

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 25 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Περίπου 15,0 mm x 8,0 mm, λευκού χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο με στρογγυλεμένα άκρα, το οποίο φέρει την επισήμανση «MLR4» στη μία πλευρά και καμία επισήμανση στην άλλη.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Περίπου 18,8 mm x 10,0 mm, λευκού χρώματος, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο, ωοειδές, αμφίκυρτο δισκίο με στρογγυλεμένα άκρα, το οποίο φέρει την επισήμανση «MLR3» στη μία πλευρά και καμία επισήμανση στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το lopinavir/ritonavir ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για τη θεραπεία ασθενών που έχουν λοίμωξη από ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1) παιδιών άνω των 2 ετών, εφήβων και ενηλίκων.

Η επιλογή του lopinavir/ritonavir για την αντιμετώπιση των ασθενών με λοίμωξη HIV που έχουν ήδη λάβει αναστολείς πρωτεασών πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένες εξετάσεις για την ανοχή στον ιό και στο ιστορικό θεραπείας των ασθενών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το lopinavir/ritonavir θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρούς που έχουν εμπειρία στη θεραπεία της λοίμωξης HIV.

Τα δισκία lopinavir/ritonavir πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μην μασώνται, σπάνε ή θρυμματίζονται.

### Δοσολογία

#### *Ενήλικες και έφηβοι*

Η συνήθης συνιστώμενη δοσολογία των δισκίων lopinavir/ritonavir είναι 400/100 mg (δύο δισκία των 200/50 mg) δύο φορές ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Για ενήλικες ασθενείς, σε περιπτώσεις όπου η δοσολογία των δισκίων μία φορά ημερησίως κρίνεται απαραίτητη για τη διαχείριση του ασθενούς, τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορούν να χορηγηθούν ως 800/200 mg (τέσσερα δισκία των 200/50 mg) άπαξ ημερησίως με ή χωρίς τροφή. Η χρήση του δοσολογικού σχήματος μία φορά ημερησίως θα πρέπει να περιοριστεί στους ενήλικες ασθενείς που έχουν μόνο πολύ λίγες μεταλλάξεις σχετιζόμενες με αναστολείς πρωτεασών (PI) (π.χ. λιγότερες από 3 μεταλλάξεις στους PI σύμφωνα με τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, βλέπε παράγραφο 5.1 για την πλήρη περιγραφή του πληθυσμού) και θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ο κίνδυνος για μικρότερη ικανότητα διατήρησης της ιολογικής καταστολής (βλέπε παράγραφο 5.1) και υψηλότερο κίνδυνο διάρροιας (βλέπε παράγραφο 4.8) συγκρινόμενο με τη συνιστώμενη συνήθη δοσολογία δύο φορές ημερησίως.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός (2 ετών και άνω)*

Η δόση ενηλίκων των δισκίων lopinavir/ritonavir (400/100 mg δύο φορές ημερησίως) μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε παιδιά με βάρος 40 kg και άνω ή με Επιφάνεια Σώματος (ΕΣ)\* μεγαλύτερη του 1,4 m<sup>2</sup>. Για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg ή έχουν επιφάνεια σώματος μεταξύ 0,5 και 1,4 m<sup>2</sup> και μπορούν να καταπίνουν δισκία, παρακαλούμε αναφερθείτε στις δοσολογικές οδηγίες παρακάτω. Με βάση τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα, το lopinavir/ritonavir δεν πρέπει να χορηγείται άπαξ ημερησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

Πριν από τη συνταγογράφηση των δισκίων lopinavir/ritonavir 100/25 mg, θα πρέπει να αξιολογείται η ικανότητα κατάποσης ολόκληρων δισκίων από βρέφη και μικρά παιδιά. Για βρέφη και μικρά παιδιά που δεν είναι σε θέση να καταπιούν δισκία, θα πρέπει να εξετάζεται η διαθεσιμότητα καταλληλότερων σκευασμάτων που περιέχουν lopinavir/ritonavir.

Ο ακόλουθος πίνακας περιέχει δοσολογικές οδηγίες για τα δισκία lopinavir/ritonavir 100/25 mg βάσει του σωματικού βάρους και της επιφάνειας σώματος.

<b>Οδηγίες παιδιατρικής δοσολογίας χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση efavirenz ή nevirapine*</b>		
Βάρος (kg)	Επιφάνεια Σώματος (m <sup>2</sup> )	Συνιστώμενος αριθμός δισκίων 100/25 mg δύο φορές ημερησίως
15 έως 25	≥ 0,5 έως < 0,9	2 δισκία (200/50 mg)
> 25 έως 35	≥ 0,9 έως < 1,4	3 δισκία (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 δισκία (400/100 mg)

\*οι συστάσεις για τη δοσολογία βάσει του βάρους βασίζονται σε περιορισμένα δεδομένα

Εάν είναι πιο πρακτικό για τους ασθενείς, τα δισκία lopinavir/ritonavir 200/50 mg μπορούν να χορηγηθούν μόνα τους ή σε συνδυασμό με τα δισκία lopinavir/ritonavir 100/25 mg προς επίτευξη της συνιστώμενης δόσης.

\* Η Επιφάνεια Σώματος (ΕΣ) μπορεί να υπολογισθεί με την ακόλουθη εξίσωση

$$ΕΣ (m^2) = \sqrt{(Υψος (cm) \times Βάρος (kg) / 3600)}$$

*Παιδιά μικρότερα των δύο ετών*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του lopinavir/ritonavir σε παιδιά κάτω των 2 ετών δεν έχει ακόμη αποδειχθεί. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.2 αλλά δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για τη δοσολογία.

#### *Ταυτόχρονη Θεραπεία: Efavirenz ή nevirapine*

Ο ακόλουθος πίνακας περιέχει δοσολογικές οδηγίες για τα δισκία lopinavir/ritonavir βάσει της επιφάνειας σώματος όταν χορηγείται σε συνδυασμό με efavirenz ή nevirapine σε παιδιά.

<b>Οδηγίες παιδιατρικής δοσολογίας με ταυτόχρονη χορήγηση efavirenz ή nevirapine</b>	
Επιφάνεια Σώματος (m <sup>2</sup> )	Συνιστώμενος αριθμός δισκίων lopinavir/ritonavir (mg) δύο φορές ημερησίως Η επίτευξη επαρκούς δόσης μπορεί να εξασφαλιστεί με τις δύο διαθέσιμες περιεκτικότητες των δισκίων lopinavir/ritonavir: 100/25 mg και 200/50 mg.*
≥ 0,5 έως < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 έως < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 έως < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\* Τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να σπάνε ή να θρυμματίζονται.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, παρατηρήθηκε μία αύξηση κατά 30% της έκθεσης στη λοπιναβίρη αλλά δεν αναμένεται να είναι κλινικής σημασίας (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το lopinavir/ritonavir δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.3).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Εφόσον η νεφρική κάθαρση της λοπιναβίρης και της ριτοναβίρης είναι αμελητέα, δεν αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η λοπιναβίρη και η ριτοναβίρη έχουν μεγάλο βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες, δεν φαίνεται πιθανό να είναι σημαντική η απομάκρυνσή τους με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

#### *Εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό*

- Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το lopinavir/ritonavir κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά τον τοκετό.
- Δεν συνιστάται η χορήγηση lopinavir/ritonavir μία φορά ημερησίως σε έγκυες γυναίκες, λόγω έλλειψης φαρμακοκινητικών και κλινικών δεδομένων.

#### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία lopinavir/ritonavir χορηγούνται από το στόμα και πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, να σπάνε ή να θρυμματίζονται. Τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τα δισκία Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχουν λοπιναβίρη και ριτοναβίρη, δύο ουσίες οι οποίες είναι αναστολείς του ισόμορφου CYP3A του κυτοχρώματος P450. Το lopinavir/ritonavir δεν θα πρέπει να συγχρηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και των οποίων οι υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος σχετίζονται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα. Τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα περιλαμβάνουν:

Κατηγορία Φαρμακευτικού Προϊόντος	Φαρμακευτικά Προϊόντα της Κατηγορίας	Αιτιολογία
<b>Αυξημένα επίπεδα συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος</b>		
α <sub>1</sub> -Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές	Alfuzosin	Αυξημένες συγκεντρώσεις alfuzosin στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρής μορφής υπόταση. Η ταυτόχρονη χορήγηση με alfuzosin αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιστηθαγικά	Ranolazine	Αυξημένες συγκεντρώσεις ranolazine στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιαρρυθμικά	Amiodarone, dronedarone	Αυξημένες συγκεντρώσεις amiodarone και dronedarone στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για αρρυθμία ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιβιοτικά	Fusidic Acid	Αυξημένες συγκεντρώσεις fusidic acid στο πλάσμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση με fusidic acid αντενδείκνυται σε δερματολογικές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντικαρκινικά	Neratinib	Increased plasma concentrations of neratinib which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions (see section 4.5).
	Venetoclax	Αυξημένες συγκεντρώσεις venetoclax στο πλάσμα. Αυξημένος κίνδυνος συνδρόμου λύσης όγκου κατά την έναρξη της δόσης και κατά τη διάρκεια της φάσης βαθμιαίας αύξησης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Κατά της ουρικής αρθρίτιδας	Colchicine	Αυξημένες συγκεντρώσεις colchicine στο πλάσμα. Πιθανή πρόκληση σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
Αντιϊσταμινικά	Astemizole, terfenadine	Αυξημένες συγκεντρώσεις astemizole και terfenadine στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρή αρρυθμία από τους παράγοντες αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιψυχωτικά / Νευροληπτικά	Lurasidone	Αυξημένες συγκεντρώσεις lurasidone στο πλάσμα που μπορεί να αυξήσουν το ενδεχόμενο σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.5).

Κατηγορία Φαρμακευτικού Προϊόντος	Φαρμακευτικά Προϊόντα της Κατηγορίας	Αιτιολογία
	Pimozide	Αυξημένες συγκεντρώσεις pimozide στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρές αιματολογικές ανωμαλίες ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από τον παράγοντα αυτό (βλέπε παράγραφο 4.5).
	Quetiapine	Αυξημένες συγκεντρώσεις quetiapine στο πλάσμα που μπορεί να οδηγήσουν σε κώμα. Η ταυτόχρονη χορήγηση με quetiapine αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αλκαλοειδή παράγωγα εργοταμίνης	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Αυξημένες συγκεντρώσεις παραγώγων εργοταμίνης που οδηγούν σε οξύ εργοτισμό, συμπεριλαμβανομένων αγγειόσπασμου και ισχαιμίας. (βλέπε παράγραφο 4.5).
Γαστροκινητικός παράγοντας	Cisapride	Αυξημένες συγκεντρώσεις cisapride στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για σοβαρές αρρυθμίες από τον παράγοντα αυτό. (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αντιικά άμεσης δράσης κατά του ιού της ηπατίτιδας C	Elbasvir/grazoprevir	Αυξημένος κίνδυνος αυξήσεων της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) (βλέπε παράγραφο 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς dasabuvir	Αυξημένες συγκεντρώσεις paritaprevir στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για αυξήσεις της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT) (βλέπε παράγραφο 4.5).
Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων Αναστολείς της Αναγωγής HMG Co-A	Lovastatin, simvastatin	Αυξημένες συγκεντρώσεις lovastatin και simvastatin στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολέας της μικροσωμικής πρωτεΐνης μεταφοράς τριγλυκεριδίων (MTTP)	Lomitapide	Αυξημένες συγκεντρώσεις lomitapide στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).
Αναστολείς Φωσφοδιεστεράσης (PDE5)	Avanafil	Αυξημένες συγκεντρώσεις avanafil στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).

Κατηγορία Φαρμακευτικού Προϊόντος	Φαρμακευτικά Προϊόντα της Κατηγορίας	Αιτιολογία
	Sildenafil	Αντενδείκνυται μόνο όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (PAH). Αυξημένες συγκεντρώσεις sildenafil στο πλάσμα. Συνεπώς, αυξάνει το ενδεχόμενο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το sildenafil (οι οποίες περιλαμβάνουν υπόταση και συγκοπή). Βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5 για τη συγχορήγηση του sildenafil σε ασθενείς με στυτική δυσλειτουργία.
	Vardenafil	Αυξημένες συγκεντρώσεις vardenafil στο πλάσμα (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5).
Ηρεμιστικά / Υπναγωγά	Από στόματος midazolam και triazolam	Αυξημένες συγκεντρώσεις από στόματος midazolam και triazolam στο πλάσμα. Συνεπώς, αύξηση κινδύνου για υπερβολική καταστολή και αναπνευστική καταστολή από τους παράγοντες αυτούς. Για προφυλάξεις σχετικά με την παρεντερικά χορηγούμενη midazolam, βλέπε παράγραφο 4.5.
<b>Μειωμένα επίπεδα του φαρμακευτικού προϊόντος lopinavir/ritonavir</b>		
Φυτικά Σκευάσματα	St. John's Wort	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> ) λόγω του κινδύνου μείωσης των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της μείωσης της κλινικής αποτελεσματικότητας του lopinavir και του ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

*Ασθενείς με συνυπάρχουσες καταστάσεις*

##### Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του lopinavir/ritonavir δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Το lopinavir/ritonavir αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3). Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C που τους χορηγείται συνδυασμός αντιρετροϊκής θεραπείας έχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντιϊκής θεραπείας για την ηπατίτιδα Β ή C, παρακαλούμε ανατρέξτε στο αντίστοιχο φύλλο οδηγιών αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

Ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένης και της χρόνιας ηπατίτιδας εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά την διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την

καθιερωμένη πρακτική. Εάν υπάρχει ένδειξη για επιδείνωση της ηπατικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Αυξημένες τρανσαμινάσες με ή χωρίς αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με λοίμωξη μόνο από HIV και σε άτομα που λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία μετά από την έκθεση. Αυτό μπορεί να εμφανιστεί από την 7<sup>η</sup> ημέρα ή και αργότερα από την έναρξη θεραπείας με lopinavir/ritonavir σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ηπατική δυσλειτουργία ήταν σοβαρή.

Κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να διεξαχθούν πριν από την έναρξη της θεραπείας με lopinavir/ritonavir και στενή παρακολούθηση θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Εφόσον η νεφρική κάθαρση της λοπιναβίρης και της ριτοναβίρης είναι αμελητέα, δεν αναμένονται αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η λοπιναβίρη και η ριτοναβίρη συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες, δεν φαίνεται πιθανό να είναι σημαντική η απομάκρυνσή τους με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

#### Αιμοφιλία

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης, συμπεριλαμβανομένων αυτόματων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε αιμορροφιλικούς ασθενείς τύπου A και B, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεασών. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς πρωτεασών συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν είχε διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμορροφιλικοί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγικής διάθεσης.

#### Παγκρεατίτιδα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν lopinavir/ritonavir, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που εμφάνισαν υπερτριγλυκεριδαμία. Στη πλειονότητα των περιπτώσεων οι ασθενείς είχαν προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας και/ή σύγχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με παγκρεατίτιδα. Σημαντική αύξηση των τριγλυκεριδίων είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση παγκρεατίτιδος. Ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV μπορεί να έχουν κίνδυνο για αύξηση τριγλυκεριδίων και παγκρεατίτιδας.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η περίπτωση παγκρεατίτιδας εάν εμφανισθούν κλινικά συμπτώματα (ναυτία, έμετοι, κοιλιακό άλγος) ή μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές (όπως αυξημένες τιμές λιπάσης και αμυλάσης στον ορό) που υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυτά τα σημεία ή συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και η θεραπεία με lopinavir/ritonavir θα πρέπει να αναστέλλεται εάν γίνει διάγνωση παγκρεατίτιδας (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανασύστασης του Ανοσοποιητικού

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV και με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια ενδέχεται να εμφανιστεί, κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τέτοιες αντιδράσεις έχουν τυπικά παρουσιαστεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jiroveci*. Θα πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται.



Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι εμφανίζονται κατά την ανασύσταση του ανοσοποιητικού. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη ποικίλει και μπορεί να συμβεί πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

### Οστεονέκρωση

Αναφέρθηκαν περιπτώσεις οστεονέκρωσης κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και /ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) αν και η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος). Οι ασθενείς θα πρέπει να ζητούν ιατρική συμβουλή εάν παρουσιάζουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

### Παράταση διαστήματος PR

Έχει αποδειχθεί ότι το lopinavir/ritonavir προκαλεί ήπια άνευ συμπτωμάτων παράταση του διαστήματος PR σε μερικούς υγιείς ενήλικες. Σπάνιες αναφορές 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού κολποκοιλιακού αποκλεισμού σε ασθενείς με υποκείμενη δομική καρδιακή νόσο και προϋπάρχουσες ανωμαλίες του συστήματος μεταφοράς ηλεκτρικού ερεθίσματος ή σε ασθενείς που ελάμβαναν φάρμακα γνωστά για την παράταση του διαστήματος PR (όπως verapamil ή atazanavir) έχουν υπάρξει σε ασθενείς που ελάμβαναν lopinavir/ritonavir. Το lopinavir/ritonavir θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.1).

### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επίπεδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτές οι αλλαγές εν μέρει μπορεί να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Όσον αφορά στην αύξηση των λιπιδίων, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα, πρέπει να βασίζεται σε καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Τα δισκία Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχουν λοπιναβίρη και ριτοναβίρη, δύο ουσίες οι οποίες είναι αναστολείς του ισόμορφου CYP3A του κυτοχρώματος P450. Το lopinavir/ritonavir αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που κυρίως μεταβολίζονται από το CYP3A. Αυτές οι αυξήσεις των συγκεντρώσεων στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων μπορεί να αυξήσουν ή να παρατείνουν την θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ισχυροί CYP3A4 αναστολείς, όπως οι αναστολείς των πρωτεασών, είναι πιθανόν να αυξήσουν το βαθμό έκθεσης της bedaquiline, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών της bedaquiline. Επομένως, ο συνδυασμός bedaquiline και lopinavir/ritonavir θα πρέπει να αποφεύγεται. Ωστόσο, εάν τα ωφέλη υπερνικούν τους κινδύνους, η συγχωρήγηση των bedaquiline και lopinavir/ritonavir θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται πιο συχνή παρακολούθηση ηλεκτροκαρδιογραφήματος και των τιμών των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.5 και bedaquiline SmPC).

Η συγχωρήγηση του delamanid με έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A (όπως το lopinavir/ritonavir) μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο μεταβολίτη του delamanid, ο οποίος έχει συσχετισθεί με παράταση του διαστήματος QTc. Ως εκ τούτου, εάν η συγχωρήγηση του delamanid με lopinavir/ritonavir θεωρείται απαραίτητη, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ καθ' όλη την περίοδο

θεραπείας με delamanid (βλέπε παράγραφο 4.5 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος delamanid).

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με colchicine και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A, όπως το ritonavir, έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Η ταυτόχρονη χορήγηση με colchicine αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ο συνδυασμός του lopinavir/ritonavir με:

- tadalafil, που ενδείκνυται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5)
- ticagrelor δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5),
- vorapaxar δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5),
- fusidic acid στις οστεο-αρθρικές λοιμώξεις δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5)
- salmeterol δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5)
- rivaroxaban δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ο συνδυασμός του lopinavir/ritonavir με atorvastatin δεν συνιστάται. Εάν η χρήση του atorvastatin θεωρείται αυστηρώς απαραίτητη, θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση atorvastatin με προσεκτική παρακολούθηση ως προς την ασφάλεια. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης του lopinavir/ritonavir με rosuvastatin εφιστάται επίσης προσοχή και θα πρέπει να εξετάζεται μείωση των δόσεων. Σε περίπτωση που ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα της HMG-CoA αναγωγής, συνιστάται pravastatin ή fluvastatin (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### *Αναστολείς PDE5*

Εφιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται sildenafil ή tadalafil για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν lopinavir/ritonavir. Η συγχορήγηση του lopinavir/ritonavir με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις τους και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως υπόταση, συγκοπή, αλλαγές στην όραση και παρατεταμένη στύση (βλέπε παράγραφο 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση avanafil ή vardenafil με lopinavir/ritonavir αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση του sildenafil που συνταγογραφείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης αντενδείκνυται με lopinavir/ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εφιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται lopinavir/ritonavir με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν επιμήκυνση του διαστήματος QT όπως: chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin. Πράγματι, το lopinavir/ritonavir θα μπορούσε να αυξήσει τις συγκεντρώσεις των συγχωρηγούμενων αυτών φαρμακευτικών προϊόντων και αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια αύξηση των σχετιζομένων με αυτά καρδιακών ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Σε προκλινικές μελέτες έχουν αναφερθεί καρδιακά συμβάντα με το lopinavir/ritonavir, ως εκ τούτου οι πιθανές καρδιακές επιδράσεις του lopinavir/ritonavir δεν μπορούν προς το παρόν να αποκλεισθούν (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3).

Η συγχορήγηση του lopinavir/ritonavir με rifampicin δεν συνιστάται. Η rifampicin σε συνδυασμό με lopinavir/ritonavir προκαλεί μεγάλες μειώσεις των συγκεντρώσεων lopinavir που ενδέχεται με τη σειρά τους να μειώσουν σημαντικά τη θεραπευτική δράση του lopinavir. Επαρκής έκθεση στο lopinavir/ritonavir μπορεί να επιτευχθεί όταν χρησιμοποιείται μία υψηλότερη δόση lopinavir/ritonavir αλλά αυτό συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας από το ήπαρ και το γαστρεντερικό. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν κρίνεται αυστηρώς απαραίτητη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του lopinavir/ritonavir και της φλουτικαζόνης ή άλλων γλυκοκορτικοειδών τα οποία μεταβολίζονται από το CYP3A4, όπως τα budesonide και triamcinolone, εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος της θεραπείας υπερτερεί έναντι του κινδύνου εμφάνισης συστηματικών εκδηλώσεων από τα κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων (βλέπε παράγραφο 4.5).

## Άλλες

Το lopinavir/ritonavir δεν αποτελεί θεραπεία για τη λοίμωξη HIV ή για το AIDS. Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Άτομα που λαμβάνουν lopinavir/ritonavir μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την νόσο HIV και το AIDS.

### Το Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Τα δισκία Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχουν λοπιναβίρη και ριτοναβίρη, δύο ουσίες οι οποίες είναι αναστολείς του ισόμορφου CYP3A του κυτοχρώματος P450 *in vitro*. Η συγχορήγηση του lopinavir/ritonavir με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση των συγκεντρώσεων πλάσματος του άλλου φαρμακευτικού προϊόντος, γεγονός που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές του. Το lopinavir/ritonavir δεν αναστέλλει τα CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ή CYP1A2 σε κλινικά αποδεκτές συγκεντρώσεις (βλέπε παράγραφο 4.3).

Έχει αποδειχθεί ότι το lopinavir/ritonavir επάγει τον ίδιο το μεταβολισμό του *in vivo* και ότι αυξάνει το βιομετασχηματισμό κάποιων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (συμπεριλαμβάνονται τα CYP2C9 και CYP2C19) και μέσω γλυκουρονιδίωσης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και ενδεχόμενη μείωση της δραστηριότητας των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αντενδείκνυνται ειδικά εξαιτίας του αναμενόμενου μεγέθους αλληλεπιδράσεων και πιθανοτήτων για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στη παράγραφο 4.3.

Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης, εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά έχουν γίνει χρησιμοποιώντας lopinavir / ritonavir καψάκια, τα οποία παρέχουν μία κατά 20% χαμηλότερη έκθεση του lopinavir συγκριτικά με τα δισκία 200/50 mg.

Γνωστές και θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη-αντιρετροϊκά φάρμακα αναφέρονται στον πίνακα παρακάτω. Ο κατάλογος αυτός δεν είναι περιεκτικός ή ολοκληρωμένος. Κάθε ΠΧΠ θα πρέπει να εξετάζεται ξεχωριστά.

### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του lopinavir/ritonavir και συγχορηγούμενων φαρμάκων αναφέρονται στον πίνακα παρακάτω (η αύξηση αναγράφεται ως «↑», μείωση ως «↓», καμία αλλαγή ως «↔», μία φορά ημερησίως ως «QD», δύο φορές ημερησίως ως «BID» και τρεις φορές ημερησίως ως «TID»).

Εκτός και εάν δηλώνεται διαφορετικά, οι μελέτες που αναφέρονται παρακάτω έχουν γίνει με την προτεινόμενη δόση lopinavir/ritonavir (δηλ. 400/100 mg δύο φορές ημερησίως).

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
<b>Αντιρετροϊκοί Παράγοντες</b>		
<i>Νουκλεοσιδικοί/Νουκλεοτιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs)</i>		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να μειωθούν λόγω της αυξημένης γλυκουρονιδίωσης από το lopinavir/ritonavir.	Δεν είναι γνωστή η κλινική σημασία των μειωμένων συγκεντρώσεων abacavir και zidovudine.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης. Υψηλότερες συγκεντρώσεις του tenofovir ενδέχεται να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες από το tenofovir, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών δυσλειτουργιών.
<i>Μη-νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Η δόση των δισκίων Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να αυξηθεί σε 500/125 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με efavirenz. Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Ανάλογο με 400/100 mg BID χορηγούμενο μόνο του)	
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Η δόση των δισκίων Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να αυξηθεί σε 500/125 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με nevirapine. Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir δισκίο 400/100 mg BID)	Etravirine: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir καψάκιο 400/100 mg BID)	Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔	Ταυτόχρονη χρήση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με rilpivirine προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της rilpivirine στο πλάσμα, αλλά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
	C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (αναστολή των ενζύμων CYP3A)	
<i>HIV CCR5 - Ανταγωνιστές</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η δόση του maraviroc θα πρέπει να μειώνεται σε 150 mg δύο φορές ημερησίως κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg δύο φορές ημερησίως.
<i>Αναστολείς ιντεγκράσης</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Συγχορήγηση με άλλους HIV αναστολείς πρωτεασών (PIs)</i> Σύμφωνα με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία, διπλή θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών γενικώς δεν συνιστάται.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ή  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Οι συγκεντρώσεις Amprenavir μειώνονται σημαντικά.	Η συγχορήγηση αυξημένων δόσεων fosamprenavir (1400 mg BID) με lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) σε ασθενείς προθεραπευμένους με αναστολείς πρωτεασών είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό και αυξήσεις των τριγλυκεριδίων με το συνδυασμένο σχήμα χωρίς αυξήσεις της ιολογικής αποτελεσματικότητας, όταν συγκρίθηκαν με κανονικές δόσεις του fosamprenavir/ ritonavir. Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται. Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5-φορές C <sub>max</sub> : ↓ (ανάλογο με indinavir 800 mg TID μόνο) Lopinavir: ↔  (ανάλογο με ιστορική σύγκριση)	Οι κατάλληλες δόσεις για αυτό το συνδυασμό, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, δεν έχουν τεκμηριωθεί.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.

<b>Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης</b>	<b>Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων δεν συνιστάται.
<i>Παράγοντες που μειώνουν την οξύτητα</i>		
Omeprazole (40 mg QD)	Omeprazole: ↔  Lopinavir: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.
Ranitidine (150 mg εφάπαξ δόση)	Ranitidine: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>α1-Αδρενεργικοί Ανταγωνιστές</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir, οι συγκεντρώσεις alfuzosin αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με alfuzosin αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3) καθώς η τοξικότητα που σχετίζεται με το alfuzosin, συμπεριλαμβανομένης της υπότασης, μπορεί να αυξηθεί.
<i>Αναλγητικά</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Αυξημένος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών (αναπνευστική καταστολή, καταστολή) λόγω υψηλότερων συγκεντρώσεων στο πλάσμα που οφείλονται στην αναστολή του CYP3A4 από το lopinavir/ritonavir.	Προσεκτικός έλεγχος των ανεπιθύμητων ενεργειών (ειδικά της αναπνευστικής καταστολής αλλά και της καταστολής) συστήνεται όταν το fentanyl χορηγείται ταυτόχρονα με το Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Αντισηθαστικά</i>		
Ranolazine	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir, οι συγκεντρώσεις ranolazine αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan και ranolazine αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αντιαρρυθμικά</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A4 από το lopinavir/ritonavir.	Η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με amiodarone ή dronedarone αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3), καθώς μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος για αρρυθμία ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.
Digoxin	Digoxin: Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της P-glycoprotein από το lopinavir/ritonavir. Το αυξημένο επίπεδο digoxin μπορεί να μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου καθώς αναπτύσσεται επιτάχυνση της Pgp.	Απαιτείται προσοχή και, εάν υπάρχει δυνατότητα, συστήνεται ο έλεγχος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων digoxin σε περίπτωση συγχορήγησης Lopinavir/Ritonavir Mylan και digoxin. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να εφαρμόζεται όταν συνταγογραφείται Lopinavir/Ritonavir Mylan σε

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
		ασθενείς που λαμβάνουν digoxin αφού η οξεία ανασταλτική δράση του ritonavir στο Pgp αναμένεται να αυξήσει σημαντικά τα επίπεδα του digoxin. Έναρξη θεραπείας με digoxin σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν Lopinavir/Ritonavir Mylan είναι πιθανόν να έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη αύξηση από την αναμενόμενη των συγκεντρώσεων digoxin.
Bepriidil, Systemic Lidocaine, και Quinidine	Bepriidil, Systemic Lidocaine, Quinidine: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με lopinavir/ritonavir.	Απαιτείται προσοχή και, εάν υπάρχει δυνατότητα, συστήνεται ο έλεγχος των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των φαρμάκων.
<i>Αντιβιοτικά</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Μέτριες αυξήσεις της AUC της κλαριθρομυκίνης αναμένονται λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (CrCL < 30 ml/min) πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης της κλαριθρομυκίνης (βλέπε παράγραφο 4.4). Επιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση clarithromycin με Lopinavir/Ritonavir Mylan σε ασθενείς με δυσλειτουργία της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας.
<i>Αντινεοπλασματικοί παράγοντες</i>		
Abemaciclib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το ritonavir.	Η συγχορήγηση του abemaciclib και του Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση αυτή κριθεί αναπόφευκτη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ του abemaciclib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το abemaciclib.
Aralutamide	Το aralutamide είναι ένας μέτριος έως ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4 και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση του lopinavir/ritonavir.  Οι συγκεντρώσεις του aralutamide στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η μειωμένη έκθεση σε Lopinavir/Ritonavir Mylan μπορεί να οδηγήσει σε ενδεχόμενη απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Επίσης, η συγχορήγηση του aralutamide και του Lopinavir/Ritonavir Mylan μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανομένων των σπασμών λόγω των υψηλότερων επιπέδων του aralutamide. Η

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
		ταυτόχρονη χρήση του Kaletra με το apalutamide δεν συνιστάται.
Afatinib  (Ritonavir 200 mg δύο φορές ημερησίως)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Η έκταση της αύξησης εξαρτάται από τη χρονική στιγμή της χορήγησης του ritonavir.  Λόγω αναστολής της BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στον καρκίνο του μαστού/ABCG2) και οξείας αναστολής της P-gp από το lopinavir/ritonavir.	Εφιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση afatinib με Lopinavir/Ritonavir Mylan. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του afatinib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το afatinib.
Ceritinib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A και της P-gp από το lopinavir/ritonavir.	Εφιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση ceritinib με Lopinavir/Ritonavir Mylan. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ του ceritinib για συστάσεις σχετικά με την προσαρμογή της δοσολογίας. Παρακολουθείστε για ΑΕ που σχετίζονται με το ceritinib.
Οι περισσότεροι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, όπως τα dasatinib και nilotinib, vincristine, vinblastine	Οι περισσότεροι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, όπως τα dasatinib και nilotinib, επίσης τα vincristine και vinblastine: Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω των υψηλότερων συγκεντρώσεων στον ορό που οφείλονται στην αναστολή του CYP3A4 από το lopinavir/ritonavir.	Προσεκτικός έλεγχος της ανοχής στους αντικαρκινικούς παράγοντες.
Encorafenib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η συγχορήγηση του encorafenib με το Lopinavir/Ritonavir Mylan μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο encorafenib, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένου τον κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η επιμήκυνση του διαστήματος QT. Η συγχορήγηση του encorafenib και του Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρηθεί ότι υπερτερεί του κινδύνου και το Kaletra πρέπει να χρησιμοποιηθεί, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για την ασφάλεια.



Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Ibrutinib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η συγχορήγηση του ibrutinib και του Lopinavir/Ritonavir Mylan μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ibrutinib, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας συμπεριλαμβανομένου τον κίνδυνο συνδρόμου λύσης όγκου. Η συγχορήγηση του ibrutinib και του Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το όφελος θεωρηθεί ότι υπερτερεί του κινδύνου και το Kaletra πρέπει να χρησιμοποιηθεί, μειώστε τη δόση του ibrutinib στα 140 mg και παρακολουθήστε στενά τον ασθενή για σημεία τοξικότητας.
Neratinib	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το ritonavir.	Η ταυτόχρονη χρήση του neratinib με το Lopinavir/Ritonavir Mylan αντενδείκνυται λόγω σοβαρών ή/και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων συμπεριλαμβανομένης της ηπατοτοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.3).
Venetoclax	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να είναι αυξημένες λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για σύνδρομο λύσης όγκου κατά την έναρξη της δόσης και κατά τη διάρκεια της φάσης βαθμιαίας αύξησης (βλέπε παράγραφο 4.3 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του venetoclax).  Για τους ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει τη φάση βαθμιαίας αύξησης και βρίσκονται σε σταθερή ημερήσια δόση venetoclax, μειώστε τη δόση του venetoclax κατά τουλάχιστον 75% όταν χρησιμοποιείται μαζί με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (για δοσολογικές οδηγίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ του venetoclax). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία που σχετίζονται με τις τοξικότητες του venetoclax.
<i>Αντιπηκτικά</i>		

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
Warfarin	Warfarin: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να μειωθούν κατά τη συγχορήγηση με lopinavir/ritonavir λόγω της επαγωγής του CYP2C9.	Συνιστάται η παρακολούθηση του INR (international normalized ratio).
Rivaroxaban  (Ritonavir 600 mg δύο φορές ημερησίως)	Rivaroxaban AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Λόγω της αναστολής του CYP3A και του P-gp από το lopinavir/ritonavir.	Η συγχορήγηση του rivaroxaban και του Lopinavir/Ritonavir_Mylan ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στο rivaroxaban η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Η χρήση του rivaroxaban δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με Lopinavir/Ritonavir_Mylan (βλέπε παράγραφο 4.4).
Vorapaxar	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η συγχορήγηση του vorapaxar με Lopinavir/Ritonavir_Mylan δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του vorapaxar).
<i>Αντιεπιληπτικά</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Οι Steady-state συγκεντρώσεις ήταν μετρίως μειωμένες λόγω της επαγωγικής δράσης στα CYP2C9 και CYP2C19 από το lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Οι συγκεντρώσεις είναι μειωμένες λόγω της επαγωγικής δράσης στο CYP3A από τη phenytoin.	Εφιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση phenytoin με Lopinavir/Ritonavir_Mylan.  Τα επίπεδα phenytoin θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη συγχορήγηση με Lopinavir/Ritonavir_Mylan.  Όταν συγχορηγείται με phenytoin, θα πρέπει να προβλέπεται η αύξηση της δοσολογίας του Lopinavir/Ritonavir Mylan. Η αναπροσαρμογή της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί στην κλινική πράξη. Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με phenytoin.
Carbamazepine και Phenobarbital	Carbamazepine: Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να μειωθούν λόγω της επαγωγικής δράσης στο CYP3A από τη	Εφιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση carbamazepine ή phenobarbital με Lopinavir/Ritonavir_Mylan.  Τα επίπεδα carbamazepine και phenobarbital θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη συγχορήγηση με Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
	carbamazepine και τη phenobarbital.	Όταν συγχορηγείται με carbamazepine ή phenobarbital, θα πρέπει να προβλέπεται η αύξηση της δοσολογίας του Lopinavir/Ritonavir Mylan. Η αναπροσαρμογή της δόσης δεν έχει αξιολογηθεί στην κλινική πράξη. Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως σε συνδυασμό με carbamazepine και phenobarbital.
Lamotrigine και Valproate	Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Λόγω της επαγωγής γλυκουρονίδωσης της lamotrigine  Valproate: ↓	Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μια μειωμένη επίδραση VPA όταν το Lopinavir/Ritonavir Mylan και το βαλπροϊκό οξύ ή το valproate χορηγούνται ταυτόχρονα.  <u>Σε ασθενείς που ξεκινούν ή διακόπτουν το Lopinavir/Ritonavir Mylan, ενώ παράλληλα λαμβάνουν δόση συντήρησης με lamotrigine:</u> Η δόση του lamotrigine μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί εάν προστεθεί Lopinavir/Ritonavir Mylan, ή να μειωθεί εάν διακοπεί το Lopinavir/Ritonavir Mylan. Ως εκ τούτου θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση του lamotrigine στο πλάσμα, ιδιαίτερα πριν και κατά τη διάρκεια 2 εβδομάδων μετά την έναρξη ή τη διακοπή του Lopinavir/Ritonavir Mylan, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του lamotrigine. <u>Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη το Lopinavir/Ritonavir Mylan και ξεκινούν το lamotrigine:</u> Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης στη συνιστώμενη κλιμακούμενη δόση lamotrigine.
<i>Αντικαταθλιπτικά και Αγχολυτικά</i>		
Trazodone εφάπαξ δόση  (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodone: AUC: ↑ 2,4-φορές  Παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, ζάλη, υπόταση και συγκοπή μετά τη	Είναι άγνωστο εάν ο συνδυασμός Lopinavir/Ritonavir Mylan προκαλεί παρόμοια αύξηση στην έκθεση trazodone. Ο συνδυασμός θα πρέπει χρησιμοποιείται με προσοχή

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
	συγχορήγηση των trazodone και ritonavir.	και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μικρότερη δόση του trazodone.
<i>Αντιμυκητιασικά</i>		
Ketoconazole και Itraconazole	Ketoconazole, Itraconazole: Οι συγκεντρώσεις ορού μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Δεν συνιστώνται υψηλές δόσεις των ketoconazole και itraconazole (>200 mg/ημέρα).
Voriconazole	Voriconazole: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να μειωθούν.	Η συγχορήγηση του voriconazole και χαμηλών δόσεων ritonavir (100 mg BID) όπως περιέχεται στο Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν η εκτίμηση του οφέλους /κινδύνου για τον ασθενή δικαιολογεί τη χρήση του voriconazole.
<i>Θεραπεία για την Ουρική Αρθρίτιδα</i>		
Colchicine εφάπαξ δόση (Ritonavir, 200 mg BID)	Colchicine: AUC: ↑ 3-φορές C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-φορές Λόγω της αναστολής του P-gp και/ή του CYP3A4 από το ritonavir.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με colchicine σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία αντενδείκνυται λόγω της πιθανής αύξησης σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων που σχετίζονται με την colchicine, όπως η νευρομυϊκή τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία, εάν απαιτείται θεραπεία με Lopinavir/Ritonavir Mylan, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της colchicine ή διακοπή της θεραπείας με colchicine. Ανατρέξτε στις συνταγογραφικές πληροφορίες της colchicine.
<i>Αντιισταμινικά</i>		
Astemizole Terfenadine	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να είναι αυξημένες λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με astemizole και terfenadine αντενδείκνυται, καθώς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών αρρυθμιών από τους παράγοντες αυτούς (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αντιμικροβιακά</i>		
Fusidic Acid	Fusidic Acid: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με fusidic acid αντενδείκνυται σε δερματολογικές λοιμώξεις λόγω του

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το fusidic acid, ιδίως της ραβδομύλωσης (βλέπε παράγραφο 4.3). Όταν χρησιμοποιείται για οστεο-αρθρικές λοιμώξεις, όπου η συγχορήγηση είναι αναπόφευκτη, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες του μυϊκού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Αντιμικροβιακά</i>		
Bedaquiline (εφάπαξ δόση)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, πολλαπλή δόση)	Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Κατά την παρατεταμένη συγχορήγηση με lopinavir/ritonavir μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερη επίδραση στην έκθεση σε bedaquiline στο πλάσμα.  Είναι πιθανή η αναστολή του CYP3A4 από το lopinavir/ritonavir.	Λόγω του κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που σχετίζονται με το bedaquiline, πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση bedaquiline και Lopinavir/Ritonavir Mylan. Εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου, η συγχορήγηση του bedaquiline με το Lopinavir/Ritonavir Mylan πρέπει να γίνεται με προσοχή. Συνιστάται πιο συχνός ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος και έλεγχος των τρανσαμινασών (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος bedaquiline).
Delamanid (100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑22%  DM-6705 (ενεργός μεταβολίτης του delamanid): AUC: ↑30%  Κατά την παρατεταμένη συγχορήγηση με lopinavir/ritonavir μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερη επίδραση στην έκθεση σε DM-6705.	Λόγω του κινδύνου παράτασης του διαστήματος QTc που σχετίζεται με τον DM-6705, σε περίπτωση που κρίνεται απαραίτητη η συγχορήγηση του delamanid με Lopinavir/Ritonavir Mylan, συνιστάται πολύ συχνή παρακολούθηση με ΗΚΓ καθ'όλη την περίοδο θεραπείας με delamanid (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (μητρική ουσία και ενεργός 25-O-desacetyl μεταβολίτης): AUC: ↑ 5,7-φορές C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-φορές	Όταν χορηγείται με Lopinavir/Ritonavir Mylan, η συνιστώμενη δόση rifabutin είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (π.χ. Δευτέρα-Τετάρτη-Παρασκευή). Η αυξημένη παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το rifabutin, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
		<p>ραγοειδίτιδας, είναι απαραίτητη λόγω αναμενόμενης αύξησης της έκθεσης σε rifabutin. Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι ανεκτή η δόση των 150 mg τρεις φορές την εβδομάδα, συνιστάται περαιτέρω μείωση της δοσολογίας του rifabutin στα 150 mg δύο φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δοσολογία των 150 mg δύο φορές την εβδομάδα μπορεί να μην παρέχει τη βέλτιστη έκθεση στο rifabutin, οδηγώντας έτσι σε κίνδυνο αντοχής στο rifampicin και σε αποτυχία της θεραπείας. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης του Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p>
Rifampicin	Lopinavir: Μπορεί να παρατηρηθούν μεγάλες μειώσεις των συγκεντρώσεων lopinavir λόγω της επαγωγικής δράσης στο CYP3A4 από τη rifampicin.	<p>Η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με rifampicin δεν συνιστάται καθώς οι μειώσεις των συγκεντρώσεων lopinavir ενδέχεται με τη σειρά τους να μειώσουν σημαντικά τη θεραπευτική δράση του lopinavir. Μία προσαρμογή της δόσης Lopinavir/Ritonavir Mylan 400 mg/400 mg (π.χ. Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) δύο φορές ημερησίως οδήγησε σε αντιστάθμιση της επαγωγικής δράσης στο CYP3A4 της rifampicin. Ωστόσο, μία τέτοια ρύθμιση της δόσης μπορεί να συνδέεται με αυξήσεις των ALT/AST και με αύξηση των γαστρεντερικών διαταραχών. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση αυτή θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν κρίνεται αυστηρώς απαραίτητη. Εάν η συγχορήγηση αυτή κρίνεται αναπόφευκτη, μπορεί να χορηγηθεί αυξημένη δόση Lopinavir/Ritonavir Mylan 400 mg/400 mg δύο φορές ημερησίως με rifampicin υπό στενή παρακολούθηση της ασφάλειας και της θεραπευτικής δράσης του φαρμάκου. Η δόση του</p>

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
		Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να τιτλοποιείται προς τα πάνω μόνο μετά την έναρξη χορήγησης του rifampicin (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Αντιψυχωσικά</i>		
Lurasidone	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir, οι συγκεντρώσεις lurasidone αναμένεται να αυξηθούν.	Η συγχορήγηση με lurasidone αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Pimozide	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir, οι συγκεντρώσεις pimozide αναμένεται να αυξηθούν.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με pimozide αντενδείκνυται, καθώς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών αιματολογικών ανωμαλιών ή άλλων σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών από τον παράγοντα αυτό (βλέπε παράγραφο 4.3).
Quetiapine	Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το lopinavir/ritonavir, οι συγκεντρώσεις της quetiapine αναμένεται να αυξηθούν.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με quetiapine αντενδείκνυται καθώς ενδέχεται να αυξήσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την quetiapine.
<i>Βενζοδιαζεπίνες</i>		
Midazolam	Από στόματος Midazolam: AUC: ↑ 13-φορές Παρεντερική Midazolam: AUC: ↑ 4- φορές Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν πρέπει να συγχορηγείται με την από του στόματος χορηγούμενη midazolam (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ απαιτείται προσοχή για τη συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan και της παρεντερικά χορηγούμενης midazolam. Εάν το Lopinavir/Ritonavir Mylan συγχορηγείται με παρεντερική midazolam, θα πρέπει να γίνεται σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης (ICU) ή παρεμφερή μονάδα για την εξασφάλιση στενής κλινικής παρακολούθησης και κατάλληλης ιατρικής αντιμετώπισης σε περίπτωση έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσης της midazolam, ειδικά εάν απαιτείται χορήγηση περισσότερων της μίας εφάπαξ δόσης midazolam.

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>β2-αδρενεργικοί διεγέρτες (μακράς δράσης)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Οι συγκεντρώσεις αναμένεται να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Ο συνδυασμός μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το καρδιαγγειακό σύστημα που σχετίζονται με salmeterol, συμπεριλαμβανομένης της παράτασης του διαστήματος QT, του αισθήματος παλμών και της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με salmeterol δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Αποκλειστές Διαύλων Ασβεστίου</i>		
Felodipine, Nifedipine, και Nicardipine	Felodipine, Nifedipine, Nicardipine: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με το Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Dexamethasone	Lopinavir: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να μειωθούν λόγω της επαγωγικής δράσης στο CYP3A από την dexamethasone.	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα χορηγούνται ταυτόχρονα με το Lopinavir/Ritonavir Mylan.
Εισπνεόμενα, ενέσιμα ή ενδορρινικά fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone	Fluticasone propionate, 50 mg ενδορρινικά 4 φορές ημερησίως: Συγκεντρώσεις πλάσματος ↑ Επίπεδα κορτιζόλης ↓ 86%	Όταν η προπιονική φλουτικαζόνη χορηγείται δι' εισπνοής, μπορεί να αναμένονται μεγαλύτερες επιδράσεις. Έχουν αναφερθεί συστηματικές επιδράσεις από κορτικοστεροειδή συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων σε ασθενείς που ελάμβαναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινικά χορηγούμενη προπιονική φλουτικαζόνη· αυτό θα μπορούσε να συμβεί επίσης και με άλλα κορτικοστεροειδή τα οποία μεταβολίζονται μέσω της οδού του P450 3A π.χ. η βουδεσονίδη και η τριαμσινολόνη. Κατά συνέπεια, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan και αυτών των γλυκοκορτικοειδών εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος από την αγωγή υπερτερεί έναντι του



Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
		κινδύνου για συστηματικές εκδηλώσεις από κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4). Θα πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του γλυκοκορτικοειδούς με στενή παρακολούθηση των τοπικών και συστηματικών επιδράσεων, ή αλλαγή σε ένα γλυκοκορτικοειδές, το οποίο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το CYP3A4 (π.χ. βεκλομεθαζόνη). Επιπλέον, στην περίπτωση απόσυρσης των γλυκοκορτικοειδών, ενδέχεται να απαιτείται προοδευτική μείωση της δόσης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.
<i>Αναστολείς Φωσφοδιεστεράσης (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-φορές Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	<u>Η χρήση avanafil με Lopinavir/Ritonavir Mylan αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</u>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-φορές Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	<u>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης:</u> Η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με sildenafil αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). Η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με tadalafil δεν συνιστάται.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-φορές Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	<u>Για τη στυτική δυσλειτουργία:</u> Θα πρέπει να εφαρμόζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται sildenafil ή tadalafil σε ασθενείς που λαμβάνουν Lopinavir/Ritonavir Mylan με αυξημένο έλεγχο για ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλαμβάνουν υπόταση, συγκοπή, αλλαγές στην όραση και παρατεταμένη στύση (βλέπε παράγραφο 4.4). Όταν συγχορηγείται με το Lopinavir/Ritonavir Mylan, οι δόσεις του sildenafil δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τα 25 mg σε 48 ώρες και οι δόσεις του tadalafil δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τα 10 mg κάθε 72 ώρες.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-φορές	Η χρήση του vardenafil με Lopinavir/Ritonavir Mylan

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αλκαλοειδή παράγωγα εργοταμίνης</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να είναι αυξημένες λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με αλκαλοειδή παράγωγα εργοταμίνης αντενδείκνυται, καθώς ενδέχεται να οδηγήσει σε οξύ εργοτισμό, συμπεριλαμβανομένων αγγειόσπασμου και ισχαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Γαστροκινητικός παράγοντας</i>		
Cisapride	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να είναι αυξημένες λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με cisapride αντενδείκνυται, καθώς ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο σοβαρών αρρυθμιών από τον παράγοντα αυτό (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αντιικά άμεσης δράσης κατά του HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-φορές C<sub>max</sub>: ↑ 1,87-φορές C<sub>24</sub>: ↑ 3,58-φορές</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-φορές C<sub>max</sub>: ↑ 6,31-φορές C<sub>24</sub>: ↑ 20,70-φορές</p> <p>(συνδυασμοί μηχανισμών, περιλαμβανομένης της αναστολής του CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Η ταυτόχρονη χορήγηση του elbasvir/grazoprevir με Lopinavir/Ritonavir Mylan αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της P-glycoprotein, της BCRP και του OATP1B από το lopinavir/ritonavir.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του glecaprevir/pibrentasvir με το Lopinavir/Ritonavir Mylan αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου αυξήσεων της ALT που σχετίζονται με αυξημένη έκθεση σε glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-φορές C<sub>max</sub>: ↑ 2,04-φορές C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36-φορές</p>	<p>Η συγχορήγηση αντενδείκνυται.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD έχει χορηγηθεί μαζί με ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς dasabuvir. Η επίδραση των αντιικών άμεσης δράσης (DAA) και του lopinavir ήταν παρόμοια με</p>

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
	(αναστολή του CYP3A/των μεταφορέων εκροής)  Dasabuvir: ↔  Lopinavir: ↔	αυτήν που παρατηρήθηκε όταν χορηγήθηκε lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (βλέπε παράγραφο 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir  (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-φορές C <sub>max</sub> : ↑ 4,76-φορές C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33-φορές  (αναστολή του CYP3A/των μεταφορέων εκροής)  Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Οι συγκεντρώσεις των sofosbuvir, velpatasvir και voxilaprevir στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής της P-glycoprotein, της BCRP και του OATP1B1/3 από το lopinavir/ritonavir. Ωστόσο, μόνο η αύξηση στην έκθεση σε voxilaprevir κρίνεται ως κλινικά σχετιζόμενη.	Η ταυτόχρονη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir δεν συνιστάται.

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Φυτικά Σκευάσματα</i>		
St John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> / υπερικό βαλσαμόχορτο)	Lopinavir: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να μειωθούν λόγω της επαγωγικής δράσης στο CYP3A από τα φυτικά σκευάσματα St John's wort.	Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν St John's wort δεν πρέπει να συγχορηγούνται με lopinavir και ritonavir. Εάν ο ασθενής λαμβάνει ήδη St John's wort, θα πρέπει να διακοπεί το St John's wort και εάν είναι δυνατόν να μετρηθούν τα επίπεδα του ιού. Τα επίπεδα του lopinavir και του ritonavir ενδέχεται να αυξηθούν με τη διακοπή του St John's wort. Η δόση του Lopinavir/Ritonavir Mylan μπορεί να χρειαστεί ρύθμιση. Η επαγωγική δράση μπορεί να συνεχιστεί τουλάχιστον για 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με St John's wort (βλέπε παράγραφο 4.3). Ως εκ τούτου, η αγωγή με Lopinavir/Ritonavir Mylan μπορεί να αρχίσει με ασφάλεια 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του St John's wort.
<i>Ανοσοκατασταλτικά</i>		
Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), και Tacrolimus	Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus: Οι συγκεντρώσεις μπορεί να αυξηθούν λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων μέχρι την σταθεροποίηση των επιπέδων τους στο αίμα.
<i>Υπολιπιδαιμικοί παράγοντες</i>		
Lovastatin και Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: Σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Εφόσον οι αυξημένες συγκεντρώσεις των αναστολέων της HMG – CoA αναγωγάσης μπορεί να προκαλέσουν μυοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης, ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων με το Lopinavir/Ritonavir Mylan αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Παράγοντες τροποποίησης λιπιδίων</i>		
Lomitapide	Οι αναστολείς του CYP3A4 αυξάνουν την έκθεση του lomitapide, με ισχυρούς αναστολείς αυξάνεται η έκθεση περίπου 27-φορές. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από τα lopinavir/ritonavir, οι συγκεντρώσεις του lomitapide αναμένεται να αυξηθούν.	Η ταυτόχρονη χρήση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με το lomitapide αντενδείκνυται (βλέπε συνταγογραφικές πληροφορίες για το lomitapide) (βλέπε παράγραφο 4.3).

<b>Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία</b>	<b>Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης</b>	<b>Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-φορές C <sub>max</sub> : ↑ 4,7- φορές Λόγω της αναστολής του CYP3A από το lopinavir/ritonavir.	Ο συνδυασμός του Lopinavir/Ritonavir Mylan με atorvastatin δεν συνιστάται. Εάν η χρήση του atorvastatin κρίνεται αυστηρά απαραίτητη, θα πρέπει να χορηγείται η χαμηλότερη δυνατή δόση με προσεκτική παρακολούθηση ως προς την ασφάλεια (βλέπε παράγραφο 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-φορές C <sub>max</sub> : ↑ 5-φορές Αν και η rosuvastatin μεταβολίζεται ανεπαρκώς από το CYP3A, παρατηρήθηκε μία αύξηση των συγκεντρώσεων της στο πλάσμα. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης μπορεί να προκύψει από την αναστολή των πρωτεϊνών μεταφοράς.	Πρέπει να εφιστάται προσοχή και θα πρέπει να εξετασθούν οι μειωμένες δόσεις όταν το Lopinavir/Ritonavir Mylan συγχορηγείται με rosuvastatin (βλέπε παράγραφο 4.4).
Fluvastatin or Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Δεν αναμένεται καμία κλινικώς σχετική αλληλεπίδραση. Η pravastatin δεν μεταβολίζεται από το CYP450.  Η fluvastatin μεταβολίζεται μερικώς από το CYP2C9.	Εάν ενδείκνυται θεραπεία με αναστολέα της HMG-CoA αναγωγάσης, συνιστάται fluvastatin ή pravastatin.
<i>Οπιοειδή</i>		
Buprenorphine, 16 mg QD	Buprenorphine: ↔	Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης.
Methadone	Methadone: ↓	Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της μεθαδόνης στο πλάσμα.
<i>Αντισυλληπτικά</i>		
Ethinyl Oestradiol	Ethinyl Oestradiol: ↓	Σε περίπτωση συγχορηγής του Lopinavir/Ritonavir Mylan με αντισυλληπτικά που περιέχουν ethinyl oestradiol (για οποιαδήποτε μορφή αντισυλληπτικού π.χ. από στόματος ή έμπλαστρο) πρέπει να χρησιμοποιούνται πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι.
<i>Βοηθήματα διακοπής καπνίσματος</i>		
Bupropion	Bupropion και του ενεργού του μεταβολίτη, hydroxybupropion: AUC και C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στην επαγωγή του μεταβολισμού του bupropion.	Εάν η συγχορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με bupropion κρίνεται αναπόφευκτη, θα πρέπει να λαμβάνει χώρα υπό στενή ιατρική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα του bupropion, χωρίς υπέρβαση της

Συγχορηγούμενα φάρμακα ανά θεραπευτική κατηγορία	Επίδραση στα επίπεδα του φαρμάκου Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) στην AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Μηχανισμός αλληλεπίδρασης	Κλινική σύσταση αναφορικά με τη συγχορήγηση Lopinavir/Ritonavir Mylan
		συνιστώμενης δοσολογίας, παρά την παρατηρούμενη επαγωγή.
<i>Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης του θυρεοειδούς</i>		
Levothyroxine	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μετά την κυκλοφορία που υποδηλώνουν πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ προϊόντων που περιέχουν ritonavir και levothyroxine.	Η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) θα πρέπει να παρακολουθείται σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με levothyroxine τουλάχιστον κατά τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη και/ή λήξη της θεραπείας με lopinavir/ritonavir.
<i>Αγγεοδιασταλτικοί παράγοντες</i>		
Bosentan	Lopinavir – ritonavir: Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα lopinavir/ritonavir μπορεί να αυξηθούν λόγω της επαγωγικής δράσης στο CYP3A4 από το bosentan.  Bosentan: AUC: ↑ 5-φορές C <sub>max</sub> : ↑ 6- φορές <u>Αρχικά, bosentan</u> C <sub>min</sub> : ↑ κατά προσέγγιση 48-φορές. Λόγω της αναστολής του CYP3A4 από το lopinavir/ritonavir.	Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του Lopinavir/Ritonavir Mylan με bosentan. Όταν το Lopinavir/Ritonavir Mylan χορηγείται ταυτόχρονα με bosentan, θα πρέπει να παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας του HIV και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα του bosentan, ιδιαίτερα κατά την πρώτη εβδομάδα της συγχορήγησης.
Riociguat	Οι συγκεντρώσεις στον ορό μπορεί να αυξηθούν λόγω αναστολής του CYP3A και της P-gp από το lopinavir/ritonavir.	Η συγχορήγηση του riociguat με Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4 και ανατρέξτε στην ΠΧΠ του riociguat).
<i>Άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα</i>		
Βάσει των γνωστών μεταβολικών συμπεριφορών, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Lopinavir/Ritonavir Mylan και των dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin ή fluconazole.		

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Κατά γενικό κανόνα, όταν αποφασίζεται να χρησιμοποιηθούν αντιρετροϊκοί παράγοντες για τη θεραπεία της λοίμωξης HIV σε εγκύους και κατά συνέπεια να μειωθεί ο κίνδυνος της κάθετης μετάδοσης του HIV στο νεογέννητο, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα στοιχεία σε πειραματόζωα καθώς και η κλινική εμπειρία σε έγκυες γυναίκες, έτσι ώστε να εκτιμηθεί η ασφάλεια για το έμβρυο.

Το lopinavir/ritonavir έχει αξιολογηθεί σε περισσότερες από 3000 γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 1000 κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Κατά την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία μέσω του Μητρώου Αντιρετροϊκής Εγκυμοσύνης, που άρχισε τον Ιανουάριο του 1989, δεν έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών σε περισσότερες από 1000 γυναίκες που εκτίθενται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου κύησης σε

loripinavir/ritonavir. Ο επιπολασμός των συγγενών ανωμαλιών μετά από κάθε έκθεση στη λοπιναβίρη σε οποιοδήποτε τρίμηνο είναι συγκρίσιμος με αυτόν που παρατηρήθηκε στο γενικό πληθυσμό. Δεν παρατηρήθηκε κανένα μοτίβο συγγενών ανωμαλιών που να υποδηλώνει μια κοινή αιτιολογία. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Με βάση τα δεδομένα που αναφέρθηκαν, δεν είναι πιθανός ο κίνδυνος δυσμορφίας για τους ανθρώπους. Η λοπιναβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εάν είναι κλινικά απαραίτητο.

#### Θηλασμός

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η λοπιναβίρη απεκκρίνεται στο γάλα. Δεν είναι γνωστό αν αυτό το φάρμακο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά γενικό κανόνα, συνιστάται οι μητέρες που έχουν μολυνθεί με λοίμωξη HIV να μην θηλάζουν σε καμία περίπτωση τα βρέφη τους, προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση της λοίμωξης HIV.

#### Γονιμότητα

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έχουν δείξει επίδραση στη γονιμότητα. Δεν είναι διαθέσιμα στοιχεία σε ανθρώπους για την επίδραση του loripinavir / ritonavir στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ναυτία κατά την διάρκεια της θεραπείας με loripinavir/ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του loripinavir/ritonavir έχει διερευνηθεί σε περισσότερους από 2600 ασθενείς σε κλινικές μελέτες Φάσης II-IV, από τους οποίους περισσότεροι από 700 έλαβαν δόση 800/200 mg (6 καψάκια ή 4 δισκία) μία φορά ημερησίως. Παράλληλα με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTIs), σε μερικές μελέτες, το loripinavir/ritonavir χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με efavirenz ή nevirapine.

Η πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία με loripinavir/ritonavir κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών ήταν η διάρροια, ναυτία, έμετος, υπερτριγλυκεριδαμία και υπερχοληστερολαιμία. Ο κίνδυνος διάρροιας μπορεί να είναι μεγαλύτερος με την δοσολογία του loripinavir/ritonavir μία φορά ημερησίως. Η διάρροια, η ναυτία και ο έμετος μπορεί να συμβούν κατά την αρχή της θεραπείας ενώ η υπερτριγλυκεριδαμία και η υπερχοληστερολαιμία μπορεί να συμβούν αργότερα. Ανεπιθύμητες ενέργειες που ανέκυψαν από τη θεραπεία οδήγησαν σε πρόωρη διακοπή της μελέτης για το 7% των ασθενών από μελέτες Φάσης II-IV.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι αναφέρθηκαν περιπτώσεις παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έπαιρναν loripinavir/ritonavir, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που εμφάνισαν υπερτριγλυκεριδαμία. Επιπλέον, αναφέρθηκαν σπάνιες αυξήσεις του διαστήματος PR κατά τη διάρκεια της θεραπείας με loripinavir/ritonavir (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Λίστα ανεπιθύμητων αντιδράσεων

*Ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και εμπειρία μετά την κυκλοφορία σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς:*

Τα ακόλουθα περιστατικά έχουν προσδιοριστεί ως ανεπιθύμητες ενέργειες. Η κατηγορία συχνότητας εμφάνισης περιλαμβάνει όλα τα περιστατικά που έχουν αναφερθεί με μέτρια έως σοβαρή ένταση, ανεξάρτητα από την ατομική αιτιολογική εκτίμηση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά

κατηγορία οργάνου συστήματος. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ) και σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ).

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία σε ενήλικες ασθενείς

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
	Συχνές	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, λοιμώξεις του δέρματος που συμπεριλαμβάνουν κυτταρίτιδα, θυλακίτιδα και δοθιήνα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία που συμπεριλαμβάνει κνίδωση και αγγειοοίδημα
	Όχι συχνές	Φλεγμονώδες Σύνδρομο Ανασύστασης του Ανοσοποιητικού
Ενδοκρινικές διαταραχές	Όχι συχνές	Υπογοναδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Διαταραχές της γλυκόζης αίματος που συμπεριλαμβάνουν σακχαρώδη διαβήτη, υπερτριγλυκεριδαιμία, υπερχοληστερολαιμία, σωματικό βάρος μειωμένο, όρεξη μειωμένη
	Όχι συχνές	Σωματικό βάρος αυξημένο, όρεξη αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος
	Όχι συχνές	Ανώμαλα όνειρα, γενετήσια ορμή μειωμένη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία (συμπεριλαμβανομένης ημικρανίας), νευροπάθεια (συμπεριλαμβανομένης περιφερικής νευροπάθειας), ζάλη, αϋπνία
	Όχι συχνές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σπασμός, δυσγευσία, αγευσία, τρόμος
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οπτική δυσλειτουργία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αρτηριοσκλήρυνση όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, κολποκοιλιακός αποκλεισμός, ανεπάρκεια της τριγλώχινας βαλβίδας
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση
	Όχι συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία
	Συχνές	Παγκρεατίτιδα <sup>1</sup> , έμετος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρεντερίτιδα και κολίτιδα, κοιλιακό άλγος (άνω και κάτω), διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, αιμορροΐδες, μετεωρισμός
	Όχι συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος που συμπεριλαμβάνει έλκος του γαστρεντερικού σωλήνα, δωδεκαδακτυλίτιδα, γαστρίτιδα και αιμορραγία του ορθού, στοματίτιδα και έλκος στόματος, ακράτεια κοπράνων, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Ηπατίτιδα που συμπεριλαμβάνει αυξήσεις AST, ALT και GGT



Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
	Όχι συχνές	Ίκτερος, ηπατική στεάτωση, ηπατομεγαλία, χολαγγειίτιδα, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα που συμπεριλαμβάνει εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, δερματίτιδα / εξάνθημα που συμπεριλαμβάνει έκζεμα και δερματίτιδα με σμηγματόρροια, νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός
	Όχι συχνές	Αλωπεκία, τριχοειδίτιδα, αγγειίτιδα
	Σπάνιες	Σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος που συμπεριλαμβάνει αρθραλγία και οσφυαλγία, μυϊκή διαταραχή όπως αδυναμία και σπασμοί
	Όχι συχνές	Ραβδομύλυση, οστεονέκρωση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Κάθαρση κρεατινίνης μειωμένη, νεφρίτιδα, αιματουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Στυτική δυσλειτουργία, διαταραχές εμμήνου ρύσης, αμηνόρροια, μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση που συμπεριλαμβάνει εξασθένιση

<sup>1</sup>Βλέπε παράγραφο 4.4: παγκρεατίτιδα και λιπίδια

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Έχει αναφερθεί Σύνδρομο Cushing's σε ασθενείς που έπαιρναν ριτοναβίρη και εισπνεόμενη ή ενδορρινική χορηγούμενη fluticasone propionate. Το ίδιο θα μπορούσε να συμβεί με άλλα κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται μέσω του P450 3A π.χ. budesonide (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.5).

Έχουν αναφερθεί αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση (CPK), μυαλγία, μυοσίτιδα και σπάνια ραβδομύλυση με τους αναστολείς πρωτεασών, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανεπάρκεια του ανοσοποιητικού κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση έως και ασυμπτωματική ή υπολειπόμενη ευκαιριακή λοίμωξη. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη ποικίλει και μπορεί να συμβεί πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά άγνωστους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία. (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Η εικόνα ασφάλειας στα παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω είναι παρόμοια με αυτή των ενηλίκων (βλέπε Πίνακα στην παράγραφο Β. Λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών).

## Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Μέχρι σήμερα, η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με lopinavir/ritonavir στον άνθρωπο είναι περιορισμένη.

Τα ανεπιθύμητα κλινικά σημεία που παρατηρήθηκαν σε σκύλους περιλαμβάνουν σιελόρροια, έμεση και διάρροια/αφύσικες κενώσεις. Τα σημεία τοξικότητας που παρατηρήθηκαν σε επίμυς, αρουραίους ή σκύλους περιλαμβάνουν μειωμένη δραστηριότητα, αταξικές κινήσεις, απίσχνανση, αφυδάτωση και τρόμο.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο σε περίπτωση υπερδοσολογίας με lopinavir/ritonavir. Η αντιμετώπιση της υπερβολικής λήψης lopinavir/ritonavir θα πρέπει να συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και τη παρατήρηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Αν ενδείκνυται, η αποβολή μη απορροφημένης δραστικής ουσίας θα πρέπει να επιτυγχάνεται με πρόκληση έμεσης ή με πλύσεις στομάχου. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση δραστικής ουσίας που δεν έχει απορροφηθεί. Επειδή το lopinavir/ritonavir δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι αποτελεσματική για σημαντική απομάκρυνση της δραστικής ουσίας.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιϊκά για συστηματική χρήση, Αντιϊκά για τη θεραπεία λοιμώξεων από HIV, συνδυασμοί, κωδικός ATC: J05AR10

#### Μηχανισμός δράσης

Η αντιϊκή δράση του lopinavir/ritonavir παρέχεται από τη λοπιναβίρη. Η λοπιναβίρη είναι αναστολέας των πρωτεασών HIV-1 και HIV-2. Η αναστολή των πρωτεασών του HIV δεν επιτρέπει τη διχοτόμηση της πολυπρωτεΐνης gag-pol οδηγώντας έτσι στην παραγωγή στελεχών HIV ανώριμης μορφολογίας που δεν είναι ικανά να προάγουν νέους κύκλους μόλυνσης.

#### Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Αξιολογήθηκε το διάστημα QTcF σε μία τυχαιοποιημένη, με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία (moxifloxacin 400 mg άπαξ ημερησίως) ελεγχόμενη με διπλά διασταυρούμενο σχεδιασμό κλινική μελέτη σε 39 υγιείς ενήλικες εθελοντές με 10 μετρήσεις κάθε 12 ώρες στην Ημέρα 3. Οι υψηλότερες μέσες διαφορές (95% ανώτερο όριο εμπιστοσύνης) στο QTcF συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ήταν 3,6 (6,3) και 13,1(15,8) για 400/100 mg δύο φορές ημερησίως και υπερθεραπεία 800/200 mg δύο φορές ημερησίως LPV/r, αντίστοιχα. Η επιφερόμενη παράταση του διαστήματος QRS από 6 ms σε 9,5 ms με υψηλή δόση lopinavir/ritonavir (800/200 mg δύο φορές ημερησίως αντίστοιχα) συμβάλει στην παράταση QT. Τα δύο σχήματα είχαν ως αποτέλεσμα εκθέσεις 1,5 και 3 φορές υψηλότερες την Ημέρα 3 εκείνων που παρατηρήθηκαν με τις συνιστώμενες μία φορά ημερησίως ή δύο φορές ημερησίως δόσεων LPV/r σε σταθερή κατάσταση. Ουδείς ασθενής εμφάνισε αύξηση στο QTcF  $\geq 60$

ms από την αρχή της θεραπείας ή διάστημα QTcF που να υπερβαίνει το ενδεχόμενα σχετιζόμενο κλινικά όριο των 500 ms.

Επίσης παρατηρήθηκε ήπια παράταση του διαστήματος PR σε άτομα που ελάμβαναν lopinavir/ritonavir στην ίδια μελέτη την Ημέρα 3. Οι μέσες αλλαγές στο διάστημα PR από την αναφορά κυμαίνονταν από 11,6 έως 24,4 ms κατά το 12ωρο διάστημα μετά τη δόση. Το μέγιστο διάστημα PR ήταν 286 ms και δεν παρατηρήθηκε καρδιακός αποκλεισμός 2<sup>ου</sup> ή 3<sup>ου</sup> βαθμού (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αντιϊκή δράση *in vitro*

Η αντιϊκή δράση της λοπιναβίρης *in vitro* έναντι εργαστηριακών και κλινικών στελεχών του HIV αξιολογήθηκε σε λεμφοβλαστικές κυτταρικές γραμμές με οξεία λοίμωξη και σε λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος, αντίστοιχα. Επί απουσίας ανθρώπινου ορού, η μέση IC<sub>50</sub> της λοπιναβίρης έναντι πέντε διαφορετικών εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 ήταν 19 nM. Επί απουσίας και παρουσίας 50% ανθρώπινου ορού, η μέση IC<sub>50</sub> της λοπιναβίρης έναντι του HIV-1<sub>ΠΒ</sub> σε κύτταρα MT4 ήταν 17 nM και 102 nM, αντίστοιχα. Επί απουσίας ανθρώπινου ορού, η μέση IC<sub>50</sub> της λοπιναβίρης ήταν 6,5 nM έναντι αρκετών κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1.

#### Αντοχή

##### *Επιλογή της αντοχής *in vitro**

Στελέχη HIV-1 με μειωμένη ευαισθησία στη λοπιναβίρη επιλέχθηκαν *in vitro*. Ο HIV-1 υποβλήθηκε σε καλλιέργεια *in vitro* με λοπιναβίρη μόνο και με λοπιναβίρη και ριτοναβίρη, σε αναλογίες συγκέντρωσης που αντιπροσωπεύουν το εύρος αναλογιών συγκέντρωσης πλάσματος που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με lopinavir/ritonavir. Η γονοτυπική και φαινοτυπική ανάλυση των ιών που επιλέχθηκαν κατά τις καλλιέργειες αυτές δηλώνει ότι η παρουσία της ριτοναβίρης, στις συγκεκριμένες συγκεντρώσεις, δεν επηρεάζει σε μετρήσιμο βαθμό την επιλογή στελεχών ανθεκτικών στη λοπιναβίρη. Εν περιλήψει, ο *in vitro* χαρακτηρισμός της φαινοτυπικής διασταυρούμενης αντοχής μεταξύ της λοπιναβίρης και άλλων αναστολέων πρωτεασών υποδεικνύει ότι μειωμένη ευαισθησία στη λοπιναβίρη συσχετίζεται στενά με μειωμένη ευαισθησία στη ριτοναβίρη και στο indinavir, αλλά δεν συσχετίζεται στενά με μειωμένη ευαισθησία στο amprenavir, saquinavir, και nelfinavir.

##### *Ανάλυση της αντοχής σε μη προθεραπευμένους με ARV ασθενείς*

Σε κλινικές μελέτες με περιορισμένο αριθμό απομονωθέντων στελεχών που έχουν αναλυθεί, δεν έχει παρατηρηθεί επιλογή αντοχής στη λοπιναβίρη σε μη προθεραπευμένους ασθενείς χωρίς σημαντική αντοχή στους αναστολείς πρωτεασών στην τιμή αναφοράς. Δείτε περαιτέρω τη λεπτομερή περιγραφή των κλινικών μελετών.

##### *Ανάλυση της αντοχής σε προθεραπευμένους με PI ασθενείς*

Η επιλογή της αντοχής στη λοπιναβίρη σε ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών χαρακτηρίστηκε μέσω ανάλυσης των εντοπισμένων στελεχών από 19 προθεραπευμένους με αναστολείς πρωτεασών ασθενείς σε 2 Φάσης II και μία Φάσης III μελέτη, οι οποίοι είτε εμφάνισαν μερική ιολογική καταστολή ή αναστροφή της ιολογικής ανταπόκρισης μετά από την αρχική απάντηση στο lopinavir/ritonavir και εμφάνισαν *in vitro* αύξηση της αντοχής μεταξύ της έναρξης θεραπείας και της αναστροφής της ιολογικής ανταπόκρισης (που ορίζεται ως η εμφάνιση νέων μεταλλάξεων ή τροποποίηση της φαινοτυπικής ευαισθησίας στο lopinavir κατά 2 φορές). Η αύξηση της αντοχής ήταν συνηθέστερη σε ασθενείς των οποίων στελέχη κατά την έναρξη της θεραπείας είχαν αρκετές μεταλλάξεις που συνδέονταν με αναστολείς πρωτεασών αλλά μικρότερη από 40 φορές μειωμένη ευαισθησία στη λοπιναβίρη κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι μεταλλάξεις V82A, I54V και M46I εμφανίστηκαν συχνότερα. Επίσης παρατηρήθηκαν μεταλλάξεις L33F, I50V και V32I σε συνδυασμό με I47V/A. Τα 19 στελέχη έδειξαν μία αύξηση της IC<sub>50</sub> κατά 4,3 φορές συγκριτικά με τα στελέχη κατά την έναρξη της θεραπείας (από 6,2 έως 43 φορές συγκριτικά με τον ιό άγριου τύπου).

Γονοτυπικοί συσχετισμοί μειωμένης φαινοτυπικής ευαισθησίας στη λοπιναβίρη σε ιούς που επιλέχθηκαν από άλλους αναστολείς πρωτεασών. Η αντιική δράση της λοπιναβίρης *in vitro* αξιολογήθηκε έναντι 112 κλινικά απομονωθέντων στελεχών από ασθενείς που απέτυχαν κατά τη θεραπεία με έναν ή περισσότερους αναστολείς πρωτεασών. Στο πλαίσιο αυτό, οι ακόλουθες μεταλλάξεις της πρωτεάσης HIV συσχετίστηκαν με μειωμένη ευαισθησία *in vitro* στη λοπιναβίρη: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V και L90M. Η διάμεση  $EC_{50}$  του lopinavir έναντι στελεχών με 0-3, 4-5, 6-7 και 8-10 μεταλλάξεις στις ανωτέρω θέσεις αμινοξέων ήταν κατά 0,8, 2,7, 13,5 και 44,0 φορές υψηλότερη από την  $EC_{50}$  έναντι του HIV άγριου τύπου, αντίστοιχα. Οι 16 ιοί που επέδειξαν μεταβολή της ευαισθησίας > 20 φορές περιείχαν όλοι μεταλλάξεις στις θέσεις 10, 54, 63 μαζί με 82 και/ή 84. Επίσης, περιείχαν διάμεσο αριθμό 3 μεταλλάξεων στις θέσεις αμινοξέων 20, 24, 46, 53, 71 και 90. Επιπλέον των μεταλλάξεων που περιγράφονται ανωτέρω, παρατηρήθηκαν οι μεταλλάξεις V32I και I47A σε ιούς που επιβίωσαν (rebound) με μειωμένη ευαισθησία στη λοπιναβίρη των προθεραπευμένων με αναστολείς πρωτεασών ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με lopinavir/ritonavir και οι μεταλλάξεις I47A και L76V σε ιούς που επιβίωσαν (rebound) με μειωμένη ευαισθησία στη λοπιναβίρη σε ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με lopinavir/ritonavir.

Συμπεράσματα σχετιζόμενα με τη συγκεκριμένη μετάλλαξη ή με σχήμα μεταλλάξεων υπόκεινται σε αλλαγές μετά από πρόσθετα δεδομένα και συνιστάται να λαμβάνονται πάντοτε υπ' όψιν τα τρέχοντα μεταφραστικά συστήματα για την ανάλυση των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών αντοχής.

#### *Αντιική δράση του lopinavir/ritonavir σε ασθενείς που απέτυχαν σε θεραπεία με αναστολείς πρωτεασών*

Η κλινική σημασία της μειωμένης *in vitro* ευαισθησίας στη λοπιναβίρη εξετάστηκε βάσει της ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με lopinavir/ritonavir, αναφορικά με τον προ θεραπείας γονότυπο και φαινότυπο του ιού, σε 56 ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία με πολλαπλούς αναστολείς πρωτεασών. Η  $EC_{50}$  του lopinavir έναντι των 56 στελεχών του ιού που απομονώθηκαν προ θεραπείας ήταν κατά 0,6 έως 96 φορές υψηλότερη από την  $EC_{50}$  έναντι του HIV άγριου τύπου. Μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας με lopinavir/ritonavir, με efavirenz και νουκλεοσιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης, παρατηρήθηκαν  $\leq 400$  αντίγραφα/ml του HIV-RNA σε 93% (25/27), 73% (11/15) και 25% (2/8) των ασθενών με μειωμένη ευαισθησία στο lopinavir < 10 φορές, 10 έως 40 φορές και > 40 φορές προ θεραπείας, αντίστοιχα. Επίσης, ιολογική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 91% (21/23), 71% (15/21) και 33% (2/6) των ασθενών με 0-5, 6-7 και 8-10 μεταλλάξεις από τις ανωτέρω μεταλλάξεις στην πρωτεάση HIV που συσχετίστηκαν με μειωμένη ευαισθησία *in vitro* στη λοπιναβίρη. Εφόσον οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν προηγουμένως λάβει lopinavir/ritonavir καθώς και efavirenz, μέρος της ανταπόκρισης μπορεί να αποδοθεί στην αντιική δραστηριότητα του efavirenz ιδιαίτερα στους ασθενείς με υψηλή αντοχή του ιού στη λοπιναβίρη. Η μελέτη δεν περιελάμβανε ομάδα ελέγχου ασθενών που δεν ελάμβαναν lopinavir/ritonavir.

#### Διασταυρούμενη αντοχή

Δραστηριότητα άλλων αναστολέων πρωτεασών σε στελέχη που ανέπτυξαν αυξημένη αντοχή στη λοπιναβίρη μετά από θεραπεία lopinavir/ritonavir σε προθεραπευμένους με αναστολείς πρωτεασών ασθενείς: Η παρουσία διασταυρούμενης αντοχής με άλλους αναστολείς πρωτεασών αναλύθηκε σε 18 στελέχη που επιβίωσαν τα οποία έδειξαν ανάπτυξη αντοχής στη λοπιναβίρη κατά τη διάρκεια 3 μελετών του lopinavir/ritonavir Φάσης II και μίας Φάσης III σε ασθενείς προθεραπευμένους με αναστολείς πρωτεασών. Η μέση τιμή  $IC_{50}$  του lopinavir για τα 18 στελέχη στην έναρξη της θεραπείας και στην επιβίωση (rebound) ήταν 6,9 και 63 φορές αντίστοιχα συγκριτικά με τον ιό άγριου τύπου. Γενικά, όλοι οι ιοί που επιβίωσαν (rebound) είτε διατήρησαν (εάν είχαν διασταυρούμενη αντοχή στην έναρξη της θεραπείας) είτε ανέπτυξαν σημαντική διασταυρούμενη αντοχή στο indinavir, saquinavir και atazanavir. Παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις της δραστηριότητας του amprenavir με μία μέση αύξηση του  $IC_{50}$  από 3,7 έως 8 φορές στην έναρξη της θεραπείας και στην επιβίωση (rebound) αντίστοιχα. Στελέχη διατήρησαν ευαισθησία στο tipranavir με μία μέση αύξηση του  $IC_{50}$  στην έναρξη της θεραπείας και στα στελέχη που επιβίωσαν (rebound) της τάξης του 1,9 και 1,8 φορές αντίστοιχα συγκριτικά με τον ιό άγριου τύπου. Παρακαλούμε ανατρέξτε στη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος Artivus για περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του tipranavir,

συμπεριλαμβανομένης της γονοτυπικής πρόβλεψης της απάντησης, στη θεραπεία της ανθεκτικής στη λοπιναβίρη HIV-1 λοίμωξης.

### Κλινικά Δεδομένα

Τα αποτελέσματα του lopinavir/ritonavir (σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες) επί των βιολογικών δεικτών της νόσου (επίπεδα HIV-RNA πλάσματος και πληθυσμός CD4+ T-κυττάρων) διερευνήθηκαν σε ελεγχόμενες μελέτες με lopinavir/ritonavir διάρκειας 48 έως 360 εβδομάδων.

#### *Χορήγηση σε Ενήλικες*

Ασθενείς χωρίς προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή

Η μελέτη M98-863 ήταν μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη σε 653 ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ αντιρετροϊκά για την αξιολόγηση του lopinavir/ritonavir (400/100 mg δύο φορές ημερησίως) σε σύγκριση με το nelfinavir (750 mg τρεις φορές ημερησίως) μαζί με stavudine και lamivudine. Η μέση τιμή του πληθυσμού CD4+ T-κυττάρων ήταν 259 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 2 έως 949 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή στο πλάσμα HIV-1 RNA ήταν 4,9 log<sub>10</sub> αντίγραφα /ml (εύρος: 2,6 έως 6,8 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

Πίνακας 1

<b>Αποτελέσματα στην Εβδομάδα 48: Μελέτη M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml*†	67%	52%
Μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς στον πληθυσμό CD4+ T-κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* ανάλυση πρόθεσης – προς – θεραπεία όπου ασθενείς με ελλιπείς τιμές θεωρούνται ιολογικές αποτυχίες

† p<0.001

Εκατόν δέκα τρεις ασθενείς στην ομάδα nelfinavir και εβδομήντα τέσσερις ασθενείς στην ομάδα lopinavir/ritonavir είχαν HIV-RNA πάνω από 400 αντίγραφα/ml κατά τη θεραπεία από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 96. Από αυτούς, απομονώθηκαν στελέχη από 96 ασθενείς της ομάδας nelfinavir και από 51 ασθενείς της ομάδας lopinavir/ritonavir, τα οποία μπορούσαν να υποβληθούν σε δοκιμή αντοχής. Αντοχή στο nelfinavir, ορισμένη ως την παρουσία μεταλλάξεων D30N ή L90M στην πρωτεάση, παρατηρήθηκε σε 41/96 (43%) ασθενείς. Αντοχή στη λοπιναβίρη, ορισμένη ως παρουσία οποιασδήποτε πρωτογενούς μετάλλαξης ή μετάλλαξης του ενεργού κέντρου της πρωτεάσης (βλέπε παραπάνω), παρατηρήθηκε σε 0/51 (0%) ασθενείς. Η απουσία αντοχής στη λοπιναβίρη επιβεβαιώθηκε με ανάλυση φαινοτύπων.

Η μελέτη M05-730 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη σύγκρισης της αγωγής με lopinavir/ritonavir 800/200 mg μία φορά ημερησίως με tenofovir DF και emtricitabine έναντι lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως με tenofovir DF και emtricitabine σε 664 ασθενείς μη προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή. Δεδομένης της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ του lopinavir/ritonavir και του tenofovir (βλέπε παράγραφο 4.5), ενδέχεται να μην υπάρχει αυστηρή αντιστοιχία κατά την αναγωγή με τα αποτελέσματα της μελέτης όταν άλλα βασικά δοσολογικά σχήματα χρησιμοποιούνται με το lopinavir/ritonavir. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 να πάρουν είτε lopinavir/ritonavir 800/200 mg μία φορά ημερησίως (n = 333) ή lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως (n = 331). Η περαιτέρω διαστρωμάτωση σε κάθε ομάδα ήταν 1:1 (δισκίο έναντι μαλακού καψακίου). Στους ασθενείς χορηγήθηκε είτε το δισκίο είτε το μαλακό καψάκιο για 8 εβδομάδες, μετά τις οποίες όλοι οι ασθενείς έλαβαν τη μορφή του δισκίου μία

φορά ημερησίως ή δύο φορές ημερησίως για το υπόλοιπο της μελέτης. Στους ασθενείς χορηγήθηκε emtricitabine 200 mg μία φορά ημερησίως και tenofovir DF 300 mg μία φορά ημερησίως. Η προσδιορισμένη από το πρωτόκολλο μη κατωτερότητα του δοσολογικού σχήματος μία φορά ημερησίως συγκρινόμενη με το δοσολογικό σχήμα δύο φορές ημερησίως αποδείχθηκε όταν το χαμηλότερο όριο του 95% του διαστήματος εμπιστοσύνης για τη διαφορά στην αναλογία των ασθενών που ανταποκρίθηκαν (μία φορά ημερησίως μείον δύο φορές ημερησίως) εξαιρούσε το -12% κατά την Εβδομάδα 48. Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν 39 ετών (εύρος: 19 έως 71), 75% ήταν Καυκάσιοι και 78% ήταν άντρες. Ο μέσος αριθμός CD4+ T κυττάρων προ θεραπείας ήταν 216 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 20 έως 775 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή στο πλάσμα HIV-1 RNA ήταν 5,0 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 1,7 έως 7,0 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml).

Πίνακας 2

<b>Ιολογική Ανταπόκριση των Ασθενών της Μελέτης την Εβδομάδα 48 και Εβδομάδα 96</b>						
	<b>Εβδομάδα 48</b>			<b>Εβδομάδα 96</b>		
	<b>Μία φορά ημερησίως</b>	<b>Δύο φορές ημερησίως</b>	<b>Διαφορά [95% CI]</b>	<b>Μία φορά ημερησίως</b>	<b>Δύο φορές ημερησίως</b>	<b>Διαφορά [95% CI]</b>
<b>Μη ολοκλήρωση = Αποτυχία</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>Παρατηρούμενα δεδομένα</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]
Μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς στον αριθμό CD4+ T κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Μέχρι την Εβδομάδα 96, τα αποτελέσματα δοκιμής της γονοτυπικής αντοχής ήταν διαθέσιμα από 25 ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε Μία φορά ημερησίως και από 26 ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε Δύο φορές ημερησίως, οι οποίοι είχαν ατελή ιολογική ανταπόκριση. Στην ομάδα που ελάμβανε Μία φορά ημερησίως, κανένας ασθενής δεν επέδειξε αντοχή στη λοπιναβίρη, και στην ομάδα που ελάμβανε Δύο φορές ημερησίως, 1 ασθενής, ο οποίος είχε σημαντική αντοχή στους αναστολείς πρωτεασών στην τιμή αναφοράς, επέδειξε επιπλέον αντοχή στη λοπιναβίρη κατά τη μελέτη.

Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση στο lopinavir/ritonavir (σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς/νουκλεοτιδικούς αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης) παρατηρήθηκε επίσης σε μια μικρή μελέτη Φάσης II (M97-720) για 360 εβδομάδες θεραπείας. Εκατό ασθενείς αρχικά θεραπεύθηκαν με lopinavir/ritonavir στη μελέτη (συμπεριλαμβάνονται 51 ασθενείς που έλαβαν 400/100 mg δύο φορές ημερησίως και 49 ασθενείς που έλαβαν είτε 200/100 mg δύο φορές ημερησίως είτε 400/200 mg δύο φορές ημερησίως). Όλοι οι ασθενείς μετέβησαν στο lopinavir/ritonavir ανοικτής χορήγησης στη δόση των 400/100 mg δύο φορές ημερησίως μεταξύ της εβδομάδας 48 και της εβδομάδας 72. Τριάντα εννέα ασθενείς (39%) διέκοψαν τη μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 16 (16%) διακοπών λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, μία εκ των οποίων συνδέθηκε με θάνατο. Εξήντα ένας ασθενείς συμπλήρωσαν τη μελέτη (35 ασθενείς έλαβαν την προτεινόμενη δόση των 400/100 mg δύο φορές ημερησίως σε όλη τη διάρκεια της μελέτης).

Πίνακας 3

<b>Αποτελέσματα στην Εβδομάδα 360: Μελέτη M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=100)</b>
HIV RNA < 400 αντίγραφα/ml	61%
HIV RNA < 50 αντίγραφα/ml	59%
Μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς στον πληθυσμό CD4+ T- κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	501

Στις 360 Εβδομάδες θεραπείας, γονοτυπική ανάλυση των απομονωθέντων στελεχών διεξήχθη με επιτυχία σε 19 από 28 ασθενείς με επιβεβαιωμένη HIV RNA πάνω από 400 αντίγραφα/ml αποκαλύπτοντας καμία πρωτογενή ή ενεργού σημείου μετάλλαξη στην πρωτεύση (αμινοξέα στις θέσεις 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 και 90) ή φαινοτυπική αντοχή στους αναστολείς πρωτεασών.

#### *Ασθενείς με προηγούμενη αντιρετροϊκή αγωγή*

Η μελέτη M06-802 ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη σύγκρισης της ασφάλειας, ανοχής και αντιικής δράσης του δοσολογικού σχήματος μία φορά ημερησίως και δύο φορές ημερησίως των δισκίων lopinavir/ritonavir σε 599 ασθενείς με ανιχνεύσιμα ιϊκά φορτία κατά τη λήψη της τρέχουσας αντιικής θεραπείας τους. Οι ασθενείς δεν ελάμβαναν στο παρελθόν θεραπεία με lopinavir/ritonavir. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 να λάβουν είτε lopinavir/ritonavir 800/200 mg μία φορά ημερησίως (n = 300) είτε lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως (n = 299). Στους ασθενείς χορηγήθηκαν τουλάχιστον δύο νουκλεοσιδικοί/νουκλεοτιδικοί αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης επιλεγμένοι από τον ερευνητή. Ο πληθυσμός που εντάχθηκε στη μελέτη ήταν ασθενείς μετρίως προεπιλεγμένοι με ΠΙ με περισσότερους από τους μισούς ασθενείς να μην έχουν λάβει ποτέ θεραπεία με ΠΙ και περίπου 80% των ασθενών να εμφανίζει στελέχη του ιού με λιγότερες από 3 μεταλλάξεις στους ΠΙ. Η μέση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκε στη μελέτη ήταν 41 έτη (εύρος: 21 έως 73), 51% ήταν Καυκάσιοι και 66% ήταν άντρες. Ο μέσος αριθμός CD4+ T κυττάρων προ θεραπείας ήταν 254 κύτταρα/mm<sup>3</sup> (εύρος: 4 έως 952 κύτταρα/mm<sup>3</sup>) και η μέση τιμή στο πλάσμα HIV-1 RNA ήταν 4,3 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml (εύρος: 1,7 έως 6,6 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml). Περίπου 85% των ασθενών είχαν ιϊκό φορτίο < 100.000 αντίγραφα/ml.

Πίνακας 4

<b>Ιολογική Ανταπόκριση των Ασθενών της Μελέτης την Εβδομάδα 48 της Μελέτης 802</b>			
	<b>Μία φορά ημερησίως</b>	<b>Δύο φορές ημερησίως</b>	<b>Διαφορά [95% CI]</b>
Μη ολοκλήρωση = Αποτυχία	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Παρατηρούμενα δεδομένα	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς στον αριθμό CD4+ T κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Μέχρι την Εβδομάδα 48, τα αποτελέσματα δοκιμής της γονοτυπικής αντοχής ήταν διαθέσιμα από 75 ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε Μία φορά ημερησίως και από 75 ασθενείς της ομάδας που ελάμβανε Δύο φορές ημερησίως, οι οποίοι είχαν ατελή ιολογική ανταπόκριση. Στην ομάδα που ελάμβανε Μία φορά ημερησίως, 6/75 (8%) ασθενείς επέδειξαν νέες πρωτογενείς μεταλλάξεις στους αναστολείς πρωτεασών (κωδικόνια 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), όπως συνέβη και με 12/77 (16%) ασθενείς στην ομάδα που ελάμβανε Δύο φορές ημερησίως.

#### *Χορήγηση σε Παιδιά*

Η M98-940 ήταν μία ανοικτή μελέτη της υγρής μορφής του lopinavir/ritonavir σε 100 παιδιατρικούς ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκά (44%) και που είχαν λάβει αντιρετροϊκά (56%). Όλοι οι ασθενείς ήταν μη προθεραπευμένοι με μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir ανά m<sup>2</sup> ή 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir ανά m<sup>2</sup>. Οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή έλαβαν επίσης νουκλεοσιδικούς αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης. Οι ασθενείς που είχαν λάβει αγωγή έλαβαν πενίσιπρίνη μαζί με έως δύο νουκλεοσιδικούς αναστολείς αντίστροφης μεταγραφάσης. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και το φαρμακοκινητικό προφίλ των δύο δοσολογικών σχημάτων αξιολογήθηκαν μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας σε κάθε ασθενή. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς συνέχισαν με τη δόση 300/75 mg ανά m<sup>2</sup>. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 5 έτη (εύρος 6 μήνες έως 12 χρόνια) με 14 ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 2 ετών και 6 ασθενείς ενός έτους και κάτω. Ο μέσος αριθμός κυττάρων CD4+ T- κυττάρων προ θεραπείας ήταν 838 κύτταρα/mm<sup>3</sup> και τα επίπεδα RNA του HIV-1 προ θεραπείας ήταν 4,7 log<sub>10</sub> αντίγραφα/ml.

Πίνακας 5

<b>Αποτελέσματα στην Εβδομάδα 48: Μελέτη M98-940</b>		
	<b>Μη προθεραπευμένοι ασθενείς (N=44)</b>	<b>Με εμπειρία στην αντιρετροϊκή θεραπεία (N=56)</b>
HIV RNA < 400 αντίγραφα /ml	84%	75%
Μέση αύξηση από την τιμή αναφοράς στον πληθυσμό CD4+ T- κυττάρων (κύτταρα/mm <sup>3</sup> )	404	284

Η KONCERT/PENTA 18 είναι μια προοπτική πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη που αξιολόγησε το φαρμακοκινητικό προφίλ, την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χορήγησης δύο φορές ημερησίως σε σχέση με την άπαξ ημερησίως χορήγηση των δισκίων lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg που χορηγούνται κατά βάρος, ως μέρος του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας (cART) σε ιολογικά κατεσταλμένα παιδιά που έχουν λοίμωξη HIV-1 (n = 173). Τα παιδιά επιλέχθηκαν όταν είχαν ηλικία < 18 ετών, βάρος ≥ 15 kg, λάμβαναν cART που περιλάμβανε lopinavir/ritonavir, είχαν τιμές HIV-1 ριβονουκλεϊκό οξύ (RNA) < 50 αντίγραφα/ml για τουλάχιστον 24 εβδομάδες και ήταν σε θέση να καταπιούν δισκία. Την εβδομάδα 48, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης δύο φορές ημερησίως (n = 87) στον παιδιατρικό πληθυσμό που λάμβανε lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg δισκία ήταν συνεπής με ευρήματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας προηγούμενων μελετών σε ενήλικες και παιδιά που λάμβαναν lopinavir/ritonavir δύο φορές ημερησίως. Το ποσοστό των ασθενών με επιβεβαιωμένη ιολογική υποτροπή ≥ 50 αντίγραφα/ml κατά τις 48 εβδομάδες παρακολούθησης ήταν υψηλότερο στους παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν δισκία lopinavir/ritonavir άπαξ ημερησίως (12%) σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν τη δοσολογία δύο φορές ημερησίως (8%, p = 0,19), κυρίως λόγω χαμηλότερης συμμόρφωσης των μελών της ομάδας της άπαξ ημερησίως χορήγησης. Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που ευνοούν τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως ενισχύονται από ένα διαφορικό στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που ευνοεί σημαντικά το δοσολογικό σχήμα με δύο φορές ημερησίως χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.2).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της λοπιναβίρης που χορηγήθηκαν συγχρόνως με ριτοναβίρη έχουν αξιολογηθεί σε υγιείς ενήλικες εθελοντές και σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Ουσιαστικά, η λοπιναβίρη μεταβολίζεται πλήρως από το CYP3A. Η ριτοναβίρη αναστέλλει το μεταβολισμό της λοπιναβίρης, αυξάνοντας έτσι τα επίπεδα πλάσματος της λοπιναβίρης. Στις διάφορες μελέτες, η χορήγηση του lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως δίνει μέσες συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης στο πλάσμα, σε σταθερή κατάσταση, υψηλότερες κατά 15 έως 20 φορές από εκείνες του ritonavir σε ασθενείς με λοίμωξη HIV. Τα επίπεδα πλάσματος της ριτοναβίρης είναι λιγότερο από το 7% εκείνων που λαμβάνονται μετά από δόση ritonavir 600 mg δύο φορές ημερησίως. Η αντϊκή EC<sub>50</sub> της λοπιναβίρης *in vitro* είναι περίπου



10 φορές χαμηλότερη από εκείνη της ριτοναβίρης. Συνεπώς, η αντιική δράση του lopinavir/ritonavir οφείλεται στη λοπιναβίρη.

### Απορρόφηση

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων 400/100 mg lopinavir/ritonavir δύο φορές ημερησίως για 2 εβδομάδες και χωρίς περιορισμούς στα γεύματα προκάλεσε μέση  $\pm$  SD μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) της λοπιναβίρης  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , που σημειώθηκε σχεδόν 4 ώρες μετά τη χορήγηση. Η μέση ελάχιστη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης πριν από την πρωινή δόση ήταν  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Η AUC της λοπιναβίρης σε δοσολογικό μεσοδιάστημα 12 ωρών ήταν κατά μέσο όρο  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Δεν έχει καθοριστεί η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λοπιναβίρης σε συνδυασμό με ριτοναβίρη στον άνθρωπο.

### Επίδραση της τροφής στην από στόματος απορρόφηση

Η χορήγηση μίας δόσης δισκίων lopinavir/ritonavir 400/100 mg σε κατάσταση λήψης τροφής (υψηλά λιπαρά, 872 kcal, 56% από λιπαρά) συγκριτικά με κατάσταση νήστεως δε συνδέθηκε με σημαντικές αλλαγές των  $C_{max}$  και  $AUC_{inf}$ . Ως εκ τούτου, τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία lopinavir/ritonavir έχουν επίσης δείξει μικρότερη φαρμακοκινητική μεταβλητότητα σε όλες τις καταστάσεις λήψης τροφής συγκριτικά με τα μαλακά καψάκια lopinavir/ritonavir.

### Κατανομή

Σε σταθερή κατάσταση, η λοπιναβίρη δεσμεύεται κατά 98-99% περίπου με τις πρωτεΐνες του ορού. Η λοπιναβίρη δεσμεύεται στην  $\alpha$ -1-acid glycoprotein (AAG) και στη λευκωματίνη, ωστόσο, έχει υψηλότερη συγγένεια δέσμευσης με την AAG. Σε σταθερή κατάσταση, η πρωτεϊνική δέσμευση της λοπιναβίρης παραμένει σταθερή σε όλο το εύρος των παρατηρούμενων συγκεντρώσεων μετά από 400/100 mg lopinavir/ritonavir δύο φορές ημερησίως, και είναι παρόμοια μεταξύ υγιών και HIV οροθετικών ασθενών.

### Βιομετασχηματισμός

*In vitro* πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα υποδεικνύουν ότι η λοπιναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η λοπιναβίρη μεταβολίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ηπατικό σύστημα του κυτοχρώματος P450, σχεδόν αποκλειστικά από το ισοένζυμο CYP3A. Η ριτοναβίρη είναι ισχυρός αναστολέας του CYP3A που αναστέλλει το μεταβολισμό της λοπιναβίρης και, κατά συνέπεια, αυξάνει τα επίπεδα πλάσματος της λοπιναβίρης. Μία μελέτη με ραδιενεργό lopinavir  $^{14}\text{C}$  σε ανθρώπους έδειξε ότι το 89% της ραδιενέργειας πλάσματος μετά από εφάπαξ δόση 400/100 mg lopinavir/ritonavir οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 13 οξειδωτικοί μεταβολίτες της λοπιναβίρης στον άνθρωπο. Το επιμερικό ζεύγος 4-oxo και 4-hydroxymetabolite είναι οι κύριοι μεταβολίτες με αντιική δραστηριότητα, αλλά περιέχουν ελάχιστες μόνο ποσότητες της ολικής ραδιενέργειας του πλάσματος. Η ριτοναβίρη έχει δείξει ότι επάγει τα μεταβολικά ένζυμα, με αποτέλεσμα την επαγωγή του ίδιου του μεταβολισμού του, και πιθανώς και του μεταβολισμού της λοπιναβίρης. Κατά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, οι συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης πριν από τη δόση μειώνονται με το χρόνο, για να σταθεροποιηθούν μετά από 10 ημέρες έως 2 εβδομάδες περίπου.

### Αποβολή

Μετά από μία δόση 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -lopinavir/ritonavir, περίπου  $10,4 \pm 2,3\%$  και  $82,6 \pm 2,5\%$  της δόσης του  $^{14}\text{C}$ -lopinavir ανευρίσκεται στα ούρα και τα κόπρανα, αντίστοιχα. Αμετάβλητη λοπιναβίρη ανευρίσκεται στα ούρα και τα κόπρανα σε ποσοστό περίπου 2,2% και 19,8% της δόσης που χορηγήθηκε, αντίστοιχα. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, λιγότερο από 3% της δόσης της λοπιναβίρης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Η πραγματική (από τη μέγιστη έως την ελάχιστη)

ημιπερίοδος ζωής της λοπιναβίρης σε δοσολογικό μεσοδιάστημα 12 ωρών ήταν κατά μέσο όρο 5-6 ώρες και η εμφανής κάθαρση (CL/F) της λοπιναβίρης είναι 6 έως 7 l/ώρα.

Ημερήσιο δοσολογικό σχήμα: Η φαρμακοκινητική του lopinavir/ritonavir χορηγούμενου μία φορά ημερησίως έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HIV μη προθεραπευμένους με αντιρετροϊκή αγωγή. Το lopinavir/ritonavir 800/200 mg χορηγήθηκε σε συνδυασμό με emtricitabine 200 mg και tenofovir DF 300 mg ως μέρος του ημερησίου δοσολογικού σχήματος. Πολλαπλές δόσεις του lopinavir/ritonavir 800/200 mg μία φορά ημερησίως για 2 εβδομάδες χωρίς περιορισμούς στα γεύματα (n = 16) προκάλεσε μέση  $\pm$  SD μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος ( $C_{max}$ ) της λοπιναβίρης  $14,8 \pm 3,5 \pm \mu\text{g/ml}$ , που σημειώθηκε σχεδόν 6 ώρες μετά τη χορήγηση. Η μέση ελάχιστη συγκέντρωση σταθερής κατάστασης πριν από την πρωινή δόση ήταν  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ . Η AUC της λοπιναβίρης σε δοσολογικό μεσοδιάστημα 24 ωρών ήταν κατά μέσο όρο  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g h/ml}$ .

Συγκρινόμενο με τη χορήγηση δύο φορές ημερησίως, η χορήγηση μία φορά ημερησίως σχετίζεται με μείωση στις τιμές  $C_{min}/C_{trough}$  σχεδόν 50%.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Παιδιά*

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία φαρμακοκινητικής σε παιδιά κάτω των 2 ετών. Η φαρμακοκινητική του πόσιμου διαλύματος lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως και 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως έχει μελετηθεί σε 53 παιδιατρικούς ασθενείς συνολικά, με ηλικία που κυμαίνονταν από 6 μηνών έως 12 ετών. Σε μέση σταθερή κατάσταση, οι AUC,  $C_{max}$ , και  $C_{min}$  του lopinavir ήταν  $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$  και  $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ , αντίστοιχα μετά από χορήγηση πόσιμου διαλύματος lopinavir/ritonavir 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως χωρίς nevirapine (n=12), και ήταν  $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$  και  $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ , αντίστοιχα μετά από 300/75 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως με nevirapine (n=12). Το δοσολογικό σχήμα 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως χωρίς nevirapine και το δοσολογικό σχήμα 300/75 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές ημερησίως με nevirapine παρείχε συγκεντρώσεις πλάσματος του lopinavir παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες ασθενείς που ελάμβαναν το δοσολογικό σχήμα 400/100 mg δύο φορές ημερησίως χωρίς nevirapine.

#### *Φύλο, φυλή και ηλικία*

Η φαρμακοκινητική του lopinavir/ritonavir δεν έχει μελετηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν έχουν παρατηρηθεί φαρμακοκινητικές διαφορές ως προς την ηλικία ή το φύλο σε ενήλικες ασθενείς. Δεν έχουν εντοπιστεί φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής.

#### *Εγκυμοσύνη και μετά τον τοκετό*

Σε μια ανοιχτή φαρμακοκινητική μελέτη, 12 έγκυες γυναίκες με λοίμωξη HIV που βρίσκονταν σε ηλικία κύησης μικρότερη των 20 εβδομάδων και υπό συνδυαστική αντιρετροϊκή αγωγή έλαβαν αρχικά lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (δύο δισκία των 200/50 mg) δύο φορές ημερησίως έως την 30η εβδομάδα κύησης. Την 30η εβδομάδα κύησης, η δόση αυξήθηκε σε 500/125 mg (δύο δισκία των 200/50 mg και ένα των 100/25 mg) δύο φορές ημερησίως μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Οι συγκεντρώσεις της λοπιναβίρης στο πλάσμα μετρήθηκαν σε τέσσερις περιόδους των 12 ωρών κατά τη διάρκεια του δευτέρου τριμήνου (20η-24η εβδομάδα κύησης), του τρίτου τριμήνου πριν από την αύξηση της δόσης (30η εβδομάδα κύησης), του τρίτου τριμήνου μετά από την αύξηση της δόσης (32η εβδομάδα κύησης), και 8 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η αύξηση της δόσης δεν οδήγησε σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της λοπιναβίρης στο πλάσμα.

Σε μια άλλη ανοιχτή φαρμακοκινητική μελέτη, 19 έγκυες γυναίκες με λοίμωξη HIV έλαβαν lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως ως μέρος συνδυαστικής αντιρετροϊκής αγωγής κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης από πριν από τη σύλληψη. Δείγματα αίματος συλλέχθηκαν πριν από τη λήψη της δόσης και κατά διαστήματα κατά τη διάρκεια 12 ωρών στο 2ο και 3ο τρίμηνο, κατά τη γέννηση, και 4-6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (σε γυναίκες που συνέχισαν την αγωγή μετά τον τοκετό) για φαρμακοκινητική ανάλυση των ολικών και μη δεσμευμένων επιπέδων των συγκεντρώσεων του lopinavir στο πλάσμα.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα από έγκυες γυναίκες με λοίμωξη HIV-1 που λαμβάνουν δισκία lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 (βλέπε παράγραφο 4.2).

Πίνακας 6

<b>Μέσες (%CV) Φαρμακοκινητικές Παράμετροι Σταθερής Κατάστασης του Lopinavir σε Έγκυες Γυναίκες με Λοίμωξη HIV</b>			
<b>Φαρμακοκινητική Παράμετρος</b>	<b>2ο Τρίμηνο n = 17*</b>	<b>3ο Τρίμηνο n = 23</b>	<b>Μετά τον τοκετό 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>πριν τη χορήγηση</sub> μg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 για C <sub>max</sub>			
** n = 16 για C <sub>πριν τη χορήγηση</sub>			

#### *Νεφρική ανεπάρκεια*

Η φαρμακοκινητική του lopinavir/ritonavir δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ωστόσο, επειδή η νεφρική κάθαρση της λοπιναβίρης είναι αμελητέα, δεν αναμένεται μείωση της συνολικής κάθαρσης στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια*

Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της λοπιναβίρης σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια συγκρίθηκαν με εκείνες ασθενών με λοίμωξη HIV με φυσιολογική ηπατική λειτουργία σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων με lopinavir/ritonavir 400/100 mg δύο φορές ημερησίως. Παρατηρήθηκε αύξηση στις ολικές συγκεντρώσεις λοπιναβίρης περιορισμένη κατά 30% περίπου, η οποία δεν αναμένεται να είναι κλινικής σημασίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε τρωκτικά και σκύλους έδειξαν ως σημαντικότερα όργανα στόχους το ήπαρ, τους νεφρούς, τον θυρεοειδή αδένα, τον σπλήνα και τα ερυθροκύτταρα της κυκλοφορίας. Οι ηπατικές μεταβολές υπέδειξαν κυτταρική εξοίδηση με εστιακή εκφύλιση. Ενώ οι μεταβολές αυτές προήλθαν από έκθεση παρόμοια με την κλινική έκθεση σε ανθρώπους, στα ζώα οι δόσεις υπερέβαιναν κατά περισσότερο από 6 φορές τη συνιστώμενη κλινική δόση. Η εκδήλωση ήπιας σωληναριακής εκφύλισης περιορίστηκε σε επίμυς που υποβλήθηκαν σε έκθεση τουλάχιστον διπλάσια από την έκθεση σε ανθρώπους. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στους νεφρούς αρουραίων και σκύλων. Η μειωμένη θυροξίνη ορού οδήγησε σε αύξηση της απελευθέρωσης TSH με επακόλουθη υπερτροφία θυλακοκυττάρων του θυρεοειδή αδένα των αρουραίων. Οι μεταβολές αυτές ήταν αναστρέψιμες με τη διακοπή της δραστικής ουσίας και δεν εκδηλώθηκαν στους επίμυς και τους σκύλους. Coombs-αρνητική ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση παρατηρήθηκε στους αρουραίους αλλά όχι στους επίμυς ή τους σκύλους. Διόγκωση σπλήνα με ιστιοκυττάρωση παρατηρήθηκε στους αρουραίους αλλά όχι σε άλλα είδη. Η χοληστερόλη ορού ήταν αυξημένη στα τρωκτικά αλλά όχι και στους σκύλους, ενώ τα τριγλυκερίδια ήταν αυξημένα μόνο στους επίμυς.

Κατά τη διάρκεια *in vitro* μελετών, οι κλωνοποιημένοι διόδοι καλίου ανθρώπινης καρδιάς (HERG) ανεστάλησαν κατά 30% όταν εξετάστηκαν στις υψηλότερες συγκεντρώσεις lopinavir/ritonavir, οι οποίες αντιστοιχούν σε έκθεση στη λοπιναβίρη στο επταπλάσιο της ολικής συγκέντρωσης και στο δεκαπενταπλάσιο της μέγιστης συγκέντρωσης ελεύθερης ουσίας στο πλάσμα, η οποία επετεύχθη στον άνθρωπο με τη μέγιστη συνιστώμενη θεραπευτική δόση. Αντίθετα, παρόμοιες συγκεντρώσεις lopinavir/ritonavir δεν έδειξαν παράταση της επαναπόλωσης στο μοντέλο επαναπόλωσης ινών Purkinje καρδιάς σκύλου. Χαμηλότερες συγκεντρώσεις lopinavir/ritonavir δεν προκάλεσαν σημαντικό αποκλεισμό του καλίου (HERG). Μελέτες κατανομής στους ιστούς που έγιναν σε αρουραίους δεν έδειξαν σημαντική καρδιακή κατακράτηση της δραστικής ουσίας, η AUC 72 ωρών στην καρδιά ήταν

περίπου 50% της μετρημένης AUC του πλάσματος. Συνεπώς, είναι λογικό να αναμένεται ότι τα επίπεδα του lopinavir στην καρδιά δεν θα είναι σημαντικά υψηλότερα από τα επίπεδα πλάσματος.

Σε σκύλους, έχουν παρατηρηθεί στο ηλεκτροκαρδιογράφημα αξιοσημείωτα κύματα U που σχετίζονται με παρατεταμένο διάστημα PR και βραδυκαρδία. Έχει θεωρηθεί ότι αυτές οι επιδράσεις προκαλούνται από ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Η κλινική σημασία αυτών των προκλινικών δεδομένων είναι άγνωστη, ενδεχόμενες καρδιακές επιδράσεις αυτού του προϊόντος στον άνθρωπο δεν μπορούν να αποκλεισθούν (βλέπε επίσης παραγράφους 4.4 και 4.8).

Σε αρουραίους, έχουν παρατηρηθεί μετά από τοξικές για τη κυοφορούσα μητέρα δόσεις, εμβρυοτοξικότητα (αποβολή, μειωμένη βιωσιμότητα του εμβρύου, μείωση του βάρους του εμβρύου, αυξημένη συχνότητα σκελετικών ανωμαλιών) και τοξικότητα στη μεταγενετική ανάπτυξη (μειωμένη επιβίωση των νεογνών). Η συστηματική έκθεση στο lopinavir/ritonavir σε τοξικές δόσεις κατά την εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη ήταν χαμηλότερη από την αναμενόμενη θεραπευτική έκθεση στον άνθρωπο.

Μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης του lopinavir/ritonavir σε επίμυες αποκάλυψαν μη γονοτοξική, μιτογενετική επαγωγή όγκων ήπατος, που γενικώς θεωρείται ότι έχει χαμηλή συσχέτιση με κίνδυνο στον άνθρωπο.

Μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους αποκάλυψαν μη ογκογενετικά ευρήματα. Το lopinavir/ritonavir βρέθηκε να μην προκαλεί μεταλλάξεις ή διαιρέσεις σε σειρές κυττάρων κατά τις δοκιμασίες *in vivo* και *in vitro*, που συμπεριλαμβάνουν τη δοκιμασία Ames της ανάστροφης βακτηριδιακής μετάλλαξης, τη δοκιμασία λεμφώματος σε επίμυ, τη μικροπυρηνική δοκιμασία στον επίμυ και τη δοκιμασία των χρωμοσωμικών αλλοιώσεων στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα δισκίου

Σορβιτάνης λαουρικός εστέρας  
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο  
Κοποβιδόνη  
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό

#### Επικάλυψη

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Μακρογόλη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Τάλκης  
Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο  
Πολυσορβικό 80

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE): Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το φαρμακευτικό αυτό προϊόν.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Συσκευασία τύπου blister από OPA/Al/PVC-αλουμίνιο. Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 60 (2 κουτιά των 30 ή 2 κουτιά των 30 x 1 μονάδων δόσης) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από HDPE με αδιαφανές λευκού χρώματος βιδωτό πάμα από πολυπροπυλένιο με υπόστρωμα επαγωγικής συγκόλλησης αλουμινίου και αφυγραντικό υλικό. Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 1 φιάλη των 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Συσκευασία τύπου blister από OPA/Al/PVC-αλουμίνιο. Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 120 (4 κουτιά των 30 ή 4 κουτιά των 30 x 1 μονάδων δόσης) ή 360 (12 κουτιά των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Φιάλη από HDPE με αδιαφανές λευκού χρώματος βιδωτό πάμα από πολυπροπυλένιο με υπόστρωμα επαγωγικής συγκόλλησης αλουμινίου και αφυγραντικό υλικό. Διατίθενται τα εξής μεγέθη συσκευασίας:

- 1 φιάλη των 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
- Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 360 (3 φιάλες των 120) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Mylan SAS  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Ιανουαρίου 2016.  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Ολλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

120 (4 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 x 1 (4 συσκευασίες των 30 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
360 (12 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΩΣΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg  
ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/004 - 120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/15/1067/006 - 120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/15/1067/005 - 360 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ (ΦΙΑΛΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Από στόματος χρήση.

Μην καταπίνετε το αφυγραντικό υλικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/008

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΦΙΑΛΩΝ (ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία: 360 (3 φιάλες των 120) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το αφυγραντικό υλικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ ΦΙΑΛΩΝ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg  
ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μέρος πολλαπλής συσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το αφυγραντικό υλικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρης/ριτοναβίρης

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 50 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/ EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/007

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λοπιναβίρη σε συνδυασμό με 25 mg  
ριτοναβίρη ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 (2 κουτιά των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 x 1 (2 κουτιά των 30 x 1) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/ EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/ Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 25 mg  
ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

0 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/ EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/001 - 60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/15/1067/002 - 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ (BLISTER)**

**6. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**7. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**10. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ (ΦΙΑΛΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 25 mg  
ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.  
Μην καταπίνετε το αφυγραντικό υλικό.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/ EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/003

**13. ΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**



## **ΦΙΑΛΗ (ΕΤΙΚΕΤΑ)**

### **1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

### **2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg λοπιναβίρης σε συνδυασμό με 25 mg ριτοναβίρης ως φαρμακοκινητικό ενισχυτή.

### **3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

### **4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### **5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

### **6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

### **7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

### **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ/EXP

Μετά το πρώτο άνοιγμα, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/15/1067/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα/Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας ή το παιδί σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Lopinavir/Ritonavir Mylan και ποιά είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Lopinavir/Ritonavir Mylan και ποια είναι η χρήση του**

- Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το lopinavir/ritonavir για να βοηθήσει στον έλεγχο της λοίμωξης από τον Ανθρώπινο Ιό Ανοσοανεπάρκειας (HIV). Το lopinavir/ritonavir το επιτυγχάνει επιβραδύνοντας την εξάπλωση της λοίμωξης στον οργανισμό σας.
- Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν είναι θεραπεία για τη λοίμωξη HIV ή το AIDS.
- Το lopinavir/ritonavir χρησιμοποιείται σε παιδιά 2 ετών και άνω, σε εφήβους και σε ενήλικες που προσβλήθηκαν από τον HIV, τον ιό που προκαλεί AIDS.
- Το lopinavir/ritonavir περιέχει τις δραστικές ουσίες λοπιναβίρη και ριτοναβίρη. Το lopinavir/ritonavir είναι ένα αντρετροϊκό φάρμακο. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που λέγονται αναστολείς πρωτεασών.
- Το lopinavir/ritonavir χορηγείται για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιϊικά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας και θα αποφασίσει ποια φάρμακα είναι τα καλύτερα για εσάς.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

**Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan σε περίπτωση:**

- αλλεργίας στη λοπιναβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- που έχετε σοβαρά προβλήματα με το συκώτι σας.

**Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:**

- astemizole ή terfenadine (που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων αλλεργίας – αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατεθούν χωρίς ιατρική συνταγή),
- από στόματος (λαμβάνόμενη από το στόμα) midazolam, triazolam (που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του άγχους και/ή προβλημάτων ύπνου),
- rimozide (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας),
- quetiapine (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής),

- lurasidone (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- ranolazine (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του του χρόνιου πόνου στο στήθος [στηθάγχη]),
- cisapride (που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων),
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylethergonovine (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση πονοκεφάλων),
- amiodarone, dronedarone (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού),
- lovastatin, simvastatin (που χρησιμοποιούνται στη μείωση της χοληστερόλης αίματος),
- lomitapide (που χρησιμοποιείται στη μείωση της χοληστερόλης αίματος),
- alfuzosin (που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπερπλασίας του προστατικού αδένου (καλοήθους υπερπλασία του προστάτη)),
- fusidic acid (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος που προκαλούνται από βακτήρια *Staphylococcus* όπως μολυσματικό κηρίο και επιμολυσμένη δερματίτιδα. Fusidic acid που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μακροχρόνιων λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων μπορεί να λαμβάνεται κάτω από ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**),
- colchicine (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας) σε περίπτωση που έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**),
- elbasvir/grazoprevir (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας από τον ιό της ηπατίτιδας C [HCV]),
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς dasabuvir (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας από τον ιό της ηπατίτιδας C [HCV]),
- neratinib (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού),
- avanafil ή vardenafil (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας),
- sildenafil που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (υψηλή πίεση αίματος στην πνευμονική αρτηρία). Sildenafil που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας μπορεί να λαμβάνεται κάτω από ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**),
- προϊόντα που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*).

**Παρακαλούμε διαβάστε τον κατάλογο των φαρμάκων παρακάτω στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan» για πληροφορίες σχετικά με κάποια άλλα φάρμακα που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.**

Αν επί του παρόντος παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ζητήστε από τον γιατρό σας να κάνει τις απαραίτητες αλλαγές είτε στη θεραπεία για τις άλλες καταστάσεις είτε στη θεραπεία σας με αντιικά.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan.

### **Σημαντικές πληροφορίες**

- Άτομα που παίρνουν lopinavir/ritonavir μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την νόσο HIV και το AIDS. Ως εκ τούτου είναι σημαντικό να παραμένετε υπό την επίβλεψη του γιατρού σας για όσο διάστημα παίρνετε lopinavir/ritonavir.
- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο,** παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε/είχατε**

- **Αιμοφιλία** τύπου A και B αφού το lopinavir/ritonavir μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- **Διαβήτης** αφού έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές σακχάρων στο αίμα σε ασθενείς που λαμβάνουν lopinavir/ritonavir.
- Ιστορικό **προβλημάτων στο ήπαρ** αφού ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας ηπατίτιδας B ή C έχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε**

- Ναυτία, εμέτους, πόνο στην κοιλιά, δυσκολία στην αναπνοή και σοβαρή μυϊκή αδυναμία στα πόδια και τους βραχίονες γιατί τα συμπτώματα αυτά μπορεί να σημαίνουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος.
- Δίψα, συχνουρία, θολή όραση ή απώλεια βάρους γιατί αυτό μπορεί να σημαίνει αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ναυτία, εμέτους, πόνο στην κοιλιά αφού μεγάλες αυξήσεις των τριγλυκεριδίων (λίπη στο αίμα) έχουν θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος) και τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν την κατάσταση αυτή.  
Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και με ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να συμβούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Πιστεύεται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται σε μία βελτίωση της ανοσολογικής ανταπόκρισης του σώματος, δίνοντας την ικανότητα στον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα. Επιπρόσθετα των ευκαιριακών λοιμώξεων, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς) μπορεί επίσης να προκύψουν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, δηλ. αδυναμία που εμφανίζεται στα χέρια και τα πόδια και επεκτείνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για την αναζήτηση της απαραίτητης θεραπείας.
- **Δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνους** (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση αφού κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή (μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος), ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.
- **Μυϊκό πόνο**, ευαισθησία ή αδυναμία, ειδικά σε συνδυασμό με τα φάρμακα αυτά. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι μυϊκές διαταραχές αυτές υπήρξαν σοβαρές.
- Ζάλη, ελαφρύ πονοκέφαλο, αίσθημα λιποθυμίας ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό. Το lopinavir/ritonavir μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον καρδιακό σας ρυθμό και στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να φανούν σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

### **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**

#### **Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα:**

- αντιβιοτικά (π.χ. rifabutin, rifampicin, clarithromycin),
- αντικαρκινικά φάρμακα (π.χ. abemaciclib, afatinib, apalutamideceritinib, encorafenib ibrutinib, venetoclax, οι περισσότεροι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, όπως τα dasatinib και nilotinib, επίσης τα vincristine και vinblastine),

- αντιπηκτικά (π.χ. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar),
- αντικαταθλιπτικά (π.χ. trazodone, bupropion),
- αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine και valproate),
- αντιμυκητιασικά (π.χ. ketoconazole, itraconazole, voriconazole),
- φάρμακα για την ουρική αρθρίτιδα (π.χ. colchicine). Δεν πρέπει να παίρνετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan με colchicine, εάν έχετε προβλήματα στα νεφρά και/ή στο συκώτι (βλέπε επίσης παραπάνω «Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan»),
- αντιφυματικά φάρμακα (bedaquiline, delamanid),
- αντιυικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες (π.χ. glecaprevir/pibrentasvir, και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir),
- φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία (π.χ. sildenafil και tadalafil),
- fusidic acid που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μακροχρόνιων λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων (π.χ. οστεομυελίτιδα),
- καρδιολογικά φάρμακα που συμπεριλαμβάνουν:
  - digoxin,
  - ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. felodipine, nifedipine, nicardipine),
  - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού (π.χ. bepridil, συστηματική lidocaine, quinidine),
- HIV CCR5-ανταγωνιστές (π.χ. maraviroc),
- HIV-1 αναστολέας ιντεγκράσης (π.χ. raltegravir),
- λεβοθυροξίνη (χορηγείται για την αντιμετώπιση προβλημάτων του θυρεοειδούς),
- φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη αίματος (π.χ. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ή simvastatin),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τους πνεύμονες όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (π.χ. salmeterol),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (υψηλή πίεση αίματος στην πνευμονική αρτηρία) (π.χ. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil),
- φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή του καπνίσματος (π.χ. bupropion),
- φάρμακα για την αντιμετώπιση του πόνου (π.χ. fentanyl),
- φάρμακα ανάλογα της μορφίνης (π.χ. methadone),
- μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ. efavirenz, nevirapine),
- από στόματος αντισυλληπτικά ή χρήση ενός αυτοκόλλητου αντισυλληπτικού προς αποφυγή εγκυμοσύνης (βλέπε παρακάτω την παράγραφο με τίτλο **Αντισυλληπτικά**),
- αναστολείς πρωτεασών (π.χ. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir),
- υπνωτικά (π.χ. midazolam που χορηγείται με ένεση),
- στεροειδή (π.χ. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone).

**Διαβάστε τον κατάλογο των φαρμάκων παραπάνω στην παράγραφο «Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan με κανένα από τα ακόλουθα φάρμακα»** για πληροφορίες σχετικά με φάρμακα που δεν πρέπει να παίρνετε με το lopinavir/ritonavir.

Παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

#### **Φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Μην πάρετε το lopinavir/ritonavir** εάν λαμβάνετε συγχρόνως avanafil ή vardenafil.
- Δεν πρέπει να πάρετε το lopinavir/ritonavir με sildenafil που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (υψηλή πίεση αίματος στην πνευμονική αρτηρία) (βλέπε επίσης παραπάνω παράγραφο **Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**).

- Σε περίπτωση που παίρνετε sildenafil ή tadalafil και lopinavir/ritonavir ταυτόχρονα, μπορεί να κινδυνεύετε από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, απώλεια αισθήσεων, μεταβολές της όρασης και διάρκεια στύσης μεγαλύτερη των 4 ωρών. Αν η διάρκεια της στύσης είναι μεγαλύτερη από 4 ώρες, θα πρέπει να λάβετε **επείγοντως** ιατρική βοήθεια προς αποφυγή μόνιμης βλάβης στο πέος σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας εξηγήσει αυτά τα συμπτώματα.

#### **Αντισυλληπτικά**

- Σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε ένα από στόματος αντισυλληπτικό ή ένα αυτοκόλλητο αντισυλληπτικό για την αποφυγή εγκυμοσύνης, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε και ένα πρόσθετο ή διαφορετικό είδος αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό) δεδομένου ότι το lopinavir/ritonavir μπορεί να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα των από στόματος και σε μορφή αυτοκόλλητου αντισυλληπτικών.
- Το lopinavir/ritonavir δεν μειώνει τον κίνδυνο της μετάδοσης του HIV σε άλλους. Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις (π.χ. χρήση προφυλακτικού) προς αποφυγή μετάδοσης της νόσου μέσω σεξουαλικής επαφής.

#### **Κύηση και θηλασμός**

- Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε.
- Θηλάζουσες μητέρες δεν θα πρέπει να λαμβάνουν lopinavir/ritonavir εκτός εάν έχουν ειδικές οδηγίες από τον γιατρό τους.
- Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους γιατί υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης του παιδιού με HIV μέσω του μητρικού γάλακτος.

#### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το lopinavir/ritonavir δεν έχει ελεγχθεί ειδικά ως προς τις πιθανές επιδράσεις του στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Μην οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. ναυτία) που επηρεάζει την ικανότητά σας να το κάνετε με ασφάλεια. Αντ' αυτού, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

#### **Το Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **3. Πώς να πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Είναι σημαντικό τα δισκία Lopinavir/Ritonavir Mylan να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, να σπάνε ή να θρυμματίζονται. Ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση των δισκίων, θα πρέπει να ελέγξουν για τη διαθεσιμότητα καταλληλότερων σκευασμάτων.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τον τρόπο λήψης του φαρμάκου σας ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Πόσο Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να παίρνω και πότε;**

##### **Χρήση σε ενήλικες**

- Η συνήθης δόση για τους ενήλικες είναι 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα δηλαδή κάθε 12 ώρες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ενήλικοι ασθενείς που δεν έχουν πάρει στο παρελθόν άλλα φάρμακα κατά του HIV μπορούν επίσης να πάρουν τα δισκία



Lopinavir/ritonavir μία φορά ημερησίως με δόση 800 mg/200 mg. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τον αριθμό των δισκίων που πρέπει να πάρετε. Ενήλικοι ασθενείς που έχουν πάρει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα μπορούν να πάρουν τα δισκία lopinavir/ritonavir μία φορά ημερησίως σε δόση 800 mg/200 mg εάν ο γιατρός τους αποφασίσει ότι αυτό είναι κατάλληλο.

- Το lopinavir/ritonavir δεν πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως με efavirenz, nevirapine, carbamazepine, phenobarbital και phenytoin.
- Τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **Χρήση σε παιδιά**

- Για τα παιδιά, ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποιά είναι η σωστή δόση (αριθμός δισκίων) με βάση το ύψος και το βάρος του παιδιού.
- Τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Το lopinavir/ritonavir επίσης διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 100 mg/25 mg.

### **Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Lopinavir/Ritonavir Mylan από την κανονική**

- Αν διαπιστώσετε ότι έχετε πάρει περισσότερο lopinavir/ritonavir απ' όσο έπρεπε, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Αν δεν μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας, πηγαίνετε στο νοσοκομείο.

### **Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

#### Εάν παίρνετε το lopinavir/ritonavir δύο φορές την ημέρα

- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση εντός 6 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση στην κανονική της ώρα, όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.
- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση για περισσότερο από 6 ώρες μετά την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### Εάν παίρνετε το lopinavir/ritonavir μία φορά την ημέρα

- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση στην κανονική της ώρα, όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.
- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση για περισσότερο από 12 ώρες μετά την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν εσείς ή το παιδί σας σταματήσετε να παίρνετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Μη διακόψετε ή μην αλλάξετε την ημερήσια δόση του lopinavir/ritonavir χωρίς να συμβουλευθείτε προηγουμένως τον γιατρό σας.
- Το lopinavir/ritonavir θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται δύο φορές κάθε μέρα για να σας βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης HIV, ανεξάρτητα από το πόσο καλύτερα αισθάνεστε.
- Η λήψη του lopinavir/ritonavir σύμφωνα με τις οδηγίες θα πρέπει να σας εξασφαλίζει την καλύτερη δυνατότητα για να καθυστερήσει η ανάπτυξη ανοχής στο φάρμακο.
- Αν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σας εμποδίζει να παίρνετε το lopinavir/ritonavir σύμφωνα με τις οδηγίες, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- Έχετε πάντα αρκετή διαθέσιμη ποσότητα του lopinavir/ritonavir ώστε να μην σας λείψει. Όταν ταξιδεύετε ή χρειάζεται να παραμείνετε σε νοσοκομείο, βεβαιωθείτε ότι έχετε αρκετή ποσότητα lopinavir/ritonavir που επαρκεί μέχρι να προμηθευτείτε νέα ποσότητα του φαρμάκου.
- Συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακο αυτό έως ότου λάβετε διαφορετικές οδηγίες από τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το lopinavir/ritonavir μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μπορεί να είναι δύσκολη η διάκριση ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το lopinavir/ritonavir και εκείνες που μπορεί να εκδηλωθούν εξαιτίας άλλων φαρμάκων που παίρνετε ταυτόχρονα ή λόγω επιπλοκών της λοίμωξης από τον HIV.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από ασθενείς που έλαβαν αυτό το φάρμακο.** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας γι' αυτές ή για οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα. Εάν η κατάσταση επιμένει ή χειροτερεύει, ζητήστε ιατρική βοήθεια.

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- διάρροια,
- ναυτία,
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- φλεγμονή του παγκρέατος,
- έμετος, διόγκωση κοιλίας, άλγος στην κάτω και άνω περιοχή του στομάχου, αέρια, δυσπεψία, όρεξη μειωμένη, παλινδρόμηση από το στομάχι στον οισοφάγο σας η οποία μπορεί να προκαλέσει πόνο,
  - **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε ναυτία, έμετο ή πόνο στην κοιλιά αφού τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος).
- οίδημα ή φλεγμονή του στομάχου, των εντέρων και του παχέος εντέρου,
- αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα σας, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (μορφή λίπους) στο αίμα σας, υψηλή αρτηριακή πίεση,
- μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει το σάκχαρο που συμπεριλαμβάνει σακχαρώδη διαβήτη, απώλεια βάρους,
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων τα οποία χρησιμεύουν στην αντιμετώπιση λοιμώξεων,
- εξάνθημα, έκζεμα, συσσώρευση σμήγματος σε λιπαρό δέρμα,
- ζάλη, άγχος, δυσκολία στον ύπνο,
- αίσθημα κόπωσης, απώλεια δύναμης ή ενέργειας, κεφαλαλγία με ημικρανία,
- αιμορροΐδες,
- φλεγμονή του ήπατος με αυξημένα ηπατικά ένζυμα,
- αλλεργική αντίδραση με εξάνθημα και φλεγμονή στο στόμα,
- οίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού,
- διόγκωση λεμφαδένων,

- σεξουαλική ανικανότητα, μη φυσιολογικά αυξημένη ή παρατεταμένη έμμηνος ρύση ή έλλειψη εμμηνου ρύσεως,
- διαταραχές των μυών όπως αδυναμία και σπασμοί, πόνος στις αρθρώσεις, στους μύες και στην πλάτη,
- καταστροφή των νεύρων του περιφερικού νευρικού συστήματος,
- νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός, εξάνθημα με επάρματα του δέρματος, λοίμωξη του δέρματος, φλεγμονή δέρματος ή των τριχοφόρων θυλάκων, συσσώρευση υγρού στα κύτταρα ή στους ιστούς.

**Όχι συνγές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- μη φυσιολογικά όνειρα,
- απώλεια ή μεταβολή της αίσθησης της γεύσης,
- απώλεια μαλλιών,
- μία διαταραχή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) που ονομάζεται κολποκοιλιακός αποκλεισμός,
- δημιουργία πλακών στις αρτηρίες σας οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα ή εγκεφαλικό,
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων και των τριχοειδών,
- φλεγμονή χοληδόχου πόρου,
- μη ελεγχόμενη κίνηση του σώματος,
- δυσκοιλιότητα,
- φλεγμονή των φλεβών σχετιζόμενη με θρόμβο αίματος,
- ξηροστομία,
- ανικανότητα ελέγχου του εντέρου
- φλεγμονή του πρώτου τμήματος του λεπτού εντέρου αμέσως μετά το στομάχι, πληγή ή έλκος του πεπτικού συστήματος, αιμορραγία από το έντερο ή το ορθό,
- ερυθρά κύτταρα στα ούρα,
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτερος)
- αποθέσεις λίπους στο ήπαρ, διόγκωση ήπατος,
- απώλεια λειτουργίας των όρχεων,
- αναζωπύρωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με μη ενεργή λοίμωξη στο σώμα σας (ανοσολογική ανασύσταση),
- αυξημένη όρεξη,
- μη φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης (μία ουσία που παράγεται από τη διάσπαση των ερυθροκυττάρων) στο αίμα,
- μειωμένη σεξουαλική επιθυμία,
- φλεγμονή των νεφρών,
- νέκρωση οστού προκαλούμενη από μη επαρκή αιμάτωση στην περιοχή,
- στοματικά έλκη, φλεγμονή του στομάχου και του εντέρου,
- νεφρική ανεπάρκεια,
- διάσπαση μυϊκών ινών ως αποτέλεσμα έκλυσης του συστατικού (μυοσφαιρίνη) των μυϊκών ινών στην αιματική ροή,
- ένας ήχος στο ένα ή και στα δύο αυτιά που μοιάζει με βουητό, κουδούνισμα ή σφύριγμα, τρόμος,
- μη φυσιολογική σύγκλιση μιας εκ των βαλβίδων (τριγλώχινα βαλβίδα στην καρδιά σας), ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού),
- οφθαλμικές διαταραχές, μη φυσιολογική όραση,
- αύξηση του βάρους.

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- σοβαρά ή επικίνδυνα για τη ζωή εξανθήματα δέρματος και φλύκταινες (σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα).

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη σήμανση 'ΛΗΞΗ/ EXP'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για πλαστικούς περιέκτες, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών από το πρώτο άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να απορρίψετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Οι δραστικές ουσίες είναι λοπιναβίρη και ριτοναβίρη.
- Τα άλλα συστατικά είναι σορβιτάνης λαουρικός εστέρας, κolloειδές άνυδρο πυρίτιο, κοποβιδόνη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), μακρογόλη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκης, πολυσορβικό 80.

#### **Εμφάνιση του Lopinavir/Ritonavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκία lopinavir/ritonavir 200 mg x 50 mg είναι λευκού χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία με στρογγυλεμένα άκρα, τα οποία φέρουν την επισήμανση «MLR3» στη μία πλευρά και καμία επισήμανση στην άλλη.

Διατίθενται σε πολλαπλές συσκευασίες τύπου blister των 120, 120 x 1 (4 κουτιά των 30 ή 30 x 1) ή των 360 (12 κουτιά των 30) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, σε πλαστικές φιάλες (που περιέχουν αφυγραντικό υλικό το οποίο **δεν θα** πρέπει να καταπίνεται) των 120 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και σε μια πολλαπλή συσκευασία που περιέχει 360 (3 φιάλες των 120) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest

Γαλλία

**Παρασκευαστές:**

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tel: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας ή το παιδί σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας ή για το παιδί σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Lopinavir/Ritonavir Mylan και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε εσείς ή το παιδί σας το Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Πώς να πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Lopinavir/Ritonavir Mylan και ποια είναι η χρήση του**

- Ο γιατρός σας συνταγογράφησε το lopinavir/ritonavir για να βοηθήσει στον έλεγχο της λοίμωξης από τον Ανθρώπινο Ιό Ανοσοανεπάρκειας (HIV). Το lopinavir/ritonavir το επιτυγχάνει επιβραδύνοντας την εξάπλωση της λοίμωξης στον οργανισμό σας.
- Το Lopinavir/Ritonavir Mylan δεν είναι θεραπεία για τη λοίμωξη HIV ή το AIDS.
- Το lopinavir/ritonavir χρησιμοποιείται σε παιδιά 2 ετών και άνω, σε εφήβους και σε ενήλικες που προσβλήθηκαν από τον HIV, τον ιό που προκαλεί AIDS.
- Το Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχει τις δραστικές ουσίες λοπιναβίρη και ριτοναβίρη. Το lopinavir/ritonavir είναι ένα αντιρετροϊκό φάρμακο. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που λέγονται αναστολείς πρωτεασών.
- Το lopinavir/ritonavir χορηγείται για χρήση σε συνδυασμό με άλλα αντιυικά φάρμακα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας και θα αποφασίσει ποια φάρμακα είναι τα καλύτερα για εσάς.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν εσείς ή το παιδί σας πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

**Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan σε περίπτωση:**

- αλλεργίας στη λοπιναβίρη, στη ριτοναβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)..
- που έχετε σοβαρά προβλήματα με το συκώτι σας.

**Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:**

- astemizole ή terfenadine (που χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων αλλεργίας – αυτά τα φάρμακα μπορεί να διατεθούν χωρίς ιατρική συνταγή),
- από στόματος (λαμβάνόμενη από το στόμα) midazolam, triazolam (που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του άγχους και/ή προβλημάτων ύπνου),
- rimozide (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας),

- quetiapine (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, της διπολικής διαταραχής και της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής),
- lurasidone (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της κατάθλιψης),
- ranolazine (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του του χρόνιου πόνου στο στήθος [στηθάγχη]),
- cisapride (που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση ορισμένων στομαχικών προβλημάτων),
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methyletergonovine (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση πονοκεφάλων),
- amiodarone, dronedarone (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του μη φυσιολογικού καρδιακού ρυθμού),
- lovastatin, simvastatin (που χρησιμοποιούνται στη μείωση της χοληστερόλης αίματος),
- lomitapide (που χρησιμοποιείται στη μείωση της χοληστερόλης αίματος),
- alfuzosin (που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της υπερπλασίας του προστατικού αδένου (καλοήθους υπερπλασία του προστάτη)),
- fusidic acid (που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων του δέρματος που προκαλούνται από βακτήρια *Staphylococcus* όπως μολυσματικό κηρίο και επιμολυσμένη δερματίτιδα. Fusidic acid που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μακροχρόνιων λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων μπορεί να λαμβάνεται κάτω από ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**),
- colchicine (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας) σε περίπτωση που έχετε νεφρικά και/ή ηπατικά προβλήματα (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**),
- elbasvir/grazoprevir (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας από τον ιό της ηπατίτιδας C [HCV]),
- neratinib (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού),
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir με ή χωρίς dasabuvir (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας από τον ιό της ηπατίτιδας C [HCV]),
- avanafil ή vardenafil (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας),
- sildenafil που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (υψηλή πίεση αίματος στην πνευμονική αρτηρία). Sildenafil που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας μπορεί να λαμβάνεται κάτω από ιατρική επίβλεψη (βλέπε παράγραφο **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**),
- προϊόντα που περιέχουν St John's wort (*Hypericum perforatum*).

**Παρακαλούμε διαβάστε τον κατάλογο των φαρμάκων παρακάτω στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan» για πληροφορίες σχετικά με κάποια άλλα φάρμακα που απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.**

Αν επί του παρόντος παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ζητήστε από τον γιατρό σας να κάνει τις απαραίτητες αλλαγές είτε στη θεραπεία για τις άλλες καταστάσεις είτε στη θεραπεία σας με αντιικά.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan

### **Σημαντικές πληροφορίες**

- Άτομα που παίρνουν lopinavir/ritonavir μπορεί να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με την νόσο HIV και το AIDS. Ως εκ τούτου είναι σημαντικό να παραμένετε υπό την επίβλεψη του γιατρού σας για όσο διάστημα παίρνετε lopinavir/ritonavir.
- **Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο,** παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.



### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας έχετε/είχατε**

- **Αιμοφιλία** τύπου A και B αφού το lopinavir/ritonavir μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- **Διαβήτη** αφού έχουν αναφερθεί αυξημένες τιμές σακχάρων στο αίμα σε ασθενείς που λαμβάνουν lopinavir/ritonavir.
- Ιστορικό **προβλημάτων στο ήπαρ** αφού ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης χρόνιας ηπατίτιδας B ή C έχουν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές και πιθανώς θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς ή το παιδί σας εμφανίσετε**

- Ναυτία, εμέτους, πόνο στην κοιλιά, δυσκολία στην αναπνοή και σοβαρή μυϊκή αδυναμία στα πόδια και τους βραχίονες γιατί τα συμπτώματα αυτά μπορεί να σημαίνουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος.
- Δίψα, συχνοουρία, θολή όραση ή απώλεια βάρους γιατί αυτό μπορεί να σημαίνει αυξημένα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ναυτία, εμέτους, πόνο στην κοιλιά αφού μεγάλες αυξήσεις των τριγλυκεριδίων (λίπη στο αίμα) έχουν θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος) και τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν την κατάσταση αυτή.  
Σε μερικούς ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και με ιστορικό ευκαιριακών λοιμώξεων, μπορεί να συμβούν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά την έναρξη της HIV θεραπείας. Πιστεύεται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται σε μία βελτίωση της ανοσολογικής ανταπόκρισης του σώματος, δίνοντας την ικανότητα στον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που μπορεί να υπάρχουν χωρίς εμφανή συμπτώματα.
- Επιπρόσθετα των ευκαιριακών λοιμώξεων, αυτοάνοσες διαταραχές (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιείς ιστούς) μπορεί επίσης να προκύψουν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα όπως μυϊκή αδυναμία, δηλ. αδυναμία που εμφανίζεται στα χέρια και τα πόδια και επεκτείνεται προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας για την αναζήτηση της απαραίτητης θεραπείας.
- **Δυσκαμψία της άρθρωσης, ενοχλήσεις και πόνους** (ιδιαίτερα στο γοφό, το γόνατο και τον ώμο) και δυσκολία στην κίνηση αφού κάποιοι ασθενείς που λαμβάνουν τα φάρμακα αυτά μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που λέγεται οστεονέκρωση (νέκρωση του οστίτη ιστού που προκαλείται από έλλειψη αιμάτωσης του οστού). Η διάρκεια λήψης του συνδυασμού αντιρετροϊκής θεραπείας, η χρήση κορτικοστεροειδών, η κατανάλωση αλκοόλ, η σοβαρή ανοσοκαταστολή (μείωση της δραστηριότητας του ανοσοποιητικού συστήματος), ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος μπορεί να είναι ορισμένοι από τους πολλούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου.
- **Μυϊκό πόνο**, ευαισθησία ή αδυναμία, ειδικά σε συνδυασμό με τα φάρμακα αυτά. Σε σπάνιες περιπτώσεις οι μυϊκές διαταραχές αυτές υπήρξαν σοβαρές.
- Ζάλη, ελαφρύ πονοκέφαλο, αίσθημα λιποθυμίας ή μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό. Το lopinavir/ritonavir μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στον καρδιακό σας ρυθμό και στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να φανούν σε ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

### **Άλλα φάρμακα και Lopinavir/Ritonavir Mylan**

**Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα:**

- αντιβιοτικά (π.χ. rifabutin, rifampicin, clarithromycin),
- αντικαρκινικά φάρμακα (π.χ. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, οι περισσότεροι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, όπως τα dasatinib και nilotinib, επίσης τα vincristine και vinblastine),

- αντιπηκτικά (π.χ. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar),
- αντικαταθλιπτικά (π.χ. trazodone, bupropion),
- αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine και valproate),
- αντιμυκητιασικά (π.χ. ketoconazole, itraconazole, voriconazole),
- φάρμακα για την ουρική αρθρίτιδα (π.χ. colchicine). Δεν πρέπει να παίρνετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan με colchicine, εάν έχετε προβλήματα στα νεφρά και/ή στο συκώτι (βλέπε επίσης παραπάνω «Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan»),
- αντιφυματικά φάρμακα (bedaquiline, delamanid),
- αντιικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες (π.χ., glecaprevir/pibrentasvir και sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir),
- φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία (π.χ. sildenafil και tadalafil),
- fusidic acid που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μακροχρόνιων λοιμώξεων των οστών και των αρθρώσεων (π.χ. οστεομυελίτιδα),
- καρδιολογικά φάρμακα που συμπεριλαμβάνουν:
  - digoxin,
  - ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου (π.χ. felodipine, nifedipine, nicardipine),
  - φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση του καρδιακού ρυθμού (π.χ. bepridil, συστηματική lidocaine, quinidine),
- HIV CCR5-ανταγωνιστές (π.χ. maraviroc),
- HIV-1 αναστολέας ιντεγκράσης (π.χ. raltegravir),
- λεβοθυροξίνη (χορηγείται για την αντιμετώπιση προβλημάτων του θυρεοειδούς),
- φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη αίματος (π.χ. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ή simvastatin),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και άλλων προβλημάτων που σχετίζονται με τους πνεύμονες όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (π.χ. salmeterol)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (υψηλή πίεση αίματος στην πνευμονική αρτηρία) (π.χ. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil),
- φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (π.χ. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη διακοπή του καπνίσματος (π.χ. bupropion),
- φάρμακα για την αντιμετώπιση του πόνου (π.χ. fentanyl),
- φάρμακα ανάλογα της μορφίνης (π.χ. methadone),
- μη νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ. efavirenz, nevirapine),
- από στόματος αντισυλληπτικά ή χρήση ενός αυτοκόλλητου αντισυλληπτικού προς αποφυγή εγκυμοσύνης (βλέπε παρακάτω την παράγραφο με τίτλο **Αντισυλληπτικά**),
- αναστολείς πρωτεασών (π.χ. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir),
- υπνωτικά (π.χ. midazolam που χορηγείται με ένεση),
- στεροειδή (π.χ. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone);

**Διαβάστε τον κατάλογο των φαρμάκων παραπάνω στην παράγραφο «Μην πάρετε το lopinavir/ritonavir Mylan με κανένα από τα ακόλουθα φάρμακα» για πληροφορίες σχετικά με φάρμακα που δεν πρέπει να παίρνετε με το lopinavir/ritonavir.**

αρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας εάν εσείς ή το παιδί σας παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που μπορείτε να αγοράσετε χωρίς ιατρική συνταγή.

**Φάρμακα για τη στυτική δυσλειτουργία (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir** εάν λαμβάνετε συγχρόνως avanafil ή vardenafil.
- Δεν πρέπει να πάρετε το lopinavir/ritonavir με sildenafil που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (υψηλή πίεση αίματος στην πνευμονική αρτηρία) (βλέπε επίσης παραπάνω παράγραφο **Μην πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**).

- Σε περίπτωση που παίρνετε sildenafil ή tadalafil και lopinavir/ritonavir ταυτόχρονα, μπορεί να κινδυνεύετε από ανεπιθύμητες ενέργειες όπως χαμηλή αρτηριακή πίεση, απώλεια αισθήσεων, μεταβολές της όρασης και διάρκεια στύσης μεγαλύτερη των 4 ωρών. Αν η διάρκεια της στύσης είναι μεγαλύτερη από 4 ώρες, θα πρέπει να λάβετε **επείγοντως** ιατρική βοήθεια προς αποφυγή μόνιμης βλάβης στο πέος σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας εξηγήσει αυτά τα συμπτώματα.

#### Αντισυλληπτικά

- Σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε ένα από στόματος αντισυλληπτικό ή ένα αυτοκόλλητο αντισυλληπτικό για την αποφυγή εγκυμοσύνης, θα πρέπει να χρησιμοποιείτε και ένα πρόσθετο ή διαφορετικό είδος αντισύλληψης (π.χ. προφυλακτικό) δεδομένου ότι το lopinavir/ritonavir μπορεί να ελαττώσει την αποτελεσματικότητα των από στόματος και σε μορφή αυτοκόλλητου αντισυλληπτικών.
- Το lopinavir/ritonavir δεν μειώνει τον κίνδυνο της μετάδοσης του HIV σε άλλους. Θα πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις (π.χ. χρήση προφυλακτικού) προς αποφυγή μετάδοσης της νόσου μέσω σεξουαλικής επαφής.

#### Κύηση και θηλασμός

- Ενημερώστε **αμέσως** τον γιατρό σας εάν σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή εάν θηλάζετε.
- Θηλάζουσες μητέρες δεν θα πρέπει να λαμβάνουν lopinavir/ritonavir εκτός εάν έχουν ειδικές οδηγίες από τον γιατρό τους.
- Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν προσβληθεί από HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους γιατί υπάρχει πιθανότητα μόλυνσης του παιδιού με HIV μέσω του μητρικού γάλακτος.

#### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το lopinavir/ritonavir δεν έχει ελεγχθεί ειδικά ως προς τις πιθανές επιδράσεις του στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Μην οδηγείτε αυτοκίνητο ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια (π.χ. ναυτία) που επηρεάζει την ικανότητά σας να το κάνετε με ασφάλεια. Αντ' αυτού, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

#### Το Lopinavir/Ritonavir Mylan περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### 3. Πώς να πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan

Είναι σημαντικό τα δισκία Lopinavir/Ritonavir Mylan να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, να σπάνε ή να θρυμματίζονται. Ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση των δισκίων, θα πρέπει να ελέγξουν για τη διαθεσιμότητα καταλληλότερων σκευασμάτων.

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τον τρόπο λήψης του φαρμάκου σας ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Πόσο Lopinavir/Ritonavir Mylan θα πρέπει να παίρνω και πότε;

##### Χρήση σε ενήλικες

- Η συνήθης δόση για τους ενήλικες είναι 400 mg/100 mg δύο φορές την ημέρα δηλαδή κάθε 12 ώρες, σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα κατά του HIV. Ενήλικοι ασθενείς που δεν έχουν πάρει στο παρελθόν άλλα φάρμακα κατά του HIV μπορούν επίσης να πάρουν τα δισκία

Lopinavir/ritonavir μία φορά ημερησίως με δόση 800 mg/200 mg. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευθεί σχετικά με τον αριθμό των δισκίων που πρέπει να πάρετε. Ενήλικοι ασθενείς που έχουν πάρει στο παρελθόν αντιρετροϊκά φάρμακα μπορούν να πάρουν τα δισκία lopinavir/ritonavir μία φορά ημερησίως σε δόση 800 mg/200 mg εάν ο γιατρός τους αποφασίσει ότι αυτό είναι κατάλληλο.

- Το lopinavir/ritonavir δεν πρέπει να λαμβάνεται μία φορά ημερησίως με efavirenz, nevirapine, carbamazepine, phenobarbital και phenytoin.
- Τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

### **Χρήση σε παιδιά 2 ετών και άνω**

- Για τα παιδιά, ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποιά είναι η σωστή δόση (αριθμός δισκίων) με βάση το ύψος και το βάρος του παιδιού.
- Τα δισκία lopinavir/ritonavir μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Το lopinavir/ritonavir διατίθεται επίσης σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 200 mg/50 mg. Κάποιες άλλες μορφές αυτού του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο κατάλληλες για παιδιά. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν εσείς ή το παιδί σας πάρετε μεγαλύτερη δόση Lopinavir/Ritonavir Mylan από την κανονική**

- Αν διαπιστώσετε ότι έχετε πάρει περισσότερο lopinavir/ritonavir απ' όσο έπρεπε, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- Αν δεν μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας, πηγαίστε στο νοσοκομείο.

### **Εάν εσείς ή το παιδί σας ξεχάσετε να πάρετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

#### Εάν παίρνετε το lopinavir/ritonavir δύο φορές την ημέρα

- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση εντός 6 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση στην κανονική της ώρα, όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.
- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση για περισσότερο από 6 ώρες μετά την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### Εάν παίρνετε το lopinavir/ritonavir μία φορά την ημέρα

- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση εντός 12 ωρών από την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, πάρτε τη δόση που παραλείψατε το συντομότερο δυνατόν, και μετά συνεχίστε με την κανονική σας δόση στην κανονική της ώρα, όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός σας.
- Εάν διαπιστώσετε ότι παραλείψατε μία δόση για περισσότερο από 12 ώρες μετά την κανονική ώρα λήψης της δόσης σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Πάρτε την επόμενη δόση ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν εσείς ή το παιδί σας σταματήσετε να παίρνετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Μη διακόψετε ή μην αλλάξετε την ημερήσια δόση του lopinavir/ritonavir χωρίς να συμβουλευθείτε προηγουμένως τον γιατρό σας.
- Το lopinavir/ritonavir θα πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται δύο φορές κάθε μέρα για να σας βοηθά στον έλεγχο της λοίμωξης HIV, ανεξάρτητα από το πόσο καλύτερα αισθάνεστε.
- Η λήψη του lopinavir/ritonavir σύμφωνα με τις οδηγίες θα πρέπει να σας εξασφαλίζει την καλύτερη δυνατότητα για να καθυστερήσει η ανάπτυξη ανοχής στο φάρμακο.

- Αν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σας εμποδίζει να παίρνετε το lopinavir/ritonavir σύμφωνα με τις οδηγίες, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Έχετε πάντα αρκετή διαθέσιμη ποσότητα του lopinavir/ritonavir ώστε να μην σας λείπει. Όταν ταξιδεύετε ή χρειάζεται να παραμείνετε σε νοσοκομείο, βεβαιωθείτε ότι έχετε αρκετή ποσότητα lopinavir/ritonavir που επαρκεί μέχρι να προμηθευτείτε νέα ποσότητα του φαρμάκου.
- Συνεχίστε να παίρνετε το φάρμακο αυτό έως ότου λάβετε διαφορετικές οδηγίες από τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το lopinavir/ritonavir μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Μπορεί να είναι δύσκολη η διάκριση ανάμεσα στις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το lopinavir/ritonavir και εκείνες που μπορεί να εκδηλωθούν εξαιτίας άλλων φαρμάκων που παίρνετε ταυτόχρονα ή λόγω επιπλοκών της λοίμωξης από τον HIV.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας του HIV ενδέχεται να προκύψει αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό σχετίζεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος ορισμένες φορές οφείλεται στα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

**Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί από ασθενείς που έλαβαν αυτό το φάρμακο.** Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας γι' αυτές ή για οποιαδήποτε άλλα συμπτώματα. Εάν η κατάσταση επιμένει ή χειροτερεύει, ζητήστε ιατρική βοήθεια.

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους

- διάρροια,
- ναυτία,
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού.

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους

- φλεγμονή του παγκρέατος,
- έμετος, διόγκωση κοιλιάς, άλγος στην κάτω και άνω περιοχή του στομάχου, αέρια, δυσπεψία, όρεξη μειωμένη, παλινδρόμηση από το στομάχι στον οισοφάγο σας η οποία μπορεί να προκαλέσει πόνο,
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε ναυτία, έμετο ή πόνο στην κοιλιά αφού τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υποδηλώνουν παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος).
- οίδημα ή φλεγμονή του στομάχου, των εντέρων και του παχέος εντέρου,
- αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα σας, αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων (μορφή λίπους) στο αίμα σας, υψηλή αρτηριακή πίεση,
- μειωμένη ικανότητα του οργανισμού να αντιμετωπίσει το σάκχαρο που συμπεριλαμβάνει σακχαρώδη διαβήτη, απώλεια βάρους,
- χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων, χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων τα οποία χρησιμεύουν στην αντιμετώπιση λοιμώξεων,
- εξάνθημα, έκζεμα, συσσώρευση σμήγματος σε λιπαρό δέρμα,
- ζάλη, άγχος, δυσκολία στον ύπνο,
- αίσθημα κόπωσης, απώλεια δύναμης ή ενέργειας, κεφαλαλγία με ημικρανία,
- αιμορροΐδες,
- φλεγμονή του ήπατος με αυξημένα ηπατικά ένζυμα,
- αλλεργική αντίδραση με εξάνθημα και φλεγμονή στο στόμα,
- λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού,

- διόγκωση λεμφαδένων,
- σεξουαλική ανικανότητα, μη φυσιολογικά αυξημένη ή παρατεταμένη έμμηνος ρύση ή έλλειψη εμμηνου ρύσεως,
- διαταραχές των μυών όπως αδυναμία και σπασμοί, πόνος στις αρθρώσεις, στους μύες και στην πλάτη,
- καταστροφή των νεύρων του περιφερικού νευρικού συστήματος,
- νυκτερινοί ιδρώτες, κνησμός, εξάνθημα με επάρματα του δέρματος, λοίμωξη του δέρματος, φλεγμονή δέρματος ή των τριχοφόρων θυλάκων, συσσώρευση υγρού στα κύτταρα ή στους ιστούς.

**Όχι συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους

- μη φυσιολογικά όνειρα,
- απώλεια ή μεταβολή της αίσθησης της γεύσης,
- απώλεια μαλλιών,
- μία διαταραχή στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) που ονομάζεται κολποκοιλιακός αποκλεισμός,
- δημιουργία πλακών στις αρτηρίες σας οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα ή εγκεφαλικό,
- φλεγμονή των αιμοφόρων αγγείων και των τριχοειδών,
- φλεγμονή χοληδόχου πόρου,
- μη ελεγχόμενη κίνηση του σώματος,
- δυσκοιλιότητα,
- φλεγμονή των φλεβών σχετιζόμενη με θρόμβο αίματος,
- ξηροστομία,
- ανικανότητα ελέγχου του εντέρου,
- φλεγμονή του πρώτου τμήματος του λεπτού εντέρου αμέσως μετά το στομάχι, πληγή ή έλκος του πεπτικού συστήματος, αιμορραγία από το έντερο ή το ορθό,
- ερυθρά κύτταρα στα ούρα,
- κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών (ίκτηρος)
- αποθέσεις λίπους στο ήπαρ, διόγκωση ήπατος,
- απώλεια λειτουργίας των όρχεων,
- αναζωπύρωση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με μη ενεργή λοίμωξη στο σώμα σας (ανοσολογική ανασύσταση),
- αυξημένη όρεξη,
- μη φυσιολογικά αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης (μία ουσία που παράγεται από τη διάσπαση των ερυθροκυττάρων) στο αίμα,
- μειωμένη σεξουαλική επιθυμία,
- φλεγμονή των νεφρών,
- νέκρωση οστού προκαλούμενη από μη επαρκή αιμάτωση στην περιοχή,
- στοματικά έλκη, φλεγμονή του στομάχου και του εντέρου,
- νεφρική ανεπάρκεια,
- διάσπαση μυϊκών ινών ως αποτέλεσμα έκλυσης του συστατικού (μυοσφαιρίνη) των μυϊκών ινών στην αιματική ροή,
- ένας ήχος στο ένα ή και στα δύο αυτιά που μοιάζει με βουητό, κουδούνισμα ή σφύριγμα τρόμος,
- μη φυσιολογική σύγκλιση μιας εκ των βαλβίδων (τριγλώχινα βαλβίδα στην καρδιά σας)
- ίλιγγος (αίσθηση στροβιλισμού),
- οφθαλμικές διατεταχτές, μη φυσιολογική όραση,
- αύξηση του βάρους.

**Σπάνιες:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 1.000 ανθρώπους

- σοβαρά ή επικίνδυνα για τη ζωή εξανθήματα δέρματος και φλύκταινες (σύνδρομο Stevens-Johnson και πολύμορφο ερύθημα).

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνει σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V\\*](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη σήμανση 'ΛΗΞΗ/ EXP'. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Για πλαστικούς περιέκτες, χρησιμοποιείτε εντός 120 ημερών από το πρώτο άνοιγμα.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να απορρίψετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τί περιέχει το Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Οι δραστικές ουσίες είναι λοπιναβίρη και ριτοναβίρη.
- Τα άλλα συστατικά είναι σορβιτάνης λαουρικός εστέρας, κolloειδές άνυδρο πυρίτιο, κοποβιδόνη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), μακρογόλη, υδροξυπροπυλοκυτταρίνη, τάλκης, πολυσορβικό 80.

### **Εμφάνιση του Lopinavir/Ritonavir Mylan και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία lopinavir/ritonavir Mylan 100 mg/25 mg είναι λευκού χρώματος, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία με στρογγυλεμένα άκρα, τα οποία φέρουν την επισήμανση «MLR4» στη μία πλευρά και καμία επισήμανση στην άλλη.

Διατίθενται σε πολλαπλές συσκευασίες τύπου blister των 60 ή 60 x 1 (2 κουτιά των 30 ή 30 x 1) επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων, σε πλαστικές φιάλες (που περιέχουν αφυγραντικό υλικό το οποίο **δεν θα** πρέπει να καταπίνεται) των 60 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest

Γαλλία

**Παρασκευαστές:**

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

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ  
Tel: +222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Mylan Denmark ApS  
Tel: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46923

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>