčbě erektilní dysfunkce:</u> Zvláštní opatrnosti, zejména zvýšené sledování možných nežádoucích účinků včetně hypotenze, synkopy, zrakových poruch a prolongované erekce, je zapotřebí při předepisování sildenafilu nebo tadalafilu pacientům, kteří užívají Lopinavir/Ritonavir Mylan (viz bod 4.4). Pokud jsou tato léčiva podávána souběžně s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan, nesmí dávky sildenafilu překročit 25 mg za 48 hodin a dávky tadalafilu 10 mg za 72 hodin.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49krát V důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Užití vardenafilu s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Námelové alkaloidy</i>		
Dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylelrgometrin	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a námelových alkaloidů je kontraindikováno, protože může vést k akutní námelové toxicitě, včetně vasospasmu a ischemie (viz bod 4.3).
<i>Prokinetika</i>		
Cisaprid	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny z důvodu inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a cisapridu je kontraindikováno, protože může zvýšit riziko závažných arytmií u tohoto prostředku (viz bod 4.3).
<i>Přímo působící antivirotika proti HCV</i>		

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71krát C <sub>max</sub> : ↑ 1,87krát C <sub>24</sub> : ↑ 3,58krát  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86krát C <sub>max</sub> : ↑ 6,31krát C <sub>24</sub> : ↑ 20,70krát  (kombinace mechanismů včetně inhibice CYP3A)  Lopinavir: ↔	Současné podávání elbasviru/grazopreviru s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17krát C <sub>max</sub> : ↑ 2,04krát C <sub>prům</sub> : ↑ 2,36krát  (inhibice CYP3A / efluxních transportérů)  Dasabuvir: ↔  Lopinavir: ↔	Současné podávání je kontraindikováno.  Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD byl podán společně s ombitasvirem/paritaprevirem /ritonavirem s dasabuvirem nebo bez něj. Účinek přímo působících antivirotik a lopinaviru byl podobný účinku, který byl pozorován při podávání
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10krát C <sub>max</sub> : ↑ 4,76krát C <sub>prům</sub> : ↑ 12,33krát  (inhibice CYP3A / efluxních transportérů)  Lopinavir: ↔	lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg BID (viz bod 4.3).
<i>Inhibitory HCV proteázy</i>		
Boceprevir v dávce 800 mg třikrát denně	Boceprevir: AUC: ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 50% C <sub>min</sub> : ↓ 57%  Lopinavir: AUC: ↓ 34% C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↓ 43%	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s boceprevirem se nedoporučuje.

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Simeprevir 200 mg denně (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2krát C <sub>max</sub> : ↑ 4,7krát C <sub>min</sub> : ↑ 14,4krát	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a simepreviru se nedoporučuje.
Telaprevir v dávce 750 mg třikrát denně	Telaprevir: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 53% C <sub>min</sub> : ↓ 52%  Lopinavir: ↔	Současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s telaprevirem se nedoporučuje.
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Koncentrace mohou být sníženy v důsledku indukce CYP3A rostlinným přípravkem obsahujícím třezalku tečkovanou.	Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované se nesmí podávat v kombinaci s lopinavirem a ritonavirem. Pokud již pacient třezalku tečkovanou užívá, musí její užívání ukončit a pokud je možné, je vhodné zkontrolovat virové hladiny. Hladiny lopinaviru a ritonaviru mohou po vysazení třezalky tečkované stoupat. Může být potřeba upravit dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Indukční účinek může přetrvávat po dobu nejméně 2 týdnů po ukončení léčby třezalkou tečkovanou (viz bod 4.3). Z tohoto důvodu může být Lopinavir/Ritonavir Mylan bezpečně nasazen až po 2 týdnech od vysazení třezalky tečkované.
<i>Imunosupresiva</i>		
Cyklosporin, sirolimus (rapamycin), a takrolimus	Cyklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus: Koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Doporučuje se častější monitorování terapeutických koncentrací, dokud se plazmatické hladiny těchto léčiv nestabilizují.
<i>Hypolipidemika</i>		
Lovastatin a simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Výrazný vzestup plazmatických koncentrací v důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Protože zvýšené koncentrace inhibitorů HMG-CoA reductázy mohou způsobovat myopatii, včetně rhabdomyolýzy, kombinovat tyto léčivé přípravky s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan je kontraindikováno (viz bod 4.3).

<b>Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin</b>	<b>Vliv na hladiny léčiva</b> <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	<b>Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan</b>
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9krát C <sub>max</sub> : ↑ 4,7krát V důsledku inhibice CYP3A lopinavirem/ritonavirem.	Kombinovat Lopinavir/Ritonavir Mylan s atorvastatinem se nedoporučuje. Pokud se podávání atorvastatinu jeví jako zcela nezbytné, mají být podávány nejnižší možné dávky atorvastatinu a pečlivě sledována bezpečnost léčby (viz bod 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2krát C <sub>max</sub> : ↑ 5krát Ačkoliv je rosuvastatin přes CYP3A4 metabolizován ve velmi malé míře, bylo pozorováno zvýšení jeho plazmatických koncentrací. Mechanismus této interakce může pramenit z inhibice transportních proteinů.	Je zapotřebí opatrnosti a zvážit snížení dávek, pokud je Lopinavir/Ritonavir Mylan užíván současně s rosuvastatinem (viz bod 4.4).
Fluvastatin nebo pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Neočekávají se klinicky významné interakce. Pravastatin není metabolizován CYP450. Fluvastatin je částečně metabolizován CYP2C9.	Pokud je léčba HMG-CoA reduktázovými inhibitory indikována, doporučuje se fluvastatin nebo pravastatin.
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Není nutná úprava dávky.
Methadon	Methadon: ↓	Doporučuje se sledování plazmatických koncentrací methadonu.
<i>Perorální kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	V případě souběžného podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s kontraceptivy s obsahem ethinylestradiolu (bez ohledu na lékovou formu kontracepce, např. perorální nebo náplast), musí být použity další, doplňkové, antikoncepční metody.

Souběžně podávané léčivo podle terapeutických skupin	Vliv na hladiny léčiva <b>Geometrický průměr změny (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mechanismus interakce</b>	Klinické doporučení ohledně souběžného podávání s Lopinavirem/Ritonavirem Mylan
<i>Přípravky k odvykání kouření</i>		
Bupropion	Bupropion a jeho aktivní metabolit, hydroxybupropion: AUC a C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Tento účinek může být způsoben indukci metabolismu bupropionu.	Pokud je současné podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s bupropionem považováno za nevyhnutelné, je zapotřebí takto učinit pouze za klinického sledování účinku bupropionu a nepřekračovat doporučené dávkování, a to i přes pozorovanou indukci.
<i>Vazodilatancia</i>		
Bosentan	Lopinavir/ritonavir: Plazmatické koncentrace lopinaviru/ritonaviru mohou být sníženy v důsledku indukce CYP3A4 bosentanem.  Bosentan: AUC: ↑ 5krát C <sub>max</sub> : ↑ 6krát Při zahájení léčby C <sub>min</sub> : ↑ u bosentanu přibližně 48krát. Důvodem je inhibice CYP3A4 lopinavirem/ritonavirem.	Opatrnost je zapotřebí při současném podávání Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spolu s bosentanem. Pokud je Lopinavir/Ritonavir Mylan podáván současně s bosentanem, je třeba sledovat účinek anti-HIV terapie a pacienti je třeba úzce sledovat pro možnou toxicitu bosentanu, obzvláště v průběhu prvního týdne současného podávání.
Riocigvát	Sérové koncentrace mohou být zvýšeny v důsledku inhibice CYP3A a P-gp přípravkem lopinaviru/ritonaviru.	Souběžné podávání riocigvátu s přípravkem Lopinaviru/Ritonaviru Mylan se nedoporučuje (viz bod 4.4 a viz SmPC pro riocigvát).
<i>Jiné léčivé přípravky</i>		
Na základě známých metabolických profilů se neočekávají klinicky signifikantní interakce mezi Lopinavirem/Ritonavirem Mylan a dapsonem, trimethoprim/sulfamethoxazolem, azithromycinem nebo flukonazolem.		

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Dle obecných doporučení musí lékař v případě, že se rozhodne užít antiretrovirotikum k léčbě infekce HIV u těhotných žen a snížit tak riziko vertikálního přenosu HIV na novorozence, vzít v úvahu údaje ze studií na zvířatech i z klinické zkušenosti u těhotných žen, aby mohl vyhodnotit jeho bezpečnost pro plod.

Lopinavir/ritonavir byl hodnocen u více než 3000 žen během těhotenství, včetně více než 1000 žen během prvního trimestru.

Dle zkušeností z období po uvedení lopinaviru/ritonaviru na trh, vycházejících z registru těhotných žen léčených antiretrovirotiky (Antiretroviral Pregnancy Registry), který byl založen v lednu 1989 a zahrnuje více než 1000 sledovaných žen, jimž byl podáván lopinavir/ritonavir v průběhu prvního trimestru, nebylo hlášeno zvýšení rizika kongenitálních vad v důsledku expozice přípravku. Prevalence vrozených vad po expozici lopinaviru v kterékoliv trimestru je srovnatelná s prevalencí

pozorovanou v obecné populaci. U kongenitálních vad nebyl pozorován žádný faktor, který by naznačoval společnou etiologii. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Vzhledem k výše uvedeným údajům není riziko malformací u člověka pravděpodobné. Pokud je to klinicky nutné, může být lopinavir během těhotenství použit.

#### Kojení

Ve studiích na potkanech bylo zjištěno, že se lopinavir vylučuje do mléka. Není známo, zda se přípravek vylučuje do lidského mateřského mléka. Dle obecných pravidel se doporučuje, aby matky infikované virem HIV za žádných okolností nekojily své děti, aby nedošlo k přenosu HIV infekce.

#### Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly vliv na fertilitu. Údaje o vlivu lopinaviru/ritonaviru na fertilitu u člověka nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Pacienty je třeba informovat o tom, že v průběhu léčby lopinavirem/ritonavirem byly hlášeny případy nauzey (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### a. Souhrn údajů o profilu bezpečnosti

Bezpečnost lopinaviru/ritonaviru byla zkoumána u více než 2600 pacientů v klinických studiích fáze II-IV, z nichž více než 700 užívalo dávku 800/200 mg (6 tobolek nebo 4 tablety) jednou denně. Kromě nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTIs) byl v některých studiích spolu s lopinavirem/ritonavirem také podáván efavirenz nebo nevirapin.

Nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou lopinavirem/ritonavirem v průběhu klinických studií byly průjem, nauzea, zvracení, hypertriacylglycerolemie a hypercholesterolemie. Riziko vzniku průjmu může být při podávání lopinaviru/ritonaviru v jedné denní dávce vyšší. Průjem, nauzea a zvracení se mohou objevit na začátku léčby, zatímco triacylglycerolemie a hypercholesterolemie se mohou objevit později. Z důvodu výskytu nežádoucích účinků souvisejících s léčbou 7 % subjektů ve studiích fáze II-IV předčasně ze studie vystoupilo.

Je důležité upozornit, že byly hlášeny případy pankreatitidy u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir, a to včetně pacientů, u kterých došlo k rozvoji hypertriacylglycerolemie. Dále byly při užívání lopinaviru/ritonaviru hlášeny vzácné případy prodloužení intervalu PR (viz bod 4.4).

#### b. Tabulka, obsahující výčet nežádoucích účinků

*Nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingového sledování u dospělých a pediatrických pacientů:*

Byly hlášeny následující příhody, jež byly zhodnoceny jako nežádoucí účinky. V jednotlivých skupinách frekvencí jsou uvedeny všechny hlášené účinky středně závažné až závažné intenzity, bez ohledu na individuální hodnocení kauzality. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky, u nichž je u frekvence uvedeno “není známo” byly hlášeny po uvedení lopinaviru/ritonaviru na trh.



**Nežádoucí účinky v klinických studiích a po uvedení lopinaviru/ritonaviru na trh u dospělých pacientů**

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Infekce a infestace	Velmi časté Časté	Infekce horních cest dýchacích Infekce dolních cest dýchacích, kožní infekce včetně celulitidy, folikulitidy a furunklu
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	Anémie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopatie
Poruchy imunitního systému	Časté Méně časté	Hypersenzitivita včetně vyrážky a angioedému Imunorestituční zánětlivý syndrom
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hypogonadismus
Poruchy metabolismu a výživy	Časté Méně časté	Poruchy glykemie včetně diabetes mellitus, hypertriacylglycerolemie, hypercholesterolemie, snížení tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu Zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté Méně časté	Úzkost Abnormální sny, snížení libida
Poruchy nervového systému	Časté Méně časté	Bolesti hlavy (včetně migrény), neuropatie (včetně periferní neuropatie), závratě, nespavost Cévní mozková příhoda, křeče, dysgeuzie, ageuzie, tremor
Poruchy oka	Méně časté	Poruchy vizu
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinnitus, vertigo
Srdeční poruchy	Méně časté	Aterosklerotické komplikace jako je infarkt myokardu, atrioventrikulární blok, insuficience trikuspidální chlopně
Cévní poruchy	Časté Méně časté	Hypertenze Hluboká žilní trombóza
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté Časté Méně časté	Průjem, nauzea Pankreatitida <sup>1</sup> , zvracení, gastroesofageální refluxní choroba, gastroenteritida a kolitida, bolesti břicha (v epi- a hypogastriu), distenze břicha, dyspepsie, hemoroidy, flatulence Gastrointestinální krvácení včetně gastrointestinálního vředu, duodenitida, gastritida a krvácení z rektu, stomatitida a vřídky v ústech, inkontinence stolice, zácpa, sucho v ústech
Poruchy jater a žlučových cest	Časté Méně časté Není známo	Hepatitida zahrnující zvýšení AST, ALT a GGT Steatóza jater, hepatomegalie, cholangitida, hyperbilirubinemie Žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Méně časté Není známo	Vyrážka včetně makulopapulózní vyrážky, dermatitida/rash včetně ekzému a seborhoické dermatitidy, noční pocení, pruritus Alopecie, kapilaritida, vaskulitida Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	Myalgie, muskuloskeletální bolesti včetně artralgie a bolesti v zádech, svalové poruchy jako slabost a spasmy

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
	Méně časté	Rhabdomyolýza, osteonekróza
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Snížení clearance kreatininu, nefritida, hematurie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Erektivní dysfunkce, poruchy menstruace - amenorea, menoragie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava včetně astenie

<sup>1</sup>Viz bod 4.4 Pankreatitida a Zvýšení hladin lipidů

### c. Popis vybraných nežádoucích účinků

U pacientů užívajících ritonavir a inhalační nebo intranazálně podávaný flutikason-propionát byl hlášen výskyt Cushingova syndromu; tento účinek se může také objevit u jiných kortikosteroidů metabolizovaných cestou P450 3A, např. budesonidu (viz body 4.4 a 4.5).

Při podávání inhibitorů proteázy, zejména v kombinaci s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, byly hlášeny zvýšení kreatinfosfokinázy (CPK), myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

#### Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla hlášena také autoimunitní onemocnění (jako je Gravesova choroba); avšak doba do jejich nástupu je variabilnější, mohou se vyskytnout v průběhu mnoha měsíců od zahájení léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobém podávání kombinované antiretrovirové terapie (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

### d. Pediatrickí pacienti

U dětí ve věku 2 let a starších je bezpečnostní profil přípravku podobný jako u dospělých (viz tabulka v bodu b).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Dosud jsou jen omezené zkušenosti s akutním předávkováním lopinavirem/ritonavirem.

Nežádoucí klinické příznaky u psů byly slinění, zvracení a průjem/abnormální stolice. Příznaky intoxikace, které byly pozorovány u myší, potkanů nebo psů, byly snížená aktivita, ataxie, tělesná sešlost, dehydratace a tremor.

Na léčbu předávkování lopinavirem/ritonavirem neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování lopinavirem/ritonavirem spočívá v obecných podpůrných opatřeních včetně monitorování vitálních známek a observace klinického stavu pacienta. Je-li to indikováno, odstraníme nevstřebanou léčivou látku vyvoláním zvracení nebo výplachem žaludku. K odstranění nevstřebané léčivé látky lze též

použit aktivního uhlí. Vzhledem k tomu, že se lopinavir/ritonavir silně váže na bílkoviny, je nepravděpodobné, že by dialýza významně prospěla při odstraňování léčivé látky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR10

#### Mechanismus účinku

Antivirový účinek lopinaviru/ritonaviru je dán lopinavirem. Lopinavir je inhibitor HIV-1 a HIV-2 proteáz. Inhibice HIV proteázy brání štěpení *gag-pol* polyproteinu, které vede k tvorbě nezralého, neinfekčního viru.

#### Účinky na elektrokardiogram

QTcF interval byl hodnocen v randomizované, placebem a léčivou látkou (moxifloxacin v dávce 400 mg denně) kontrolované zkřížené studii u 39 zdravých dospělých jedinců; přičemž bylo v den 3 provedeno 10 měření v rozmezí 12 hodin. Maximální průměrné odchylky QTcF intervalu (při 95% horní hranici spolehlivosti) byly u pacientů užívajících placebo 3,6 v porovnání s 6,3 u pacientů, užívajících dávku LPV/r 400/100 mg dvakrát denně a 13,1 u placebo v porovnání s 15,8 u pacientů, užívajících supratherapeutické dávky LPV/r 800/200 mg dvakrát denně. Indukované prodloužení QRS intervalu z 6 ms na 9,5 ms spolu s vysokými dávkami lopinaviru/ritonaviru (800/200 mg dvakrát denně) přispívá k prodloužení QT. Tyto dva dávkovací režimy vedly v den 3 k expozicím, jež byly přibližně 1,5 a 3krát vyšší než ty, jež byly v ustáleném stavu pozorovány při doporučeném dávkování LPV/r jednou nebo dvakrát denně. U žádného ze subjektů nedošlo ke zvýšení QTcF o  $\geq 60$  ms oproti výchozímu stavu nebo k překročení QTcF intervalu nad potenciální klinicky významnou hranici 500 ms.

Mírné prodloužení PR intervalu bylo také pozorováno u subjektů užívajících lopinavir/ritonavir ve stejné studii v den 3. Průměrné změny PR intervalu oproti výchozí hodnotě intervalu Prse pohybovala od 11,6 ms do 24,4 ms ve 12hodinovém intervalu po dávce. Maximální PR interval dosahoval 286 ms, současně nebyla pozorována žádná srdeční blokáda druhého nebo třetího stupně (viz bod 4.4).

#### Antivirová aktivita *in vitro*

Antivirová aktivita lopinaviru *in vitro* proti laboratorním i klinickým kmenům HIV byla hodnocena u akutně infikovaných linií lymfoblastů a lymfocytů periferní krve. Bez přítomnosti lidského séra byla průměrná  $IC_{50}$  lopinaviru proti pěti různým laboratorním kmenům HIV-1 19 nM. Průměrná  $IC_{50}$  lopinaviru proti HIV-1<sub>IIIB</sub> v buňkách MT4 byla 17 nM při absenci, respektive 102 nM při přítomnosti 50% lidského séra. Při absenci lidského séra byla průměrná  $IC_{50}$  lopinaviru 6,5 nM oproti řadě klinických izolátů HIV-1.

#### Rezistence

##### *In vitro* selekce rezistentních kmenů

*In vitro* byly selektovány izoláty HIV-1 se sníženou citlivostí na lopinavir. HIV-1 byl pasážován *in vitro* s lopinavirem samotným a s lopinavirem spolu s ritonavirem v koncentracích představujících šíři plazmatických koncentrací, které byly pozorovány během léčby lopinavirem/ritonavirem. Genotypická a fenotypická analýza virů selektovaných při těchto pasážích naznačuje, že přítomnost ritonaviru v těchto koncentracích neovlivňuje měřitelně selekci virů rezistentních na lopinavir. Celkově charakterizace *in vitro* fenotypické zkřížené rezistence mezi lopinavirem a ostatními inhibitory proteázy naznačuje, že snížená citlivost na lopinavir korelovala úzce se sníženou citlivostí na ritonavir a indinavir, avšak nekorelovala úzce se sníženou citlivostí na amprenavir, sachinavir a nelfinavir.

##### *Analýza rezistence u pacientů dříve neléčených antiretrovirovými*

V klinických studiích s omezeným počtem analyzovaných izolátů nebyl rozvoj rezistence vůči lopinaviru pozorován u těch dříve neléčených pacientů, kteří při vstupu do studie nevykazovali významnou rezistenci vůči proteázovým inhibitorům. Další informace naleznete v níže uvedeném detailním popisu klinických studií.

#### *Analýza rezistence u pacientů se zkušeností s léčbou PI*

Selekce rezistentních kmenů na lopinavir byla u pacientů, u nichž selhala předchozí terapie proteázovým inhibitorem, popsána díky rozboru longitudinálních izolátů, získaných od 19 subjektů se zkušeností s léčbou proteázovým inhibitorem ve 2 studiích fáze II a jedné studie fáze III, u kterých došlo buď k inkompletní virologické supresi nebo k opětovnému pomnožení viru po předchozí odpovědi na lopinavir/ritonavir a kteří vykazovali narůstající *in vitro* rezistenci mezi stavem výchozím a stavem po opětovném pomnožení viru (definována jako vznik nových mutací nebo 2násobná změna ve fenotypické citlivosti k lopinaviru). Vzdávající rezistence byla nejčastější u subjektů, u kterých výchozí izoláty vykazovaly závažné mutace asociované s proteázovým inhibitorem, avšak jejich citlivost na lopinavir ve výchozím stavu byla méně než 40násobně snížena. Mutace V82A, I54V a M46I se objevovaly nejčastěji. Byly také pozorovány mutace L33F, I50V a V32I v kombinaci s I47V/A. Na těchto 19 izolátech lze vidět -4,3násobný vzestup IC<sub>50</sub> ve srovnání s výchozími izoláty (z 6,2- na -43krát ve srovnání s divokým typem viru).

Genotypické koreláty snížené fenotypické citlivosti na lopinavir u virů selektovaných jinými inhibitory proteázy. Byla hodnocena antivirová aktivita lopinaviru *in vitro* proti 112 klinickým izolátům získaných od pacientů, u kterých selhala léčba jedním nebo více inhibitory proteázy. V rámci tohoto panelu byly zjištěny následující mutace HIV proteázy, které měly vztah ke snížené citlivosti na lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V a L90M. Střední EC<sub>50</sub> lopinaviru proti izolátům s mutacemi v počtu 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 u výše uvedených poloh aminokyselin byl 0,8; 2,7; 13,5 a 44,0x vyšší než EC<sub>50</sub> proti divokému typu HIV. Všech 16 virů, které vykazovaly více než 20násobnou změnu citlivosti, obsahovaly mutace na polohách aminokyselin 10, 54, 63 plus 82 a/nebo 84. Navíc obsahovaly medián 3 mutací aminokyselin v polohách 20, 24, 46, 53, 71 a 90. Mimo mutací popsaných výše byly u izolátů, získaných po opětovném pomnožení viru, vykazujících sníženou citlivost na lopinavir, pozorovány také mutace V32I a I47A, a to u pacientů se zkušeností s léčbou proteázovým inhibitorem, kteří byli léčeni lopinavirem/ritonavirem u pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem, u kterých došlo k reboundu (opětovnému pomnožení viru), vykazujících sníženou citlivost na lopinavir, pozorovány také mutace I47A a L76V.

Závěry týkající se relevance určitých mutací nebo mutačních vzorců se mohou při získání dalších údajů dále měnit, pro analýzu výsledků rezistenčních testů se proto doporučuje seznámit se vždy se současnými interpretacemi.

#### *Antivirová aktivita lopinaviru/ritonaviru u pacientů, u nichž selhala terapie inhibitory proteázy*

Klinická významnost snížené citlivosti na lopinavir *in vitro* byla studována hodnocením virologické odpovědi na léčbu lopinavirem/ritonavirem, pokud jde o výchozí genotyp a fenotyp, u 56 pacientů, u nichž selhala předchozí léčba řadou inhibitorů proteázy. EC<sub>50</sub> lopinaviru proti 56 výchozím virovým izolátům byla 0,6-96x vyšší než EC<sub>50</sub> proti divokému typu HIV. Po 48 týdnech léčby lopinavirem/ritonavirem, efavirenzem a nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy byla pozorována nálož plazmatické HIV RNA ≤ 400 kopií/ml u 93 % (25/27), 73 % (11/15) a 25 % (2/8) pacientů a to při snížené výchozí citlivosti na lopinavir < 10x, 10-40x a > 40x. U 91% (21/23), 71 % (15/21) a 33 % (2/6) pacientů byla pozorována virologická odpověď s mutacemi v počtu 0-5, 6-7 a 8-10 z výše uvedených mutací HIV proteázy, které měly vztah ke snížené citlivosti na lopinavir *in vitro*. Protože tyto pacienti nebyli předtím vystaveni ani lopinaviru/ritonaviru ani efavirenzu, část této odpovědi může být přičtena antivirové účinnosti efavirenzu, a to zejména u pacientů, u kterých se vyskytuje virus vysoce rezistentní na lopinavir. Studie neobsahovala kontrolní větev pacientů, kteří neužívali lopinavir/ritonavir.

#### Zkřížená rezistence

Působení jiných proteázových inhibitorů vůči izolátům, díky němuž se u pacientů se zkušeností s léčbou proteázovými inhibitory po léčbě lopinavirem/ritonavirem vyvinula vzdávající rezistence na

lopinavir. Přítomnost zkřížené rezistence na jiné proteázové inhibitory byla zkoumána u 18 izolátů, získaných po opětovném pomnožení viru, které vykazovaly rozvoj rezistence na lopinavir v průběhu 3 studií fáze II a jedné studie fáze III s lopinavirem/ritonavirem u pacientů se zkušeností s léčbou proteázovým inhibitorem. Průměrné zvýšení IC<sub>50</sub> lopinaviru bylo u těchto 1-8 výchozích izolátů 6,9násobné a u izolátů, získaných po opětovném pomnožení viru 63násobné, v porovnání s divokým typem viru. Obecně lze říci, že izoláty, získané po opětovném pomnožení viru buď zůstávaly beze změn (byly-li zkříženě rezistentní ve výchozím stavu) nebo se u nich vyvinula významná zkřížená rezistence na indinavir, sachinavir a atazanavir. Byl zaznamenán mírný pokles v aktivitě amprenaviru s průměrným vzestupem IC<sub>50</sub> od 3,7násobného vzestupu u výchozích izolátů do 8násobného vzestupu u izolátů, získaných po pomnožení viru. Izoláty s nezměněnou citlivostí na tipranavir vykazovaly v průměru 1,9násobné zvýšení IC<sub>50</sub> u výchozích izolátů a 1,8násobné zvýšení IC<sub>50</sub> u izolátů, získaných po opětovném pomnožení viru, ve srovnání s divokým typem viru. Pro další informace ohledně užívání tipranaviru, včetně genotypických známek odpovědi na léčbu na lopinavir rezistentní infekce HIV-1 odkazujeme na souhrn údajů o přípravku Aptivis.

### Klinické výsledky

V kontrolovaných studiích s lopinavirem/ritonavirem trvajících 48 až 360 týdnů byly sledovány účinky lopinaviru/ritonaviru (v kombinaci s dalšími antiretrovirotiky) na biologické markery (plazmatické hladiny HIV RNA a počet CD4+ T-buněk).

### *Užití u dospělých osob*

Pacienti, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirotiky

Studie M98-863 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s 653 pacienty, dosud neléčenými antiretrovirotiky, ve které se hodnotila léčba lopinavirem/ritonavirem (400/100 mg dvakrát denně) ve srovnání s kombinací nelfinaviru (750 mg třikrát denně) se stavudinem a lamivudinem. Průměrný výchozí počet CD4+ T-buněk byl 259 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 2 až 949 buněk/mm<sup>3</sup>) a průměrná výchozí plazmatická koncentrace HIV-1 RNA byla 4,9 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí: 2,6 až 6,8 log<sub>10</sub> kopií/ml).

Tabulka 1

<b>Výsledky v týdnu 48: Studie M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
HIV RNA < 400 kopií/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopií/ml*†	67%	52%
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T-buněk (buněk/mm <sup>3</sup> ) oproti výchozí hodnotě	207	195

\* intent to treat analýza (analýza podle původního léčebného záměru), v níž se pacienti s chybějícími hodnotami považují za případy s virologickým selháním

† p < 0.001

Stoťinác pacientů léčených nelfinavirem a 74 pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem mělo při léčbě od 24. do 96. týdne nálož HIV RNA vyšší než 400 kopií/ml. Z těchto pacientů byly u 96 pacientů léčených nelfinavirem a 51 pacientů léčených lopinavirem/ritonavirem získány izoláty, které bylo možno pomnožit pro testování rezistence. Rezistence vůči nelfinaviru, jež je definována přítomností D30N nebo L90M mutace proteázy, byla pozorována u 41 z 91 pacientů (43%). Rezistence vůči lopinaviru, jež je definována přítomností jakékoliv primární mutace nebo mutace aktivního místa proteázy (viz výše), byla pozorována u 0 z 51 pacientů (0%). Chybění rezistence k lopinaviru bylo potvrzeno fenotypovou analýzou.

Studie M05-730 byla randomizovaná otevřená multicentrická studie srovnávající léčbu lopinavirem/ritonavirem v dávce 800/200 mg jednou denně spolu s tenofovirem DF a emtricitabinem v porovnání s léčbou lopinavirem/ritonavirem v dávce 400/100 mg dvakrát denně spolu s tenofovirem DF a emtricitabinem u 644 pacientů bez předchozí antiretrovirotické léčby. Vzhledem k farmakokinetické interakci mezi lopinavirem/ritonavirem a tenofovirem (viz bod 4.5) nemusí výsledky této studie jednoznačně platit při použití jiných režimů s lopinavirem/ritonavirem. Pacienti byli

randomizování v poměru 1:1 na ty, kteří užívali buď lopinavir/ritonavir v dávce 800/200 mg jednou denně (n = 333) nebo lopinavir/ritonavir v dávce 400/100 mg dvakrát denně (n = 333). Další stratifikace v každé ze skupin byla 1:1 (tablety versus měkké tobolky). Pacientům byl přípravek podáván buď ve formě tablet nebo měkkých tobolek po dobu 8 týdnů, po této době všichni pacienti přešli na formu tablet jednou denně nebo dvakrát denně po zbytek studie. Pacienti užívali emtricitabin v dávce 200 mg jednou denně a tenofovir DF 300 mg jednou denně. Protokolem definovaná rovnocennost dávkování jednou denně v porovnání s dávkováním dvakrát denně byla prokázána, pokud dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti (CI) pro rozdíl v poměru subjektů odpovídajících na léčbu (režim jednou denně minus režim dvakrát denně) vyloučila -12 % v týdnu 48. Průměrný věk pacientů zahrnutých do studie byl 39 let (rozmezí: 19 až 71 let); 75 % tvořila kavkazská (europoidní) rasa a 78 % pacientů byli muži. Průměrný výchozí počet CD4+ T-buněk činil 216 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 20 až 775 buněk/mm<sup>3</sup>) a průměrná výchozí plazmatická koncentrace HIV-1 RNA byla 5,0 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí 1,7 až 7,0 log<sub>10</sub> kopií/ml).

Tabulka 2

Virologická odpověď subjektů studie v týdnu 48 a 96						
	Týden 48			Týden 96		
	1x denně	2x denně	Rozdíl [95% CI]	1x denně	2x denně	Rozdíl [95% CI]
<b>NC= selhání</b>	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]
<b>Pozorované hodnoty</b>	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]
Průměrný vzestup počtu CD4+ T-buněk (buněk/mm <sup>3</sup> ) oproti výchozí hodnotě	186	198		238	254	

Během 96 týdnů byly získány výsledky testů genotypové rezistence od 25 pacientů ze skupiny, užívající lopinavir/ritonavir jednou denně a 26 pacientů ze skupiny užívající lopinavir/ritonavir dvakrát denně, kteří měli nekompletní virologickou odpověď. Ve skupině léčené jednou denně nevykazoval žádný pacient rezistenci vůči lopinaviru a ve skupině léčené dvakrát denně byl 1 pacient s výraznou výchozí rezistencí vůči proteázovým inhibitorům, který vykazoval navíc i rezistenci vůči lopinaviru.

Přetrvávající virologická odpověď na lopinavir/ritonavir (v kombinaci s nukleosidovými/nukleotidovými inhibitory reverzní transkriptázy) byla rovněž pozorována v malé studii fáze II (M97-720) během 360 týdnů léčby. V této studii bylo původně léčeno lopinavirem/ritonavirem 100 pacientů (zahrnujících 51 pacientů, jež užívali dávku 400/100 mg dvakrát denně a 49 pacientů na dávce 200/100 mg dvakrát denně nebo 400/200 mg dvakrát denně). Všichni pacienti byli v období mezi 48. a 72. týdnem převedeni do otevřené fáze studie, kdy užívali lopinavir/ritonavir v dávce 400/100 mg dvakrát denně. Třicet devět pacientů (39%) studii ukončilo, včetně 16 (16%) pacientů, kteří ze studie vystoupili z důvodu nežádoucích účinků, přičemž v jednom z těchto případů došlo k úmrtí pacienta. Studii dokončilo 61 pacientů (35 pacientů dostávalo v průběhu studie doporučenou dávku 400/100 mg dvakrát denně).

Tabulka 3

Výsledky v týdnu 24: Studie M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N = 100)
HIV RNA < 400 kopií/ml	61%

HIV RNA < 50 kopií/ml	59%
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T-buněk (buňky/mm <sup>3</sup> ) oproti výchozí hodnotě	501

V průběhu 360 týdnů léčby byly genotypové analýzy virových izolátů úspěšně provedeny u 19 z 28 pacientů s potvrzenou náloží HIV RNA vyšší než 400 kopií/ml, přičemž nebyla odhalena žádná primární mutace nebo mutace aktivního místa proteázy (aminokyseliny na pozicích 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 52, 84 a 90) nebo fenotypová rezistence vůči inhibitoru proteázy.

Pacienti, kteří již byli léčeni antiretrovirotiky

M06-802 byla randomizovaná, otevřená studie, porovnávající bezpečnost, tolerabilitu a antivirovou aktivitu tablet lopinaviru/ritonaviru u 599 subjektů s detekovatelnou virovou náloží při podávání v režimu jedné denní dávky a dvou denních dávkách, kteří současně užívali svou aktuální antivirovou léčbu. Tito pacienti nebyli v minulosti léčeni lopinavirem/ritonavirem. Byli randomizováni v poměru 1:1 do skupin, v nichž jim byl podáván buď lopinavir/ritonavir v dávce 800/200 mg jednou denně (n = 300) nebo lopinavir/ritonavir v dávce 400/100 mg dvakrát denně (n = 299). Pacientům byly podávány nejméně dva nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy vybrané zkoušejícím lékařem. Populace ve studii byla částečně dříve léčena PI, přičemž více než polovina pacientů nikdy v minulosti PI léčena nebyla a přibližně 80 pacientů vykazovalo kmen viru s méně než 3 mutacemi způsobujícími rezistenci vůči PI. Průměrný věk pacientů zahrnutých do studie byl 41 let (rozmezí: 21 až 73); 51% bylo kavkazské rasy, 66% z nich byli muži. Průměrná výchozí hodnota počtu CD4+ buněk byla 254 buněk/mm<sup>3</sup> (rozmezí: 4 až 952 buněk/mm<sup>3</sup>) a průměrný výchozí počet HIV-1 RNA kopií v plazmě byl 4,3 log<sub>10</sub> kopií/ml (rozmezí: 1,7 až 6,6 log<sub>10</sub> kopií/ml). Přibližně 85% pacientů mělo virovou nálož < 100 000 kopií/ml.

Tabulka 4

<b>Virologická opověď subjektů ve studii 802 v týdnu 48</b>			
	<b>1 x denně</b>	<b>2 x denně</b>	<b>Rozdíl [95% CI]</b>
<b>NC= selhání</b>	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
<b>Pozorované hodnoty</b>	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T-buněk (buňky/mm <sup>3</sup> ) oproti výchozí hodnotě	135	122	

Během 48 týdnů byly získány výsledky testů genotypové rezistence od 75 pacientů ze skupiny, užívající lopinavir/ritonavir jednou denně a 26 pacientů ze skupiny užívající lopinavir/ritonavir dvakrát denně, kteří měli nekompletní virologickou odpověď. Ve skupině léčené jednou denně vykazovalo 6 ze 75 (8%) pacientů nové primární mutace vůči proteázovým inhibitorům (kodony 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), stejné mutace se vyskytly u 12 ze 77 (16%) pacientů ze skupiny léčené dvakrát denně.

#### *Užití v pediatrii*

M98-940 byla otevřená studie, která hodnotila tekutou formu lopinaviru/ritonaviru u 100 dětských pacientů, kteří dosud nebyli léčeni antiretrovirotiky (44%) nebo již antiretrovirotiky léčeni byli (56%). Žádný z pacientů dosud nedostával nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. Pacienti byli randomizováni do skupin, kde dostávali 230 mg lopinaviru/57,5 mg ritonaviru na m<sup>2</sup> nebo 300 mg lopinaviru/75 mg ritonaviru na m<sup>2</sup>. Pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky dostávali ještě i nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy. Pacienti, kteří již byli léčeni antiretrovirotiky, dostávali nevirapin a až dva nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy. Po třech týdnech léčby byla

u každého pacienta hodnocena bezpečnost, účinnost a farmakokinetický profil těchto dvou dávkovacích režimů. Poté pokračovali všichni pacienti v léčbě dávkou 300/75 mg na m<sup>2</sup>. Průměrný věk pacientů byl 5 let (rozptýl 6 měsíců až 12 let), z toho 14 nemocných bylo mladších než 2 roky a 6 pacientů bylo ve věku 1 roku nebo méně než 1 rok. Průměrný výchozí počet CD4+ T-buněk byl 838 buněk/mm<sup>3</sup> a průměrná výchozí plazmatická HIV-1 RNA byla 4,7 log<sub>10</sub> kopií/ml.

Tabulka 5

Výsledky v týdnu 48: Studie M98-940		
	V minulosti antiretrovirových neléčení (N = 44)	V minulosti léčeni antiretrovirovými (N = 100)
HIV RNA < 400 kopií/ml	84%	75%
Průměrné zvýšení počtu CD4+ T-buněk (buněk/mm <sup>3</sup> ) oproti výchozí hodnotě	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivní, multicentrická, randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila farmakokinetický profil, účinnost a bezpečnost dávkování tablet obsahujících lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg dvakrát denně vs. jednou denně, dávkované podle tělesné hmotnosti, jako součást kombinované antiretrovirové léčby (cART) u virologicky potlačených HIV-1 infekčních dětí (n = 173). Děti byly způsobilé při stáří < 18 let, ≥ 15 kg tělesné hmotnosti, při léčbě cART, která zahrnovala lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonukleovou kyselinu (RNA) < 50 kopií/ml po dobu nejméně 24 týdnů a jestliže byly schopné polykat tablety. V týdnu 48 byla účinnost a bezpečnost při dávkování dvakrát denně (n = 87) u pediatrické populace, která dostávala tablety obsahující lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg, stejná se zjištěními účinnosti a bezpečnosti v předcházejících studiích u dospělých a pediatrických pacientů, kteří užívali lopinavir/ritonavir dvakrát denně. Procento pacientů d s prokázaným opětovným pomnožením viru ≥ 50 kopií/ml během 48 týdnů sledování bylo vyšší u pediatrických pacientů dostávajících lopinavir/ritonavir tablety jednou denně (12%), než u pacientů při dávkování dvakrát denně (8%, p = 0,19), zejména vzhledem k nižší adherenci ve skupině dávkování jednou denně. Údaje týkající se účinnosti preferující režim dvakrát denně jsou posíleny rozdílem ve farmakokinetických parametrech, které výrazně favorizují režim dvakrát denně (viz bod 5.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti lopinaviru podávaného spolu s ritonavirem byly hodnoceny u zdravých dospělých dobrovolníků a u pacientů s HIV infekcí. Mezi těmito dvěma skupinami nebyly pozorovány žádné zásadní rozdíly. Lopinavir je v podstatě zcela metabolizován cytochromem CYP3A. Ritonavir inhibuje metabolismus lopinaviru, a tím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru. Ve studiích vede podávání lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg dvakrát denně k průměrným ustáleným plazmatickým koncentracím lopinaviru, které jsou 15-20x vyšší než hladiny ritonaviru u pacientů infikovaných HIV. Plazmatické hladiny ritonaviru tvoří méně než 7% hladin, ke kterým došlo po podání ritonaviru v dávce 600 mg dvakrát denně. Antivirová EC<sub>50</sub> pro lopinavir *in vitro* je přibližně 10x nižší než pro ritonavir. Antivirový účinek lopinaviru/ritonaviru je tedy způsoben lopinavirem.

### Absorpce

Opakované podávání lopinaviru/ritonaviru dávce 400/100 mg dvakrát denně po dobu 3-4 týdnů bez omezení jídla vedlo k průměrné ± SD vrcholové plazmatické koncentraci lopinaviru (C<sub>max</sub>) 9,6 ± 4,4 µg/ml, ke které došlo zhruba po 4 hodinách po podání. Průměrná minimální koncentrace v ustáleném stavu před ranní dávkou byla 5,5 ± 4,0 µg/ml. AUC lopinaviru při dvanáctihodinovém intervalu dávkování činila v průměru 82,8 ± 44,5 µg.hod/ml. Absolutní biologická dostupnost lopinaviru ve farmaceutické formulaci s ritonavirem nebyla u lidí stanovena.

### Účinek potravy na perorální absorpci

Užití jedné tablety lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg spolu s jídlem (vysoce tučné, 872 kcal, 56 % z tuku) nevedlo, ve srovnání se situací bez jídla, ke klinicky významným změnám v C<sub>max</sub> a AUC<sub>inf</sub>. Proto mohou být tablety lopinaviru/ritonaviru užívány společně s jídlem i nalačno. Ukázalo se



také, že ve srovnání s měkkými tobolkami lopinaviru/ritonaviru vykazuje farmakokinetika tablet lopinaviru/ritonaviru daleko menší variabilitu při užívání spolu s jídlem.

### Distribuce

V ustáleném stavu je přibližně 98 – 99 % lopinaviru vázáno na sérové bílkoviny. Lopinavir se váže na alfa-1 kyselý glykoprotein (AAG) a na albumin, vyšší afinitu má však na AAG. V rovnovážném stavu je vazba lopinaviru na bílkoviny stálá při koncentracích pozorovaných při podávání 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně, a je srovnatelná u zdravých osob i u HIV pozitivních pacientů.

### Biotransformace

Pokusy *in vitro* s lidskými jaterními mikrosomy naznačují, že lopinavir se metabolizuje zejména oxidací. Lopinavir je výrazně metabolizován cestou hepatálního cytochromového systému P450, téměř výhradně izoenzymem CYP3A. Ritonavir je silný inhibitor CYP3A, který inhibuje metabolismus lopinaviru, a proto zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru. Studie u lidí s <sup>14</sup>C-značeným lopinavirem prokázala, že 89% plazmatické radioaktivity po jedné dávce 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru bylo způsobeno mateřskou léčivou látkou. U lidí bylo identifikováno nejméně 13 oxidativních metabolitů lopinaviru. Hlavním metabolitem s antivirovou aktivitou je epimerický pár 4-oxo a 4-hydroxy metabolitu, ten však tvoří jen nepatrné množství celkové plazmatické radioaktivity. Bylo prokázáno, že ritonavir indukuje metabolické enzymy, což má za následek indukci vlastního metabolismu a pravděpodobně indukci metabolismu lopinaviru. Koncentrace lopinaviru před podáním další dávky klesají po opakovaném podání v čase a stabilizují se zhruba za 10 dní až 2 týdny.

### Eliminace

Po podání dávky 400/100 mg <sup>14</sup>C-lopinaviru/ritonaviru lze zjistit přibližně 10,4 ± 2,3 % podané dávky <sup>14</sup>C-lopinaviru v moči a 82,6 ± 2,5 % ve stolici. V moči se vyskytuje přibližně 2,2 % a ve stolici 19,8 % podaného lopinaviru v nezměněné formě. Po opakovaném podávání se močí vyloučí méně než 3 % dávky lopinaviru v nezměněné formě. Účinný poločas lopinaviru (poměr vrcholové a minimální hladiny) při dvanáctihodinovém intervalu podávání je v průměru 5-6 hodin a zřejmá perorální clearance (CL/F) lopinaviru je 6-7 l/hod.

Dávkování jednou denně: farmakokinetika lopinaviru/ritonaviru podávaného jednou denně byla hodnocena u HIV-1 pozitivních subjektů antiretrovirotiky dříve neléčených. Lopinavir/ritonavir byl podáván v dávce 800/200 mg v kombinaci s emtricitabinem v dávce 200 mg a tenofoviem DF v dávce 300 mg jakožto součást dávkovacího režimu jedné denní dávky. Při opakovaném podávání lopinaviru/ritonaviru v dávce 800/200 mg jednou denně po dobu 2 týdnů bez omezení jídla (n = 16) byla střední hodnota ± SD vrcholové plazmatické koncentrace lopinaviru (C<sub>max</sub>) 14,8 ± 3,5 mg/ml a bylo jí dosaženo přibližně 6 hodin po podání. Střední hodnota minimální koncentrace v ustáleném stavu před podáním ranní dávky byla 5,5 ± 5,4 mg/ml. Průměrná hodnota AUC lopinaviru během 24 hodinového dávkovacího intervalu byla 206,5 ± 89,7 mg·h/ml.

Ve srovnání s dávkovacím režimem dvou denních dávek je podávání jedné denní dávky spojeno s poklesem hodnot  $C_{\min}/C_{\text{prům}}$  o přibližně 50%.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pediatrická populace*

U dětí mladších 2 let jsou jen omezené farmakokinetické údaje. Byla studována farmakokinetika perorálního roztoku lopinaviru/ritonaviru, podávaného v dávce 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně a 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně celkem u 53 dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do 12 let. AUC lopinaviru v ustáleném stavu po podání perorálního roztoku lopinaviru/ritonaviru v dávce 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně bez nevirapinu (n=12) byla 72,6 ± 31,1 µg.hod/ml, C<sub>max</sub> byla 8,2 ± 2,9 µg/ml a C<sub>min</sub> 3,4 ± 2,1 µg/ml. Po podání lopinaviru/ritonaviru v dávce 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně s nevirapinem (n=12) činila v ustáleném stavu hodnota AUC 85,8 ± 36,9 µg.hod/ml, C<sub>max</sub> 10,0 ± 3,3 µg/ml a C<sub>min</sub> 3,6 ± 3,5 µg/ml. Při dávkovacím režimu 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně bez nevirapinu a 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně s nevirapinem byly zjištěny plazmatické koncentrace lopinaviru obdobné jako koncentrace při podávání dávky 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně bez nevirapinu dospělým osobám.

### *Pohlaví, rasa a věk*

Farmakokinetika lopinaviru/ritonavir nebyla studována u starších osob. U dospělých pacientů nebyly pozorovány farmakokinetické rozdíly z hlediska věku a pohlaví. Farmakokinetické rozdíly v závislosti na rase nebyly zjištěny.

### *Těhotenství a poporodní období*

V otevřené farmakokinetické studii u 12 HIV-pozitivních těhotných žen do 20. týdne těhotenství na kombinované antiretrovirové terapii byla zahájena léčba kombinací lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dvě tablety 200/50 mg) dvakrát denně do gestačního stáří 30 týdnů.

Ve 30. gestačním týdnu byla dávka zvýšena na 500/125 mg (dvě 200/50 mg tablety plus jedna 100/25 mg tableta) dvakrát denně, až do 2 týdnů po porodu. Plazmatické koncentrace lopinaviru byly měřeny ve čtyřech 12hodinových intervalech během druhého trimestru (20. - 24. gestační týden), ve třetím trimestru před zvýšením dávky (30. gestační týden), pak po zvýšení dávky (32. gestační týden) a 8 týdnů po porodu. Zvýšení dávky nevedlo k signifikantnímu zvýšení plazmatické koncentrace lopinaviru.

V jiné otevřené farmakokinetické studii dostávalo 19 HIV-pozitivních těhotných žen lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denně jako součást kombinované antiretrovirové terapie během těhotenství od doby před početím. Byla shromážděna série krevních vzorků získaných před začátkem dávkování a pak v 12hodinových intervalech v druhém trimestru, třetím trimestru, při narození a 4 – 6 týdnů po porodu (u žen, které pokračovaly v léčbě po porodu) pro farmakokinetickou analýzu celkových a nevázaných hladin plazmatické koncentrace lopinaviru.

Farmakokinetické údaje od HIV-1 pozitivních těhotných žen, které dostávaly tablety 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denně jsou prezentovány v Tabulce 6 (viz bod 4.2).

Tabulka 6

<b>Průměrné (%CV) ustálené farmakokinetické parametry lopinaviru u HIV-pozitivních těhotných žen</b>			
<b>Farmakokinetický parametr</b>	<b>2. trimestr n = 17*</b>	<b>3. trimestr n = 23</b>	<b>Po porodu n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>predose</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pro C <sub>max</sub> ** n = 16 pro C <sub>predose</sub>			

### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika lopinaviru/ritonavir nebyla studována u pacientů s poruchou funkce ledvin. Protože však renální clearance lopinaviru je zanedbatelná, u pacientů s poruchou funkce ledvin se pokles celkové tělesné clearance neočekává.

### *Porucha funkce jater*

Ve studii sledující účinek opakovaných dávek lopinaviru/ritonaviru v dávce 400/100 mg dvakrát denně byl porovnáván ustálený stav farmakokinetických parametrů lopinaviru u pacientů infikovaných HIV s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater a pacientů infikovaných HIV, kteří měli normální funkci jater. Byl pozorován omezený vzestup celkové koncentrace lopinaviru přibližně o 30 %, což zřejmě nemá klinický význam (viz bod 4.2).

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podávání u hlodavců a psů určily hlavní cílové orgány, jako jsou játra, ledviny, štítná žláza, slezina a cirkulující erytrocyty. Změny v játrech naznačují buněčný edém s fokální degenerací. Zatímco expozice vyvolávající tyto změny byla srovnatelná nebo nižší než klinická expozice u lidí, dávky u zvířat byly více než 6x větší než jsou doporučované klinické dávky. U myši byla prokázána mírná tubulární degenerace ledvin při nejméně dvojnásobné expozici léku než

je doporučováno u lidí; u potkanů a psů nebyly ledviny poškozeny. Snížená hladina sérového thyroxinu vedla ke zvýšenému uvolňování TSH s následnou folikulární buněčnou hypertrofií ve štítné žláze potkanů. Tyto změny byly reverzibilní při ukončení podávání léčivé látky a nebyly přítomny u myši a psů. Coombs negativní anisocytóza a poikilocytóza byly pozorovány u potkanů, nikoliv však u myši nebo u psů. Zvětšení sleziny s histiocytózou bylo pozorováno u potkanů, nikoliv však u ostatních živočišných druhů. Zvýšení sérového cholesterolu bylo zjištěno u hlodavců, ale ne u psů, triacylglyceroly byly zvýšeny pouze u myši.

Ve studiích *in vitro* byly klonované lidské draslíkové kanály srdce (HERG) inhibovány o 30 % nejvyššími testovanými koncentracemi lopinaviru/ritonaviru, což odpovídá vystavení 7x vyšším celkovým koncentracím lopinaviru v plazmě a 15x vyšším volným vrcholovým koncentracím lopinaviru v plazmě, než kterých bylo dosaženo u lidí při maximální doporučené terapeutické dávce. Oproti tomu, při podobných koncentracích lopinaviru/ritonaviru nebylo prokázáno žádné zpoždění repolarizace v srdečních Purkyňových vláknkách psů. Nižší koncentrace lopinaviru/ritonaviru nevedly k významné bloádě draslíkového proudu (HERG). Studie tkáňové distribuce prováděné u potkanů neukazovaly na významnou retenci léčivé látky v srdci; 72hodinová AUC v srdci tvořila přibližně 50 % zjištěné plazmatické AUC. Je proto rozumné předpokládat, že koncentrace lopinaviru v srdci nebudou významně vyšší než plazmatické koncentrace.

U psů byly na elektrokardiogramu pozorovány prominující vlny U spolu s prodlouženým intervalem PR a bradykardií. Předpokládá se, že tyto účinky byly způsobeny elektrolytovou dysbalancí.

Klinický význam těchto předklinických dat není znám, avšak potenciální účinky tohoto přípravku na srdce u lidí nelze vyloučit (viz body 4.4 a 4.8).

U potkanů byla při podávání dávek toxických pro matku pozorována embryotoxicita (ztráta březosti, snížená životnost plodů, pokles tělesné hmotnosti plodů, zvýšená frekvence odchylek kostry) a toxicita při postnatálním vývoji (pokles přežívání mláďat). Systémová expozice lopinaviru/ritonaviru v dávkách toxických pro matku a toxických pro vývoj mláďate byla nižší než zamýšlená terapeutická expozice léku u lidí.

Dlouhodobé studie na myších sledující kancerogenitu lopinaviru/ritonaviru odhalily negenotoxickou, mitogenní indukci jaterních nádorů, která obecně představuje malé riziko výskytu nádorového bujení u lidí.

Ve studiích kancerogenity u potkanů nebyly zjištěny žádné nálezy svědčící pro vznik nádorů. V celé řadě testů *in vitro* a *in vivo* včetně Amesova rozboru bakteriální reverzní mutace, myšičího lymfomu, mikronukleární test u myši a rozboru chromozomálních aberací lidských lymfocytů však nebylo zjištěno, že by lopinavir/ritonavir byl mutagenní nebo klastogenní.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

sorbitan-laurát

koloidní bezvodý oxid křemičitý

kopovidon

natrium-stearyl-fumarát

*Potahová vrstva: ∴*

hypromelosa

oxid titaničitý (E171)

makrogol

hyprolosa

mastek

koloidní bezvodý oxid křemičitý  
polysorbát 80

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

HDPE lahvička: Po prvním otevření spotřebujte do 120 dnů.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku po prvním otevření viz bod 6.3.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety

OPA/Al/PVC-Al blistr. K dispozici jsou následující balení:

- Vícenásobná balení obsahující 60 nebo 60 x 1 (2 krabičky po 30 nebo 30 x 1) potahovaných tablet.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s hliníkovou indukční těsnicí vložkou a vysoušedlem. K dispozici jsou následující balení:

- 1 lahvička obsahující 60 potahovaných tablet.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety

OPA/Al/PVC-Al blistr. K dispozici jsou následující balení:

- Vícenásobná balení obsahující 120 nebo 120 x 1 (4 krabičky po 30 nebo 30 x 1) potahovaných tablet nebo 360 (12 krabiček po 30) potahovaných tablet.

HDPE lahvička s bílým neprůhledným polypropylenovým šroubovacím uzávěrem s hliníkovou indukční těsnicí vložkou a vysoušedlem. K dispozici jsou následující balení:

- 1 lahvička obsahující 120 potahovaných tablet.
- vícenásobné balení obsahující 360 (3 lahvičky po 120) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

Jakýkoli nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14 Leden 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Další informace o tomto přípravku naleznete na webových stránkách Evropské lékové agentury  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Nizozemsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Dále je třeba aktualizovaný RMP předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ S BLISTRY (S BLUE BOXEM)

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení: 120 potahovaných tablet (4 krabičky po 30)

Vícenásobné balení: 120x1 potahovaných tablet (4 krabičky po 30x1)

Vícenásobné balení: 360 potahovaných tablet (12 krabiček po 30)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ S BLISTRY (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet  
30x1 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/004 – 120 potahovaných tablety  
EU/1/15/1067/006 – 120x1 potahovaných tablet  
EU/1/15/1067/005 – 360 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ S BLISTRY (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 100 mg a ritonavirum 25 mg pro optimální farmakokinetiku

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení: 60 potahovaných tablet (2 balení po 30)

Vícenásobné balení: 60x1 potahovaných tablet (2 balení po 30x1)

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN: }

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ S BLISTRY (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 100 mg a ritonavirum 25 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

30 potahovaných tablet  
30x1 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, není určeno k samostatnému prodeji.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/001 – 60 potahovaných tablet  
EU/1/15/1067/002 – 60x1 potahovaných tablet

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA (LAHVIČKA)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

120 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****LAHVIČKA (ŠTÍTEK)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

120 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/008

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ LAHVIČEK (S BLUE BOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

Vícenásobné balení: 360 (3 lahvičky po 120) potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNITŘNÍ KRABÍČKA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ LAHVIČEK (BLUE BOXU)**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta  
120 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. ZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ LAHVÍČEK (ŠTÍTEK)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

120 potahovaných tablet

Součást vícenásobného balení, nelze prodávat samostatně.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA (LAHVIČKA)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje: lopinavirum 100 mg a ritonavirum 25 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****LAHVIČKA (ŠTÍTEK)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje lopinavirum 200 mg a ritonavirum 50 mg pro optimální farmakokinetiku.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety  
60 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

Po prvním otevření použijte do 120 dnů.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/15/1067/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety  
lopinavirum/ritonavirum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Mylan SAS

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. šarže

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg potahované tablety** lopinavirum/ritonavirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan užívat
3. Jak se Lopinavir/Ritonavir Mylan užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan a k čemu se používá**

- Váš lékař Vám předepsal lopinavir/ritonavir, aby bylo možné ovlivnit Vaši infekci virem lidské imunodeficiency (HIV). Lopinavir/ritonavir to činí tím, že zpomaluje šíření infekce ve Vašem organismu.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan neléčí infekci HIV ani AIDS.
- Lopinavir/ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let nebo starší, dospívající a dospělé, kteří jsou infikováni virem HIV, tedy virem, jenž způsobuje AIDS.
- Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje léčivé látky lopinavir a ritonavir. Lopinavir/ritonavir je antiretrovirové léčivo. Patří do skupiny léčiv, nazývané inhibitory proteázy.
- Lopinavir/ritonavir je určen k použití v kombinaci s dalšími protivirovými léky. Váš lékař s Vámi léčbu probere a určí, které léky jsou pro Vás nejlepší.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan užívat**

**Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan jestliže:**

- jste alergický(á) na lopinavir, ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte závažné jaterní onemocnění.

**Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan s jakýmkoliv z následujících léků:**

- astemizol nebo terfenadin (běžně používané k léčbě příznaků alergií – tyto léky lze koupit bez lékařského předpisu);
- perorálně podaný (užívaný ústy) midazolam, triazolam (používané k odstranění úzkosti a/nebo obtíží se spánkem);
- pimozid (používaný k léčbě schizofrenie);
- kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a závažných depresivních onemocnění);

- lurasidon (používaný k léčbě deprese);
- ranolazin (používaný k léčbě chronické bolesti na hrudi [angina pectoris, silná svíravá bolest]);
- cisaprid (používaný k úlevě od některých žaludečních obtíží);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin (používané k léčbě bolestí hlavy);
- amiodaron, dronedaron (používané k léčbě poruch srdečního rytmu);
- lovastatin, simvastatin (užívané ke snížení hladiny cholesterolu v krvi);
- alfuzosin (užívaný k léčbě příznaků zvětšené prostaty u mužů (benigní hyperplazie prostaty, BHP));
- kyselina fusidová (užívaná k léčbě kožních infekcí způsobených bakterií *Staphylococcus*, jako jsou impetigo a infekční dermatitida). Kyselina fusidová předepsaná k léčbě dlouhodobých infekcí kostí a kloubů může být užívána pod dohledem lékaře (viz bod **Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolchicin (používaný k léčbě dny) – pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj (používaný k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C [HCV]);
- avanafil nebo vardenafil (používaný k léčbě erektilní dysfunkce);
- sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně). Sildenafil užívaný k léčbě erektilní dysfunkce může být užíván pod dohledem lékaře (viz bod **Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Pro informace o určitých dalších léčivých přípravcích, jejichž užívání vyžaduje zvláštní opatrnost, si přečtěte seznam léčiv níže v bodě „**Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**“.

Pokud v současné době užíváte některý z těchto léků, požádejte svého lékaře, aby provedl nezbytné změny v léčbě Vašich dalších onemocnění, nebo upravil Vaši antiretrovirovou léčbu.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lopinavir/Ritonavir Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Důležité informace

- U lidí užívající lopinavir/ritonavir se mohou nadále vyskytovat infekce nebo jiné choroby spojené s onemocněním HIV a AIDS. Je proto důležité, abyste po dobu užívání lopinaviru/ritonavirů zůstali pod dozorem Vašeho lékaře.
- **I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV**, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

### Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytuje/vyskytoval(a)

- **Hemofilie** typu A a B, neboť lopinavir/ritonavir může zvyšovat riziko krvácení.
- **Cukrovka**, neboť u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir, byly hlášeny zvýšené hladiny cukru.
- **Jaterní obtíže** v minulosti, neboť u pacientů, jež dříve trpěli onemocněním jater, včetně chronické hepatitidy B a C, existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

### Oznamte svému lékaři, pokud u sebe nebo u svého dítěte zaznamenáte

- Nevolnost, zvracení, bolesti břicha, obtíže s dýcháním a závažnou slabost ve svalech nohou a rukou, jelikož tyto příznaky mohou ukazovat na zvýšení hladiny kyseliny mléčné.
- Žízeň, zvýšenou četnost močení, rozmazané vidění nebo úbytek tělesné hmotnosti, neboť tyto mohou ukazovat na zvýšené hladiny cukru v krvi.

- Nevolnost, zvracení, bolesti břicha, protože značné zvýšení množství triacylglycerolů (tuků v krvi) je považováno za rizikový faktor pro vznik pankreatitidy (zánětu slinivky břišní) a tyto příznaky mohou svědčit pro tento stav.
- U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV, u kterých se vyskytly tzv. oportunní infekce (infekce, které se u zdravé populace nevyskytují nebo u ní nezpůsobují onemocnění), se mohou záhy po zahájení anti-HIV léčby objevit příznaky a známky těchto již dříve získaných infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu, umožňující zdolávat infekce, které mohly být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Vedle oportunních infekcí se po zahájení užívání léčiv k potlačení infekce HIV u Vás mohou objevit také autoimunitní onemocnění (stav, kdy imunitní systém organismu napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou vyskytovat v období mnoha měsíců po zahájení léčby přípravkem. Pokud zaznamenáte některý z příznaků infekce nebo jiné příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu nebo zbytku těla, bušení srdce, třes nebo hyperaktivitu, prosím, oznamte to svému lékaři co nejdříve, aby Vám vybral vhodnou léčbu.
- **Ztuhlost kloubů, pobolívání a bolesti** (obzvláště kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové obtíže, neboť u některých pacientů, užívajících tuto léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou krevního zásobení kosti). Délka léčby kombinovanou antiretrovirovou terapií, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažná imunosuprese (snížení aktivity imunitního systému), vyšší body mass index, mimo jiné, mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro vznik tohoto onemocnění.
- **Bolesti svalů**, citlivost nebo slabost, obzvláště v kombinaci s těmito léčivými přípravky. Ve vzácných případech mohou být tyto svalové obtíže závažné.
- Příznaky závratí, točení hlavy, omdlávání nebo pocity nepravidelného srdečního tepu. Lopinavir/ritonavir může způsobovat změny srdečního rytmu a v elektrické aktivitě srdce. Tyto změny mohou být viditelné na EKG (elektrokardiogram).

### Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat:**

- antibiotika (např. rifabutin, rifampicin, klarithromycin);
- léčiva k léčbě rakoviny (např. afatinib, ceritinib, venetoclax, většina inhibitorů tyrosinkinázy jako je dasatinib a nilotinib, také vinkristin a vinblastin);
- protisrážlivé přípravky (např. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepresiva (např. trazodon, bupropion);
- antiepileptická léčiva (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin a valproát);
- antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- léčiva k léčbě dny (např. kolchicin). Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmíte užívat společně s kolchicinem, pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **„Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan“** výše);
- antituberkulóza (bedachilin, delamanid);
- antivirotika působící proti viru hepatitidy C (HCV), která se užívají k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých (např. boceprevir, simeprevir a telaprevir);
- léčiva k léčbě erektilní dysfunkce (např. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová užívaná k léčbě dlouhodobých infekcí kostí a kloubů (např. osteomyelitida – zánětlivé onemocnění kostní dřevě);
- léčivé přípravky na srdce, zahrnující:
  - digoxin;
  - blokátory kalciových kanálů (např. felodipin, nifedipin, nikardipin);
  - léčiva užívaná k nápravě srdečního rytmu (např. bepridil, celkově podaný lidokain, chinidin);
- antagonisté HIV CCR5 (maravirok);
- inhibitory HIV-1 integrázy (např. raltegravir);
- léčiva užívaná ke snížení cholesterolu v krvi (např. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin nebo simvastatin);

- léčiva užívaná k léčbě astmatu a jiných onemocnění, postihujících plíce, jako je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), (např. salmeterol);
- léčiva užívaná k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně) (např. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- léčiva ovlivňující imunitní systém (např. cyklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus);
- léčiva užívaná k odvykání kouření (např. bupropion);
- léčiva k úlevě od bolesti (např. fentanyl);
- léčiva podobná morfinu (např. methadon);
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (např. efavirenz, nevirapin);
- perorální antikoncepce (antikoncepce podávaná ústy) nebo používání antikoncepční náplasti k zabránění otěhotnění (viz bod níže nazvaný **Antikoncepční přípravky**);
- inhibitory proteázy (např. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedativa (např. midazolam užívaný injekčně);
- steroidy (např. budesonid, dexamethason, flutikason-propionát, ethinylestradiol, triamcinolon);
- levothyroxin (používaný k léčbě problémů se štítnou žlázou).

Pro informace o léčivých přípravcích, které nesmíte současně s lopinavirem/ritonavirem užívat, si **přečtěte seznam léčiv výše v bodě „Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan s kterýmkoliv z následujících léků“.**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

#### **Léčiva k léčbě erektilní dysfunkce (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Neužívejte lopinavir/ritonavir**, jestliže v současné době užíváte avanafil nebo vardenafil.
- Lopinavir/ritonavir nesmíte užívat spolu se sildenafilem, určeným k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně) (viz také výše bod „**Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylans jakýmkoliv z následujících léků**“)
- Jestliže užíváte sildenafil nebo tadalafil spolu s lopinavirem/ritonavirem, můžete se vystavit riziku vzniku nežádoucích účinků, jako je snížení krevního tlaku, omdlávání, zrakové změny a erekce penisu trvající déle než 4 hodiny. Pokud u Vás dojde k erekci trvající déle než 4 hodiny, vyhledejte **neodkladně** lékařskou pomoc, abyste předešel trvalému poškození penisu. Lékař Vám tyto příznaky objasní.

#### **Antikoncepční přípravky**

- Jestliže v současné době užíváte k zabránění početí perorální antikoncepční přípravky nebo antikoncepční náplast, máte užívat jiný typ antikoncepce (např. kondom), protože lopinavir/ritonavir může snižovat účinnost ústy užívané nebo náplastové antikoncepce.
- Lopinavir/ritonavir nesnižuje riziko přenosu HIV na jiné osoby. K zabránění přenosu onemocnění pohlavním stykem použijte příslušná preventivní opatření (např. používat kondom).

#### **Těhotenství a kojení**

- Oznamte **ihned** svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět, jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná nebo pokud kojíte dítě.
- Kojící ženy nesmějí užívat lopinavir/ritonavir, pokud tak speciálně neurčí jejich lékař.
- Doporučuje se, aby ženy s infekcí HIV nekojily své děti, protože zde existuje možnost přenosu nákazy HIV na dítě mateřským mlékem.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U lopinaviru/ritonaviru nebyly speciálně ověřovány jeho případné účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Neříd'te auto ani neobsluhujte stroje, pokud zaznamenáte jakýkoliv

nežádoucí účinek (např. pocit na zvracení), který může ovlivnit Vaši schopnost vykonávat tyto funkce bezpečně. Namísto toho se poraďte se svým lékařem.

### 3. Jak se Lopinavir/Ritonavir Mylan užívá

Je důležité, aby tablety přípravku Lopinavir/Ritonavir Mylan byly polykány vcelku, bez kousání, půlení nebo drcení.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á) jak tento přípravek užívat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### V jakém množství se má přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan užívat a kdy?

##### Užití u dospělých

- Obvyklá dávka pro dospělé pacienty je 400 mg/100 mg dvakrát denně, tj. každých 12 hodin, v kombinaci s dalšími léky proti HIV. Dospělí pacienti, kteří doposud neužívali jiná antivirová léčiva, mohou lopinavir/ritonavir užívat také jednou denně v dávce 800 mg/200 mg. Váš lékař Vám poradí, kolik tablet máte užívat. Dospělí pacienti, kteří již dříve užívali jiná antiretrovirová léčiva, mohou lopinavir/ritonavir užívat jednou denně v dávce 800 mg/200 mg, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné.
- Lopinavir/ritonavir nesmí být užíván jednou denně, pokud je užíván spolu s efavirenzem, nevirapinem, karbamazepinem, fenobarbitalem a fenytoinem.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru mohou být užívány s jídlem nebo nalačno.

##### Užití u dětí

- U dětí určí správnou dávku (počet tablet) lékař podle výšky a tělesné hmotnosti dítěte.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru mohou být užívány spolu s jídlem nebo nalačno.

Lopinavir/ritonavir je také k dostání jako potahované tablety 100 mg/25 mg.

#### Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užil(a) více přípravku Lopinavir/Ritonavir Mylan, než jste měli

- Pokud zjistíte, že jste užil(a) vícelopinaviru/ritonaviru, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře.
- Pokud není Váš lékař k zastížení, vyhledejte pomoc v nemocnici.

#### Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě zapomněli užít přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan

##### Pokud užíváte lopinavir/ritonavir dvakrát denně

- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku během 6 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, vezměte si Vaši zmeškanou dávku co nejdříve a potom pokračujte obvyklou dávkou a v obvyklém čase tak, jak Vám bylo předepsáno lékařem.
- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku více než 6 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, neberte si zmeškanou dávku. Vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

##### Pokud užíváte lopinavir/ritonavir jednou denně

- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku během 12 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, vezměte si Vaši zmeškanou dávku co nejdříve a

potom pokračujte obvyklou dávkou a v obvyklém čase tak, jak Vám bylo předepsáno lékařem.

- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku více než 12 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, neberte si zmeškanou dávku. Vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě přestali užívat přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Nepřerušujte užívání, ani si neupravujte denní dávku lopinaviru/ritonaviru bez předchozí porady s Vaším lékařem.
- Lopinavir/ritonavir má být vždy užíván dvakrát denně bez ohledu na to, jak dobře se cítíte, aby mohla být potlačena Vaše infekce HIV.
- Používání lopinaviru/ritonaviru podle doporučení by Vám mělo poskytnout tu nejlepší šanci k oddálení rozvoje rezistence na přípravek.
- Pokud Vám nežádoucí účinky brání v užívání lopinaviru/ritonaviru podle doporučení, oznamte to ihned svému lékaři.
- Vždy mějte v zásobě dostatek lopinaviru/ritonaviru, abyste nezůstal(a) bez léčby. Pokud cestujete nebo potřebujete zůstat v nemocnici, ujistěte se, že máte takové množství lopinaviru/ritonaviru, které Vám vystačí po dobu, než dostanete novou zásobu léku.
- Pokračujte v užívání tohoto léčiva, dokud Váš lékař neurčí jinak.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Obdobně jako všechny léky, může mít i lopinavir/ritonavir nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Je velmi obtížné odlišit nežádoucí účinky lopinaviru/ritonaviru od nežádoucích účinků ostatních léků, které užíváte, nebo od komplikací způsobených infekcí HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

#### **Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů v souvislosti s užíváním tohoto přípravku.**

O těchto nebo jakýchkoli jiných příznacích byste měl(a) ihned informovat svého lékaře. Pokud tento stav přetrvává nebo se zhoršuje, vyhledejte lékařskou pomoc.

**Velmi časté:** nežádoucí účinky mohou postihnout více než 1 z 10 osob

- průjem;
- pocit na zvracení;
- infekce horních cest dýchacích.

**Časté:** nežádoucí účinky mohou postihnout až 1 z 10 ze 100 osob

- zánět slinivky břišní;
- zvracení, zvětšení břicha, bolesti v horní a dolní části břicha, zvýšený odchod střevních plynů konečníkem, poruchy trávení, snížení chuti k jídlu, návrat obsahu žaludku do jícnu (reflux), což může způsobovat bolest;
- **Informujte svého lékaře**, pokud zaznamenáte nevolnost, zvracení nebo bolesti břicha, protože tyto příznaky mohou signalizovat pankreatitidu (zánět slinivky břišní).
- otok nebo zánět žaludku, tenkého či tlustého střeva;
- zvýšení hladin cholesterolu v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů (druh tuků) v krvi, vysoký krevní tlak;
- snížená schopnost těla organismu zpracovávat cukr včetně cukrovky (diabetes mellitus), úbytek tělesné hmotnosti;



- snížený počet červených krvinek, snížený počet bílých krvinek, které jsou potřebné k boji proti infekcím;
- vyrážka, ekzém, nahromadění mastných šupin na kůži;
- závratě, úzkost, potíže se spaním;
- pocit únavy, nedostatek síly a energie, bolesti hlavy včetně migrény;
- hemeroidy;
- zánět jater včetně zvýšení jaterních enzymů;
- alergické reakce včetně kopřivky a zánětu v ústech;
- infekce dolních cest dýchacích;
- zvětšení lymfatických uzlin;
- impotence, neobvykle silné nebo prodloužené menstruační krvácení nebo chybění menstruace;
- poruchy svalů jako je slabost a křeče, bolesti kloubů, svalů a zad;
- poškození nervů periferního nervového systému;
- noční pocení, svědění, vyrážka včetně vystouplých bulek na kůži, kožní infekce, zánět kožních porů nebo vlasových váčků, nahromadění tekutiny v buňkách nebo tkáních.

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- neobvyklé sny;
- ztráta nebo změna vnímání chuti;
- vypadávání vlasů;
- abnormální nález na elektrokardiogramu (EKG) zvaný síňokomorová blokáda ;
- tvorba plaků uvnitř tepen, což může vést k srdečnímu infarktu a cévní mozkové příhodě;
- zánět krevních cév a kapilár;
- zánět žlučových cest;
- nekontrolovatelný třes těla;
- zácpa;
- zánět hlubokých žil, který je spojen s krevními sraženinami;
- sucho v ústech;
- neschopnost udržet stolici;
- zánět dvanáctníku části tenkého střeva právě za žaludkem, poranění nebo vřed v zažívacím ústrojí, krvácení ze zažívacího ústrojí nebo konečníku;
- výskyt červených krvinek v moči;
- tuková ložiska v játrech, zvětšení jater;
- nedostatečná funkce varlat;
- vzplanutí příznaků souvisejících s neaktivní infekcí ve Vašem organismu (imunitní rekonstituce);
- zvýšení chuti k jídlu;
- neobvykle vysoká hladina bilirubinu (barvivo produkované při rozpadu červených krvinek) v krvi;
- snížení sexuální touhy;
- zánět ledvin;
- odumření kosti v důsledku špatného krevního zásobení v dané oblasti;
- afty nebo vředy v ústech, zánět žaludku a střeva;
- selhání ledvin;
- poškození svalových vláken, jež vede k uvolnění obsahu svalových vláken (myoglobinu) do krevního řečiště;
- ušní šelest, jako je bzučení, zvonění nebo hvízdání;
- třes;
- abnormální uzávěr jedné z chlopní (trojcípá chlopeň v srdci);
- závrať (pocitý točení hlavy);
- onemocnění očí, zrakové abnormality;
- zvýšení tělesné hmotnosti.

**Nežádoucí účinky, jejichž frekvence není známa:**

Jiné nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s lopinavirem/ritonavirem: zažloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka), závažná nebo život ohrožující kožní vyrážka a puchýře (Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme).

Pokud se kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

V případě plastových lahviček spotřebujte do 120 dnů po prvním otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje**

- Léčivými látkami jsou lopinavirum a ritonavirum.
- Dalšími složkami jsou sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kopovidon, natrium-stearyl-fumarát, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, hyprolosa, mastek, polysorbát 80.

### **Jak přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg jsou oválné, bikonvexní, bílé potahované tablety se zkoseným okrajem. Na jedné straně je vyraženo „MLR3“ a na druhé straně je tableta hladká. K dispozici jsou ve vícenásobných baleních blistrů se 120, 120 x 1 (4 balení po 30 nebo 30 x 1) nebo 360 (12 balení po 30) potahovanými tabletami, v plastových lahvičkách (obsahujících vysoušedlo, které se nesmí jíst) se 120 potahovanými tabletami a ve vícenásobném balení obsahujícím 360 potahovaných tablet (3 lahvičky po 120).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**Výrobci:**

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 02 658 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 Pharmaceuticals s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 33 299 7080

**Eesti**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

**Polska**

Mylan Sp. z.o.o.

Tel: + 34 900 102 712

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**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Ireland**

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

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Slovenská republika**

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

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: Informace pro uživatele**

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg potahované tablety** lopinavirum/ritonavirum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás nebo Vaše dítě důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylana k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylanužívat
3. Jak se Lopinavir/Ritonavir Mylanužívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Lopinavir/Ritonavir a k čemu se používá**

- Váš lékař Vám předepsal lopinavir/ritonavir, aby bylo možné ovlivnit Vaši infekci virem lidské imunodeficiency (HIV). Lopinavir/ritonavir činí tím, že zpomaluje šíření infekce ve Vašem organismu.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan neléčí infekci HIV ani AIDS.
- Lopinavir/ritonavir je určen pro děti ve věku 2 let nebo starší, dospívající a dospělé, kteří jsou infikováni virem HIV, tedy virem, jenž způsobuje AIDS.
- Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje léčivé látky lopinavir a ritonavir. Lopinavir/ritonavir je antiretrovirové léčivo. Patří do skupiny léčiv, nazývané inhibitory proteázy.
- Lopinavir/ritonavir je určen k použití v kombinaci s dalšími protivirovými léky. Váš lékař s Vámi léčbu probere a určí, které léky jsou pro Vás nejlepší.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan užívat**

##### **Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan jestliže:**

- jste alergický(á) na lopinavir, ritonavir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- máte závažné jaterní onemocnění.

##### **Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan s jakýmkoliv z následujících léků:**

- astemizol nebo terfenadin (běžně používané k léčbě příznaků alergií – tyto léky lze koupit bez lékařského předpisu);
- perorálně podaný (užívaný ústy) midazolam, triazolam (používané k odstranění úzkosti a/nebo obtíží se spánkem);
- pimoqid (používaný k léčbě schizofrenie);
- kvetiapin (používaný k léčbě schizofrenie, bipolárních poruch a závažných depresivních onemocnění);

- lurasidon (používaný k léčbě deprese);
- ranolazin (používaný k léčbě chronické bolesti na hrudi [angína pectoris, silná svíravá bolest]);
- cisaprid (používaný k úlevě od některých žaludečních obtíží);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin, methylergometrin (používané k léčbě bolestí hlavy);
- amiodaron, dronedaron (používané k léčbě poruch srdečního rytmu);
- lovastatin, simvastatin (užívané ke snížení hladiny cholesterolu v krvi);
- alfuzosin (užívaný k léčbě příznaků zvětšené prostaty u mužů (benigní hyperplazie prostaty, BHP));
- kyselina fusidová (užívaná k léčbě kožních infekcí způsobených bakterií *Staphylococcus*, jako jsou impetigo a infekční dermatitida). Kyselina fusidová předepsaná k léčbě dlouhodobých infekcí kostí a kloubů může být užívána pod dohledem lékaře (viz bod Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan);
- kolchicin (používaný k léčbě dny) – pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirem nebo bez něj (používaný k léčbě chronické infekce virem hepatitidy C [HCV]);
- avanafil nebo vardenafil (používaný k léčbě erektilní dysfunkce);
- sildenafil užívaný k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně). Sildenafil užívaný k léčbě erektilní dysfunkce může být užíván pod dohledem lékaře (viz bod **Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Pro informace o určitých dalších léčivých přípravcích, jejichž užívání vyžaduje zvláštní opatrnost, si **prečtěte seznam léčiv níže v bodě „Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan“.**

Pokud v současné době užíváte některý z těchto léků, požádejte svého lékaře, aby provedl nezbytné změny v léčbě Vašich dalších onemocnění, nebo upravil Vaši antiretrovirovou léčbu.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Lopinavir/Ritonavir Mylan se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Důležité informace

- U lidí užívajících lopinavir/ritonavir se mohou nadále vyskytovat infekce nebo jiné choroby spojené s onemocněním HIV a AIDS. Je proto důležité, abyste po dobu užívání lopinaviru/ritonaviru zůstali pod dozorem Vašeho lékaře.
- **I když užíváte tento léčivý přípravek, stále můžete šířit HIV**, ačkoli riziko je účinnou antiretrovirovou léčbou sníženo. Poradte se s lékařem o opatřeních potřebných k zabránění přenosu infekce na další osoby.

### Oznamte svému lékaři, pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vyskytuje/vyskytoval(a)

- **Hemofilie** typu A a B, neboť lopinavir/ritonavir může zvyšovat riziko krvácení.
- **Cukrovka**, neboť u pacientů užívajících lopinavir/ritonavir, byly hlášeny zvýšené hladiny cukru.
- **Jaterní obtíže** v minulosti, neboť u pacientů, jež dříve trpěli onemocněním jater, včetně chronické hepatitidy B a C, existuje zvýšené riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků.

### Oznamte svému lékaři, pokud u sebe nebo u svého dítěte zaznamenáte

- Pocit na zvracení, zvracení, bolesti břicha, obtíže s dýcháním a závažnou slabost ve svalech nohou a rukou, jelikož tyto příznaky mohou ukazovat na zvýšení hladiny kyseliny mléčné.
- Žízeň, zvýšenou četnost močení, rozmazané vidění nebo úbytek tělesné hmotnosti, neboť tyto mohou ukazovat na zvýšené hladiny cukru v krvi.

- Pocit na zvracení, zvracení, bolesti břicha, protože značné zvýšení množství triacylglycerolů (tuků v krvi) je považováno za rizikový faktor pro vznik pankreatitidy (zánětu slinivky břišní) a tyto příznaky mohou svědčit pro tento stav.
- U některých pacientů s pokročilou infekcí HIV, u kterých se vyskytly tzv. oportunní infekce (infekce, které se u zdravé populace nevyskytují nebo u ní nezpůsobují onemocnění), se mohou záhy po zahájení anti-HIV léčby objevit příznaky a známky těchto již dříve získaných infekcí. Má se za to, že tyto příznaky jsou důsledkem zlepšení imunitní odpovědi organismu, umožňující zdolávat infekce, které mohly být bez viditelných příznaků v těle přítomné. Vedle oportunních infekcí se po zahájení užívání léčiv k potlačení infekce HIV u Vás mohou objevit také autoimunitní onemocnění (stav, kdy imunitní systém organismu napadá vlastní zdravé tkáně). Autoimunitní onemocnění se mohou vyskytovat v období mnoha měsíců po zahájení léčby přípravkem. Pokud zaznamenáte některý z příznaků infekce nebo jiné příznaky, jako je svalová slabost, slabost začínající v rukou a nohou a postupující směrem k trupu nebo zbytku těla, bušení srdce, třes nebo hyperaktivitu, prosím, oznamte to svému lékaři co nejdříve, aby Vám vybral vhodnou léčbu.
- **Ztuhlost kloubů, pobolívání a bolesti** (obzvláště kyčelního, kolenního a ramenního) a pohybové obtíže, neboť u některých pacientů, užívajících tuto léčbu, se může vyvinout onemocnění kostí zvané osteonekróza (odumření kostní tkáně způsobené ztrátou krevního zásobení kosti). Délka léčby kombinovanou antiretrovirovou terapií, užívání kortikosteroidů, konzumace alkoholu, závažná imunoprese (snížení aktivity imunitního systému), vyšší body mass index, mimo jiné, mohou být některými z mnoha rizikových faktorů pro vznik tohoto onemocnění.
- **Bolesti svalů**, citlivost nebo slabost, obzvláště v kombinaci s těmito léčivými přípravky. Ve vzácných případech mohou být tyto svalové obtíže závažné.
- Příznaky závratí, točení hlavy, omdlávání nebo pocity nepravidelného srdečního tepu. Lopinavir/ritonavir může způsobovat změny srdečního rytmu a v elektrické aktivitě srdce. Tyto změny mohou být viditelné na EKG (elektrokardiogram).

### Další léčivé přípravky a Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat:**

- antibiotika (např. rifabutin, rifampicin, klarithromycin);
- léčiva k léčbě rakoviny (např. afatinib, ceritinib, venetoclax, většina inhibitorů tyrosinkinázy jako je dasatinib a nilotinib, také vinkristin a vinblastin);
- protisrážlivé přípravky (např. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepresiva (např. trazodon, bupropion);
- antiepileptická léčiva (např. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin a valproát);
- antimykotika (např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- léčiva k léčbě dny (např. kolchicin). Přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan nesmíte užívat společně s kolchicinem, pokud máte problémy s ledvinami a/nebo s játry (viz bod **„Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan“** výše);
- antituberkulotika (bedachilin, delamanid);
- antivirotika působící proti viru hepatitidy C (HCV), která se užívají k léčbě chronické hepatitidy C u dospělých (např. boceprevir, simeprevir a telaprevir);
- léčiva k léčbě erektilní dysfunkce (např. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová užívaná k léčbě dlouhodobých infekcí kostí a kloubů (např. osteomyelitida – zánětlivé onemocnění kostní dřevě);
- léčivé přípravky na srdce, zahrnující:
  - digoxin;
  - blokátory kalciových kanálů (např. felodipin, nifedipin, nikardipin);
  - léčiva užívaná k nápravě srdečního rytmu (např. bepridil, celkově podaný lidokain, chinidin);
- antagonisté HIV CCR5 (maravirok);
- inhibitory HIV-1 integrázy (např. raltegravir);
- léčiva užívaná ke snížení cholesterolu v krvi (např. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin nebo simvastatin);

- léčiva užívaná k léčbě astmatu a jiných onemocnění, postihujících plíce, jako je chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN), (např. salmeterol);
- léčiva užívaná k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně) (např. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- léčiva ovlivňující imunitní systém (např. cyklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus);
- léčiva užívaná k odvykání kouření (např. bupropion);
- léčiva k úlevě od bolesti (např. fentanyl);
- léčiva podobná morfinu (např. methadon);
- nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) (např. efavirenz, nevirapin);
- perorální antikoncepce (antikoncepce podávaná ústy) nebo používání antikoncepční náplasti k zabránění otěhotnění (viz bod níže nazvaný **Antikoncepční přípravky**);
- inhibitory proteázy (např. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedativa (např. midazolam užívaný injekčně);
- steroidy (např. budesonid, dexamethason, flutikason-propionát, ethinylestradiol, triamcinolon);
- levothyroxin (používaný k léčbě problémů se štítnou žlázou).

Pro informace o léčivých přípravcích, které nesmíte současně s lopinavirem/ritonavirem užívat si **prečtete seznam léčiv výše v bodě „Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan s kterýmkoliv z následujících léků“.**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vy nebo Vaše dítě užíváte, které jste v nedávné době užívali nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

#### **Léčiva k léčbě erektilní dysfunkce (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Neužívejte lopinavir/ritonavir**, jestliže v současné době užíváte avanafil nebo vardenafil.
- Lopinavir/ritonavir nesmíte užívat spolu se sildenafilem, určeným k léčbě plicní arteriální hypertenze (vysoký krevní tlak v plicní tepně) (viz také výše bod „**Neužívejte přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylans jakýmkoliv z následujících léků**“)
- Jestliže užíváte sildenafil nebo tadalafil spolu s lopinavirem/ritonavirem, můžete se vystavit riziku vzniku nežádoucích účinků, jako je snížení krevního tlaku, omdlávání, zrakové změny a erekce penisu trvající déle než 4 hodiny. Pokud u vás dojde k erekci trvající déle než 4 hodiny, vyhledejte **neodkladně** lékařskou pomoc, abyste předešel trvalému poškození penisu. Lékař Vám tyto příznaky objasní.

#### **Antikoncepční přípravky**

- Jestliže v současné době užíváte k zabránění početí perorální přípravky nebo antikoncepční náplast, máte užívat jiný typ antikoncepce (např. kondom), protože lopinavir/ritonavir může snižovat účinnost ústy užívané nebo náplast'ové antikoncepce.
- Lopinavir/ritonavir snižuje riziko přenosu HIV na jiné osoby. K zabránění přenosu onemocnění pohlavním stykem použijte příslušná preventivní opatření (např. používat kondom).

#### **Těhotenství a kojení**

- Oznamte **ihned** svému lékaři, pokud plánujete otěhotnět, jste těhotná, domníváte se, že byste mohla být těhotná nebo pokud kojíte dítě.
- Kojící ženy nesmějí užívat lopinavir/ritonavir, pokud tak speciálně neurčí jejich lékař.
- Doporučuje se, aby ženy s infekcí HIV nekojily své děti, protože zde existuje možnost přenosu nákazy HIV na dítě mateřským mlékem.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

U lopinaviru/ritonaviru nebyly speciálně ověřovány jeho případné účinky na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Neříd'te auto ani neobsluhujte stroje, pokud zaznamenáte jakýkoliv



nežádoucí účinek (např. pocit na zvracení), který může ovlivnit Vaši schopnost vykonávat tyto funkce bezpečně. Namísto toho se poraďte se svým lékařem.

### 3. Jak se přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan užívá

Je důležité, aby tablety přípravku Lopinavir Ritonavir Mylan byly polykány vcelku, bez kousání, půlení nebo drcení.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á) jak tento přípravek užívat, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

#### V jakém množství se má přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan užívat a kdy?

##### Užití u dospělých

- Obvyklá dávka pro dospělé pacienty je 400 mg/100 mg dvakrát denně, tj. každých 12 hodin, v kombinaci s dalšími léky proti HIV. Dospělí pacienti, kteří doposud neužívali jiná antivirotická léčiva, mohou lopinavir/ritonavir užívat také jednou denně v dávce 800 mg/200 mg. Váš lékař Vám poradí, kolik tablet máte užívat. Dospělí pacienti, kteří již dříve užívali jiná antiretrovirická léčiva, mohou tablety lopinaviru/ritonaviru užívat jednou denně v dávce 800 mg/200 mg, pokud jejich lékař rozhodne, že je to vhodné.
- Lopinavir/ritonavir smí být užíván jednou denně, pokud je užíván spolu s efavirenzem, nevirapinem, karbamazepinem, fenobarbitalem a fenytoinem.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru mohou být užívány s jídlem nebo nalačno.

##### Užití u dětí ve věku 2 let a starších

- Při podávání přípravku dítěti určí správnou dávku (počet tablet) lékař podle výšky a tělesné hmotnosti dítěte.
- Tablety přípravku lopinaviru/ritonaviru mohou být užívány spolu s jídlem nebo nalačno.

Lopinavir/ritonavir je dodáván také jako potahované tablety 200 mg/50 mg. Pro děti mohou být vhodné jiné formy tohoto léku. Zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě užil(a) více přípravku Lopinavir/Ritonavir Mylan, než jste měli

- Pokud zjistíte, že jste užil(a) víc lopinaviru/ritonaviru, než jste měl(a), kontaktujte ihned svého lékaře.
- Pokud není Váš lékař k zastížení, vyhledejte pomoc v nemocnici.

#### Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě zapomněli užít přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan

##### Pokud užíváte lopinavir/ritonavir dvakrát denně

- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku během 6 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, vezměte si Vaši zmeškanou dávku co nejdříve a potom pokračujte obvyklou dávkou a v obvyklém čase tak, jak Vám bylo předepsáno lékařem.
- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku více než 6 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, neberte si zmeškanou dávku. Vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

##### Pokud užíváte lopinavir/ritonavir jednou denně

- Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku během 12 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, vezměte si Vaši zmeškanou dávku co nejdříve a potom pokračujte obvyklou dávkou a v obvyklém čase tak, jak Vám bylo předepsáno lékařem.

Pokud si uvědomíte, že jste si zapomněl(a) vzít dávku léku více než 12 hodin od Vašeho obvyklého času užívání, neberte si zmeškanou dávku. Vezměte si další dávku jako obvykle. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste Vy nebo Vaše dítě přestali užívat přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Nepřerušujte užívání, ani si neupravujte denní dávku lopinaviru/ritonaviru bez předchozí rady s Vaším lékařem.
- Lopinavir/ritonavir má být vždy užíván dvakrát denně bez ohledu na to, jak dobře se cítíte, aby mohla být potlačena Vaše infekce HIV.
- Používání lopinaviru/ritonaviru podle doporučení by Vám mělo poskytnout tu nejlepší šanci k oddálení rozvoje rezistence na přípravek.
- Pokud Vám nežádoucí účinky brání v užívání lopinaviru/ritonaviru podle doporučení, oznamte to ihned svému lékaři.
- Vždy mějte v zásobě dostatek lopinaviru/ritonaviru, abyste nezůstal(a) bez léčby. Pokud cestujete nebo potřebujete zůstat v nemocnici, ujistěte se, že máte takové množství lopinaviru/ritonaviru, které Vám vystačí po dobu, než dostanete novou zásobu léku.
- Pokračujte v užívání tohoto léčiva, dokud Vás lékař neurčí jinak.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Obdobně jako všechny léky, může mít i lopinavir/ritonavir nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Je velmi obtížné odlišit nežádoucí účinky lopinaviru/ritonaviru od nežádoucích účinků ostatních léků, které užíváte, nebo od komplikací způsobených infekcí HIV.

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu a životním stylem a v případě lipidů v krvi někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

### **Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u pacientů v souvislosti s užíváním tohoto přípravku.**

O těchto nebo jakýchkoli jiných příznacích byste měl(a) ihned informovat svého lékaře. Pokud tento stav přetrvává nebo se zhoršuje, vyhledejte lékařskou pomoc.

**Velmi časté:** nežádoucí účinky (postihují více než 1 z 10 uživatelů):

- průjem;
- pocit na zvracení;
- infekce horních cest dýchacích.

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 ze 10 osob

- zánět slinivky břišní;
- zvracení, zvětšení břicha, bolesti v horní a dolní části břicha, zvýšený odchod střevních plynů konečníkem, poruchy trávení, snížení chuti k jídlu, návrat obsahu žaludku do jícnu (reflux), což může způsobovat bolest;
  - **Informujte svého lékaře**, pokud zaznamenáte nevolnost, zvracení nebo bolesti břicha, protože tyto příznaky mohou signalizovat pankreatitidu (zánět slinivky břišní).
- otok nebo zánět žaludku, tenkého či tlustého střeva;
- zvýšení hladin cholesterolu v krvi, zvýšení hladin triacylglycerolů (druh tuků) v krvi, vysoký krevní tlak;

- snížená schopnost těla organismu zpracovávat cukr včetně cukrovky (diabetes mellitus), úbytek tělesné hmotnosti;
- snížený počet červených krvinek, snížený počet bílých krvinek, které jsou potřebné k boji proti infekcím;
- vyrážka, ekzém, nahromadění mastných šupin na kůži;
- závratě, úzkost, potíže se spaním;
- pocit únavy, nedostatek síly a energie, bolesti hlavy včetně migrény;
- hemeroidy;
- zánět jater včetně zvýšení jaterních enzymů;
- alergické reakce včetně kopřivky a zánětu v ústech;
- infekce dolních cest dýchacích;
- zvětšení lymfatických uzlin;
- impotence, neobvykle silné nebo prodloužené menstruační krvácení nebo chybění menstruace;
- poruchy svalů jako je slabost a křeče, bolesti kloubů, svalů a zad;
- poškození nervů periferního nervového systému;
- noční pocení, svědění, vyrážka včetně vystouplých bulek na kůži, kožní infekce, zánět vlasových míšků, nahromadění tekutiny v buňkách nebo tkáních.

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- neobvyklé sny;
- ztráta nebo změna vnímání chuti;
- vypadávání vlasů;
- abnormální nález na elektrokardiogramu (EKG) zvaný síňokomorová blokáda;
- tvorba plaků uvnitř tepen, což může vést k srdečnímu infarktu a cévní mozkové příhodě;
- zánět krevních cév a kapilár;
- zánět žlučových cest;
- nekontrolovatelný třes těla;
- zácpa;
- zánět hlubokých žil, který je spojen s krevními sraženinami;
- sucho v ústech;
- neschopnost udržet stolici;
- zánět dvanáctníku části tenkého střeva právě za žaludkem, poranění nebo vřed v zažívacím ústrojí, krvácení ze zažívacího ústrojí nebo konečníku;
- výskyt červených krvinek v moči;
- tuková ložiska v játrech, zvětšení jater;
- nedostatečná funkce varlat;
- vzplanutí příznaků souvisejících s neaktivní infekcí ve vašem organismu (imunitní rekonstituce);
- zvýšení chuti k jídlu;
- neobvykle vysoká hladina bilirubinu (barvivo produkované při rozpadu červených krvinek) v krvi;
- snížení sexuální touhy;
- zánět ledvin;
- odumření kosti v důsledku špatného krevního zásobení v dané oblasti;
- afty nebo vředy v ústech, zánět žaludku a střeva;
- selhání ledvin;
- poškození svalových vláken, jež vede k uvolnění obsahu svalových vláken (myoglobinu) do krevního řečiště;
- ušní šelest, jako je bzučení, zvonění nebo hvízdání;
- třes;
- abnormální uzávěr jedné z chlopní (trojčípá chlopeň v srdci);
- závrať (pocit točení hlavy);
- onemocnění očí, zrakové abnormality;
- zvýšení tělesné hmotnosti.

**Nežádoucí účinky, jejichž frekvence není známa**

Jiné nežádoucí účinky, které byly hlášeny v souvislosti s lopinavirem/ritonavirem: zažloutnutí kůže nebo bělma očí (žloutenka), závažná nebo život ohrožující kožní vyrážka a puchýře (Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme).

Pokud se kterýkoliv z těchto nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte i v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Lopinavi/Ritonavir Mylan uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

V případě plastových lahviček spotřebujte do 120 dnů po prvním otevření.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje**

- Léčivými látkami jsou lopinavirum a ritonavirum.
- Dalšími složkami jsou sorbitan-laurát, koloidní bezvodý oxid křemičitý, kopovidon, natrium-stearyl-fumarát, hypromelosa, oxid titaničitý (E171), makrogol, hyprolosa, mastek, polysorbát 80.

### **Jak přípravek Liponavir/Ritonavir Mylan vypadá a co obsahuje toto balení**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg jsou oválné, bikonvexní, bílé potahované tablety se zkoseným okrajem. Na jedné straně je vyraženo „MLR4“ a na druhé straně je tableta hladká.

K dispozici jsou ve vícenásobných baleních blistrů se 60 nebo 60 x 1 (2 balení po 30 nebo 30 x 1) potahovanými tabletami a v plastových lahvičkách (obsahujících vysoušedlo, které se **nesmí** jíst) se 60 potahovanými tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francie

**Výrobci:**

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

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Ljubomir Marcov  
Тел.: +359 2 9620948 / +359 2 9620931  
Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan AB  
Tlf: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan dura GmbH  
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: + 31 33 299 7080

**Eesti**

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

**Norge**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Sverige)

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L

**Polska**

Mylan Sp. z.o.o.

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**

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

**Ísland**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750  
(Svíþjóð)

**Italia**

Mylan S.p.A  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Pharmaceutical Trading Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 99403969

**Latvija**

BGP Products SIA  
Tel: +371 676 055 80

Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

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

**România**

A&G Med Trading SRL  
Tel: + 4021 332 49 91

**Slovenija**

GSP Proizvodi d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 31 85

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Mylan OY  
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.