

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ligikaudu 15,0 mm×8,0 mm valge polümeerikattega ovaalne kaksikkumer viltuse otsaga tablett, mille ühele küljele on pressitud “MLR4” ja teine külg on tühi.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ligikaudu 18,8 mm×10,0 mm valge polümeerikattega ovaalne kaksikkumer viltuse otsaga tablett, mille ühele küljele on pressitud “MLR3” ja teine külg on tühi.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Lopinaviir/ritonaviir on näidustatud kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste ravimitega inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutele, noorukitele ja üle 2-aastastele lastele.

Lopinaviiri/ritonaviiri valik HIV-1-ga nakatunud ning varem proteaasi inhibiitoriteid manustanud patsientide ravimiseks peab baseeruma individuaalsel viiruse resistentsuse määramisel ja patsiendi ravianamneesil (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Lopinaviiri/ritonaviiri tohib välja kirjutada ainult HIV infektsiooni ravi alal kogenud arst.

Lopinaviiri/ritonaviiri tabletid peab tervelt alla neelama, neid ei tohi närida, murda või purustada.

#### Annustamine

*Täiskasvanud ja noorukid*

Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide soovitatav standardannus on 400/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas, manustatuna koos toiduga või ilma.

Juhul kui üks kord ööpäevas manustamist peetakse patsiendi toimetulekuks hädavajalikuks, võib täiskasvanud patsientidele lopinaviiri/ritonaviiri tablette manustada 800/200 mg (neli 200/50 mg tabletti) üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Selline üks kord ööpäevas manustamine peab piirduma nende täiskasvanud patsientidega, kellel esineb vaid väga üksikuid proteaasi inhibiitoriga (PI) seotud mutatsioone (st vähem kui 3 PI mutatsiooni reas kliinilise uuringu tulemustes, vt lõik 5.1 populatsiooni täielikku kirjeldust) ning tuleb arvestada riskiga viroloogilise supressiooni väiksema püsivuse (vt lõik 5.1) ja kõhulahtisuse tekkeks (vt lõik 4.8) võrreldes soovitatava standardse manustamisega kaks korda ööpäevas.

#### *Lapsed (2-aastased ja vanemad)*

Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide annust täiskasvanuile (400/100 mg kaks korda ööpäevas) võib kasutada lastel kehakaaluga 40 kg või rohkem või kehapindalaga (KP)\* üle 1,4 m<sup>2</sup>. Manustamise kohta lastel kehakaaluga alla 40 kg või kehapindalaga vahemikus 0,5 ja 1,4 m<sup>2</sup> ning kes on võimelised tablette neelama, lugege alltoodud annustamisjuhiseid (tabelid). Praegu olemasolevate andmete alusel ei tohi lopinaviiri/ritonaviiri manustada lastele üks kord ööpäevas (vt lõik 5.1).

Enne lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablettide väljakirjutamist imikutele ja väikelastele tuleb hinnata nende võimet neelata terveid tablette. Imikute ja väikelaste puhul, kes ei suuda tablette neelata, tuleb kontrollida sobivamate lopinaviiri/ritonaviiri sisaldavate ravimvormide saadavust.

Järgnevas tabelis on toodud lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablettide annustamisjuhised, mis põhinevad kehakaalul ja -pindalal.

| <b>Annustamisjuhised lastele ilma kaasuva efavirensi või nevirapiiniga*</b> |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
| Kehakaal (kg)   | Kehapindala (m <sup>2</sup> ) | Soovitatav 100/25 mg tablettide arv annustamiseks 2 korda ööpäevas |
| 15...25   | ≥ 0,5... < 0,9                | 2 tabletti (200/50 mg)   |
| > 25...35   | ≥ 0,9... < 1,4                | 3 tabletti (300/75 mg)   |
| > 35  | ≥ 1,4                         | 4 tabletti (400/100 mg)  |

\*Kehakaalul põhinevad annustamissoovitused põhinevad piiratud andmetel.

Kui patsiendile on sobivam, võib lopinaviiri/ritonaviiri 200/50 mg tablette kasutada eraldi või kombinatsioonis lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablettidega, soovitatava annuse saavutamiseks.

\*Kehapindala on võimalik välja arvutada järgmise valemi alusel:

$$KP (m^2) = \sqrt{(Pikkus (cm) \times Kehamass (kg) / 3600)}$$

#### *Alla 2-aastased lapsed*

Lopinaviiri/ritonaviiri ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Praegu olemasolevad andmed on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid annustamissoovitusi ei saa anda.

#### *Samaaegne ravi: efavirens või nevirapiin*

Järgnevas tabelis on toodud lopinaviiri/ritonaviiri kehapindalal põhinevad annustamisjuhiseid lastele, kui neid kasutatakse kombinatsioonis efavirensi või nevirapiiniga.

| <b>Annustamisjuhised lastele efavirensi või nevirapiiniga kooskasutamisel</b> |  |
|---|--|
| Kehapindala (m <sup>2</sup> )   | Soovitatav lopinaviiri/ritonaviiri annus (mg) on 2 korda ööpäevas. Sobiva annuse võib manustada kahe saadaoleva tugevusega lopinaviiri/ritonaviiri tabletiga: 100/25 mg ja 200/50 mg.* |
| ≥ 0,5... < 0,8  | 200/50 mg  |
| ≥ 0,8... < 1,2  | 300/75 mg  |
| ≥ 1,2... < 1,4  | 400/100 mg   |

|       |            |
|-------|------------|
| ≥ 1,4 | 500/125 mg |
|-------|------------|

\* Tablette ei tohi närida, murda ega purustada.

#### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega HIV-infektsiooniga patsientidel on täheldatud umbes 30%-list lopinaviiri mõju tõusu, kuid eeldatavalt ei oma see kliinilist tähtsust (vt lõik 5.2). Puuduvad andmed raske maksakahjustusega patsientide kohta. Nendele patsientidele ei tohi lopinaviiri/ritonaviiri manustada (vt lõik 4.3).

#### *Neerukahjustus*

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri reaalne kliirens on tühine, ei ole neerukahjustusega patsientidel plasmatasemete tõusu oodata. Tulenevalt lopinaviiri ja ritonaviiri ulatuslikust seondumisest valkudega, on ebatõenäoline, et neid saab märkimisväärselt eemaldada hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga.

#### *Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

- Lopinaviiri/ritonaviiri annuste kohandamine raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil ei ole vajalik.
- Lopinaviiri/ritonaviiri manustamine üks kord ööpäevas ei ole rasedate puhul soovitatav, sest puuduvad farmakokineetilised ja kliinilised andmed.

#### Manustamisviis

Lopinaviiri/ritonaviiri tablette manustatakse suukaudselt, need peab alla neelama tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega murda. Lopinaviiri/ritonaviiri tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksapuudulikkus.

Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletid sisaldavad lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Lopinaviiri/ritonaviiri ei tohi kasutada samaaegselt selliste ravimpreparaatidega, mille kliirens sõltub suurel määral CYP3A-st ning mille plasmakontsentratsiooni suurenemisel võivad tekkida rasked ja/või eluohtlikud nähud. Sellisteks ravimiteks on näiteks:

| <b>Ravimiklass</b>   | <b>Ravimiklassi kuuluvad ravimid</b> | <b>Põhjus</b>  |
|--|--------------------------------------|--|
| <b>Samaaegsel kasutamisel suurenes ravimi kontsentratsioon</b> |                                      |  |
| Alfa <sub>1</sub> -adrenoretseptori antagonist                 | Alfusosiin                           | Alfusosiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, mis võib põhjustada rasket hüpotensiooni. Samaaegne manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5). |
| Stenokardia ravim  | Ranolasiin                           | Ranolasiini plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suurendada tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkeoimalust (vt lõik 4.5).                   |
| Antiarütmikumid  | Amiodaroon, dronedaroon              | Amiodarooni ja dronedarooni kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5).             |

| <b>Ravimiklass</b>                       | <b>Ravimiklassi kuuluvad ravimid</b>                        | <b>Põhjus</b>  |
|--|---|--|
| Antibiootikum                            | Fusidiinhape  | Fusidiinhappe kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Fusidiinhappe samaaegne manustamine nahainfektsioonide korral on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).  |
| Vähivastased ained                       | Neratiinib  | Neratiinibi plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suureneda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).  |
|  | Venetoklaks   | Venetoklaksi plasmakontsentratsiooni suurenemine. Suurenenud risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks ravi alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.5).                                   |
| Podagravastased ravimid                  | Kolhitsiin  | Kolhitsiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Võimalus tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkeks neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.5).                   |
| Antihistamiinid                          | Astemisool, terfenadiin                                     | Astemisooli ja terfenadiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).                         |
| Antipsühhootikumid/<br>neuroleptikumid   | Lurasidoon  | Lurasidooni plasmakontsentratsiooni suurenemine, mille tagajärjel võib suureneda tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide tekkevõimalus (vt lõik 4.5).  |
|  | Pimosiid  | Pimosiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või sellest ravimist tingitud muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.5). |
|  | Kvetiapiin  | Kvetiapiini kontsentratsiooni tõus plasmas võib viia koomani. Samaaegne manustamine koos kvetiapiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).  |
| Tungaltera alkaloidid                    | Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin | Tungaltera derivaatide kontsentratsiooni suurenemine plasmas võib põhjustada akuutset tungalteramürgistust, sh vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.5).  |
| Seedetrakti motiilsust suurendavad ained | Tsisapriid  | Tsisapriidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk sellest ravimist tingitud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.5).   |

| Ravimiklass  | Ravimiklassi kuuluvad ravimid                                    | Põhjus   |
|--|--|--|
| C-hepatiidi otsese toimega viirusvastased ravimid              | Elbasviir/grasopreviir   | Suurenenud risk alaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).   |
|  | Ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma | Paritapreviiri kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk alaniintransaminaasi (ALAT) tõusu tekkeks (vt lõik 4.5).  |
| <b>Lipiidsisaldust muutvad ained</b>                           |  |  |
| HMG Co-A reduktaasi inhibiitorid                               | Lovastatiin, simvastatiin  | Lovastatiini ja simvastatiini kontsentratsiooni suurenemine plasmas, seetõttu suurenenud risk müopaatia, sh rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.5).   |
| Mikrosomaalse triglütseriidide ülekandevalgu (MTTP) inhibiitor | Lomitapiid   | Lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõik 4.5).   |
| Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid                           | Avanafiil  | Avanafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5)  |
|  | Sildenafilfiil   | Vastunäidustatud ainult siis, kui kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks. Sildenafilfiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud võimalus sildenafilfiiliga seotud kõrvaltoimete tekkeks (siia kuuluvad hüpotensioon ja minestus). Sildenafilfiili manustamise kohta erektsioonihäiretega patsientidele vt lõigud 4.4 ja 4.5. |
|  | Vardenafiil  | Vardenafiili kontsentratsiooni suurenemine plasmas (vt lõigud 4.4 ja 4.5)  |
| Rahustid/uinutid   | Suukaudne midasolaam, triasolaam                                 | Suukaudse midasolaami ja triasolaami kontsentratsiooni suurenemine plasmas. Seetõttu suurenenud risk nendest ravimitest tingitud äärmise unisuse ja hingamispidurduse tekkeks. Ettevaatusabinõude kohta parenteraalselt manustatava midasolaami puhul vt lõik 4.5.   |
| <b>Lopinaviir/ritonaviiri sisaldava ravimi tase väheneb</b>    |  |  |
| Ravimtaimed  | Liht-naistepuna  | Liht-naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisaldavad taimsed preparaadid, kuna esineb oht lopinaviiri ja ritonaviiri plasmataseme ja kliinilise efektiivsuse vähenemiseks (vt lõik 4.5).   |

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### *Kaasuvate haigustega patsiendid*

##### Maksakahjustus

Lopinaviiri/ritonaviiri ohutus ja efektiivsus väljendunud maksahäirete korral ei ole kindlaks tehtud. Lopinaviir/ritonaviir on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3). Kroonilise B- või C-hepatiidi patsientidel, keda on ravitud kombineeritud retroviirusvastaste ravimitega, on suurenenud oht raskete ja potentsiaalselt eluohtlike hepaatiliste kõrvaltoimete tekkeks. Samaaegse B- või C-hepatiidi viirusvastase ravi korral lugege vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

Eelneva maksa düsfunktsiooniga patsientidel, k.a krooniline hepatiit, esineb kombineeritud retroviirusvastase ravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ning neid patsiente tuleb vastavalt tavapraktikale jälgida. Maksahaiguse halvenemisel tuleks nendel patsientidel kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Teatatud on transaminaaside tõusust koos või ilma bilirubiini taseme tõusuta patsientidel, kes on nakatunud ainult HIV-1-ga ja keda on ravitud ekspositsioonijärgse profülaktika mõttes alates 7ndast päevast pärast lopinaviir/ritonaviiri ravi alustamist koos teiste retroviirusvastaste ainetega. Mõningatel juhtudel oli maksafunktsiooni häire tõsine.

Enne ravi alustamist lopinaviir/ritonaviiriga tuleks läbi viia vastavad laboratoorsed uuringud ning ravi ajal tuleks patsiente hoolikalt jälgida.

##### Neerukahjustus

Kuna lopinaviiri ja ritonaviiri neerukliirens on praktiliselt olematu, ei tohiks neerukahjustuse korral ravimi kontsentratsioonid suurened. Kuna nii lopinaviir kui ritonaviir on tugevasti seondunud vereplasma valkudega, ei ole nende oluline eritumine hemo- või peritoneaaldialüüsi käigus tõenäoline.

##### Hemofiilia

A- ja B-tüüpi hemofiiliaga patsientide ravimisel proteaasi inhibiitoritega on olnud teateid veritsuse tugevnemise, sealhulgas spontaansete subkutaansete hematoomide ja hemartrooside kohta. Mõningatele patsientidele manustati täiendavalt VIII hüübimisfaktorit. Enam kui pooltel teatatud juhtudest jätkati sellise ravikuuri ajal või pärast seda ka ravi proteaasi inhibiitoritega. Põhjusliku seose olemasolus ollakse kindlad, kuid toimemehhanismi ei ole olnud võimalik selgitada. Hemofiiliapatsiente tuleb veritsuse suurenemise ohust informeerida.

##### Pankreatiit

Lopinaviiri/ritonaviiri saavatel patsientidel, ka neil, kellel kujunes välja hüpertriglütserideemia, on esinenud pankreatiiti. Enamikul sellistest patsientidest oli anamneesis varasemaid pankreatiidijuhte ja/või nad said kaasuva ravina selliseid preparaate, mis võivad põhjustada pankreatiiti. Märkimisväärne triglütseriidide taseme tõus on pankreatiidi kujunemise riskifaktoriks. Kaugelearenenud HIV-ga patsientidel võib samuti esineda triglütseriidide taseme tõusu ning tekkida pankreatiit.

Pankreatiiti tuleks kahtlustada, kui tekivad kliinilised sümptomid (iiveldus, oksendamine, kõhuvalu) või ilmnevad pankreatiidile viitavad laboratoorsed näitajate (seerumi lipaasi või amülaasi aktiivsuse tõus) hälbep. Haiguse olemasolule viitavate nähtude ja sümptomitega patsientidel tuleks pankreatiidi diagnoosimisel ravi lopinaviiri/ritonaviiriga katkestada (vt lõik 4.8).

##### Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsist kliinilise seisundi või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud paaril esimesel nädalal või kuul pärast kombineeritud retroviirusvastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jiroveci* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mistahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi.

Samuti on teatatud, et immuunrekonstitutsiooni tingimustes on esinenud autoimmuunhäireid (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunhepatiit). Samas on aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmneda palju kuid pärast ravi alustamist.

### Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (hõlmates kortikosteroidide kasutamise, alkoholi tarvitamise, raske immunosupressiooni ja kõrge kehamassi indeksi), on teatatud haiguse esinemisest eriti kaugelearenenud HIV-haigusega ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusvastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada otsida arstiabi, kui esineb liigesvalu, -jäikus või liikumisraskused.

### PR intervalli pikenedamine

Lopinaviir/ritonaviir on uuringutes mõnedel tervetel täiskasvanutel näidanud mõõdukat sümptomaatilist PR-intervalli pikendavat toimet. Harva on teatatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemisest lopinaviir/ritonaviiri saavatel patsientidel, kellel on kaasnev struktuuriline südamehaigus või juhtesüsteemi häired või kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad PR-intervalli (sh verapamiil või atasanaviir). Lopinaviiri/ritonaviiri tuleb sellistel patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõik 5.1).

### Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta, samal ajal kui kehakaalu puhul puuduvad kindlad tõendid, mis seostaksid seda vastava raviga. Vere lipiidide- ja glükoosisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivatest HIV ravijuhistest. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

### Koostoimed teiste ravimitega

Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletid sisaldavad lopinaviiri ja ritonaviiri, mis mõlemad on P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Suure tõenäosusega suurendab lopinaviir/ritonaviir peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel võib nende ravimite plasmakontsentratsiooni tõus tugevdada või pikendada nende terapeutilist toimet ja kõrvaltoimeid (vt lõik 4.3 ja 4.5).

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nagu proteaasi inhibiitorid) võivad suurendada ekspositsiooni bedakviliinile, mis võib tõsta bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski. Seega tuleb hoiduda bedakviliini ja lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsiooni kasutamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub siiski üles riskid, tohib bedakviliini koos lopinaviiri/ritonaviiriga manustada vaid ettevaatusega. Soovitav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.5 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte).

Delamaniidi manustamisel koos tugeva CYP3A inhibiitoriga (nt lopinaviir/ritonaviir) võib suurened delamaniidi metaboliidi ekspositsioon, mida on seostatud QTc-intervalli pikenedamisega. Seetõttu, kui osutub vajalikuks delamaniidi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga, on soovitatav väga sage



EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.5 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).

Kolhitsiini ja tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ritonaviir) ravitud patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppenud ravimite koostoimetest. Samaaegne manustamine kolhitsiiniga on neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioon:

- tadalafiiliga, mille näidustuseks on pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon, ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- riotsiguaadiga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- vorapaksaariga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- fusidiinhappega luu-liigese infektsioonide korral ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- salmeterooliga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5);
- rivaroksabaaniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Lopinaviiri/ritonaviiri ja atorvastatiini kombinatsiooni ei soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamine on tingimata vajalik, tuleb kasutada atorvastatiini madalaimat annust koos hoolika ohutuse monitoorimisega. Kui lopinaviiri/ritonaviiri kasutatakse samaaegselt rosuvastatiiniga, tuleb ka seda teha ettevaatusega ja kaaluda annuste vähendamist. Kui on näidustatud ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, tuleks eelistada pravastatiini või fluvastatiini (vt lõik 4.5).

#### *PDE5 inhibiitorid*

Patsientidele, kes saavad lopinaviiri/ritonaviiri, tuleb sildenafili ja tadalafiili erektilise düsfunktsiooni raviks määrata erilise ettevaatusega. Nende ravimite manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga oodatavalt tõstab oluliselt nende kontsentratsioone ja võib põhjustada sellega seostatavaid kõrvaltoimeid, nagu hüpotensioon, minestus, nägemishäired ja pikenenud kestusega erektsioon (vt lõik 4.5). Avanafiili või vardenafiili ja lopinaviir/ritonaviiri kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks määratud sildenafili kasutamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Eriti ettevaatlik tuleb olla lopinaviiri/ritonaviiri ja QT-intervalli pikendava toimega ravimpreparaatide (kloorfeniramiin, kinidiin, erütromütsiin, klaritromütsiin) koosmanustamisel. Samaaegsel manustamisel võib lopinaviir/ritonaviir suurendada nende ravimite kontsentratsiooni ning selle kaudu tugevdada nende kardiaalseid kõrvaltoimeid. Prekliinilistes uuringutes on lopinaviiril/ritonaviiril täheldatud toimet südamele, seetõttu ei saa välistada lopinaviiri/ritonaviiri potentsiaalset toimet südamele (vt lõigud 4.8 ja 5.3).

Lopinaviiri/ritonaviiri ja rifampitsiini koosmanustamine ei ole soovitatav. Rifampitsiini kasutamine samaaegselt lopinaviiri/ritonaviiriga põhjustab lopinaviiri kontsentratsiooni olulist langust ja pärsib märkimisväärselt lopinaviiri ravitoimet. Piisav lopinaviir/ritonaviir'i ravitoime on võimalik saavutada suurema lopinaviiri/ritonaviiri annuse manustamisega, kuid see on omakorda seotud kõrgema maksa- ning seedetrakti toksilisusega. Seetõttu peaks koosmanustamist vältima või kasutama ainult äärmise vajaduse korral (vt lõik 4.5).

Lopinaviiri/ritonaviiri ja flutikasooni või teiste CYP3A4 kaudu metaboliseeruvate glükokortikoidide, nt budesoniidi ja triamtsinooloni samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, välja arvatud juhul, kui ravist saadav potentsiaalne kasu ületab kortikosteroidi süsteemsest toimest tuleneva ohu, sh Cushingi sündroom ja neerupealiste funktsiooni pärssimine (vt lõik 4.5).

#### Muu

Lopinaviir/ritonaviir ei ravi HIV-ist või AIDS-ist terveks. Kuigi on tõestatud, et efektiivne viiruse mahasurumine retroviirusvastase raviga vähendab oluliselt viiruse seksuaalsel teel ülekandumise riski, ei saa seda riski siiski välistada. Tuleb rakendada ettevaatusabinõusid viiruse ülekandumise vältimiseks vastavalt riiklikele juhiste. Ka lopinaviiri/ritonaviiriga ravitavatel inimestel võivad areneda HIV haiguse ja AIDS-iga seotud infektsioonid ja haigused.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletid sisaldavad lopinaviiri ja ritonaviiri, mis on mõlemad *in vitro* P450 isovormi CYP3A inhibiitorid. Lopinaviiri/ritonaviiri samaaegne kasutamine koos peamiselt CYP3A kaudu metaboliseeruvate ravimpreparaatidega võib põhjustada nende plasmakontsentratsiooni tõusu, ning seetõttu tugevdada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimed. Kliinilises kasutuses olevates kontsentratsioonides ei pärsi lopinaviir/ritonaviir CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ega CYP1A2 (vt lõik 4.3).

*In vivo* indutseerib lopinaviir/ritonaviir iseenda metabolismi ning suurendab mõningate tsütokroom P450 kaudu (sh CYP2C9 ja CYP2C19) ja glükuronisatsiooni teel metaboliseeruvate ravimite biotransformatsiooni. Selle tulemusel võib langeda samaaegselt manustatavate ravimite plasmakontsentratsioon ning väheneda nende efektiivsus.

Ravimpreparaadid, mille samaaegne kasutamine on spetsiifiliste koostoimete ulatuslikkuse ja võimalike raskete kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud, on loetletud lõigus 4.3.

Kõik koostoime uuringuid, kui ei ole teisiti märgitud, viidi läbi lopinaviiri/ritonaviiri kapslitega, millelopinaviiri saadavus on ligikaudu 20% väiksem kui 200/50 mg tablettidel.

Teadaolevad ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusvastaste ja mitte-retroviirusvastaste ravimite vahel on toodud allolevas tabelis. Loend ei ole kõikehõlmav ega ulatuslik. Täpset teavet vt iga ravimi omaduste kokkuvõttest.

#### Koostoimete tabel

Koostoimed lopinaviiri/ritonaviiri ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel on toodud allolevas tabelis (tõus on märgitud kui “↑”, langus kui “↓”, muutuseta kui “↔”, üks kord ööpäevas kui “QD”, kaks korda ööpäevas kui “BID” ja kolm korda ööpäevas kui “TID”).

Välja arvatud juhul kui on öeldud teisiti, on alltoodud uuringutes kasutatud lopinaviir/ritonaviiri soovitatavat annust (so 400/100 mg kaks korda ööpäevas).

| <b>Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi</b>            | <b>Toime ravimi kontsentratsioonile</b><br><b>AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)</b><br><b>Koostoime mehhanism</b> | <b>Kliinilised soovitused</b><br><b>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta</b> |
|--|---|--|
| <b><i>Retroviirusvastased ained</i></b>                                      |   |  |
| <b><i>Nukleosiid/nukleotiid pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTId)</i></b> |   |  |
| Stavudiin, Lamivudiin  | Lopinaviir: ↔   | Annuste kohandamine ei ole vajalik.  |
| Abakaviir, Zidovudiin  | Abakaviir, zidovudiin: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri suurenenud glükuroniseerimisest.                           | Abakaviiri ja zidovudiini vähenenud kontsentratsioonide kliiniline tähtsus ei ole teada.   |

| <b>Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi</b>                                | <b>Toime ravimi kontsentratsioonile</b><br><br><b>AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)</b><br><br><b>Koostoime mehhanism</b>  | <b>Kliinilised soovitused Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta</b>   |
|--|--|--|
| Tenofoviirdisoproksiilfu maraat (DF), 300 mg QD<br><br>(vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile) | Tenofoviir:<br>AUC: ↑ 32%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 51%<br><br>Lopinaviir: ↔   | Annuste kohandamine ei ole vajalik.<br>Kõrgemad tenofoviiri kontsentratsioonid võivad tugevdada tenofoviiriga seotud kõrvaltoimeid, sh neerufunktsiooni häireid.   |
| <i>Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId)</i>                             |  |  |
| Efavirens, 600 mg QD   | Lopinaviir:<br>AUC: ↓ 20%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 13%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 42%  | Koosmanustamisel efavirensiga tuleb Lopinavir/Ritonavir Mylani tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.<br>Lopinavir/Ritonavir Mylani ja efavirensi kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.   |
| Efavirens, 600 mg QD<br><br>(Lopinaviir/ritonaviir 500/125 mg BID)                               | Lopinaviir: ↔<br>(Vastab 400/100 mg BID, manustatuna üksi)   |  |
| Nevirapiin, 200 mg BID   | Lopinaviir:<br>AUC: ↓ 27%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 19%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 51%  | Koosmanustamisel nevirapiiniga tuleb Lopinavir/Ritonavir Mylani tablettide annus tõsta tasemeni 500/125 mg kaks korda ööpäevas.<br>Lopinavir/Ritonavir Mylani ja nevirapiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas. |
| Etraviriin<br><br>(Lopinaviir/ritonaviir tablett 400/100 mg BID)                                 | Etraviriin:<br>AUC: ↓ 35%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 45%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 30%<br><br>Lopinaviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 20%<br>C <sub>max</sub> : ↔   | Annuste kohandamine ei ole vajalik.  |
| Rilpiviriin<br><br>(Lopinaviir/ritonaviir kapsel 400/100 mg BID)                                 | Rilpiviriin:<br>AUC: ↑ 52%<br>C <sub>min</sub> : ↑ 74%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 29%<br><br>Lopinaviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↓ 11%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>(CYP3A ensüümide inhibeerimine) | Lopinavir/Ritonavir Mylani koosmanustamine rilpiviriiniga põhjustab rilpiviriini plasmakontsentratsiooni tõusu, kuid annuste kohandamine ei ole vajalik.   |
| <i>HIV CCR5 antagonist</i>   |  |  |
| Maravirok  | Maravirok:<br>AUC: ↑ 295%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 97%  | Koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Mylaniga 400/100 mg kaks korda ööpäevas   |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi  | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism                                     | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta   |
|---|---|--|
|   | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.   | tuleb maraviroki annus vähendada tasemeni 150 mg kaks korda ööpäevas.  |
| <i>Integraasi inhibiitor</i>  |   |  |
| Raltegraviir  | Raltegraviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>max</sub> : ↔<br>C <sub>12</sub> : ↓ 30%<br>Lopinaviir: ↔   | Annuste kohandamine ei ole vajalik.  |
| <i>Koosmanustamine teiste HIV proteaasi inhibiitoritega (PII)</i><br>Vastavalt kehtivatele ravijuhistele ei ole kaksikrivi proteaasi inhibiitoritega üldjuhul soovitatav.                 |   |  |
| Fosamprenaviir/<br>ritonaviir (700/100 mg BID)<br><br>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg BID)<br><br>või<br><br>Fosamprenaviir (1400 mg BID)<br><br>(Lopinaviir/ritonaviir 533/133 mg BID) | Fosamprenaviir: amprenaviiri kontsentratsioonid vähenevad oluliselt.  | Suuremate fosamprenaviiri annuste koosmanustamine (1400 mg BID) lopinaviir/ritonaviiriga (533/133 mg BID) eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidele põhjustas kombineeritud ravi korral seedetrakti kõrvaltoimete suurema esinemissageduse ja triglütseriidide taseme tõusu ilma viroloogilise efektiivsuse tõusuta, võrrelduna fosamprenaviir/ritonaviiri tavaliste annuste kasutamisega. Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.<br><br>Lopinavir/Ritonavir Mylani ei tohi manustada üks kord ööpäevas koos amprenaviiriga. |
| Indinaviir, 600 mg BID  | Indinaviir:<br>AUC: ↔<br>C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 korda<br>C <sub>max</sub> : ↓<br>(võrrelduna indinaviir 800 mg TID üksi)<br>Lopinaviir: ↔<br>(eelnevalt tehtud võrdluse suhtes) | Ohutuse ja efektiivsuse vaatepunktist ei ole sobivaid annuseid selle kombinatsiooni jaoks kindlaks tehtud.   |
| Sakvinaviir 1000 mg BID   | Sakvinaviir: ↔  | Annuste kohandamine ei ole vajalik.  |
| Tipranaviir/ritonaviir (500/100 mg BID)   | Lopinaviir:<br>AUC: ↓ 55%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 70%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 47%   | Nende ravimite samaaegne manustamine ei ole soovitatav.  |
| <i>Mao happelisust vähendavad ravimid</i>   |   |  |
| Omeprasool (40 mg QD)   | Omeprasool: ↔   | Annuste kohandamine ei ole vajalik.  |

| <b>Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi</b> | <b>Toime ravimi kontsentratsioonile</b><br><br><b>AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)</b><br><br><b>Koostoime mehhanism</b>  | <b>Kliinilised soovitused Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta</b>  |
|---|--|---|
|   | Lopinaviir: ↔  |   |
| Ranitidiin (150 mg üksikannus)                                    | Ranitidiin: ↔  | Annuste kohandamine ei ole vajalik.   |
| <i>Alfa1-adrenoretseptori antagonist</i>                          |  |   |
| Alfusosiin  | Alfusosiin:<br>CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt on oodata alfusosiini kontsentratsiooni suurenemist  | Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamine koos alfusosiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest tugevnedu võib alfusosiini toksiline toime, sh hüpotensioon.  |
| <i>Analgeetikumid</i>   |  |   |
| Fentanüül   | Fentanüül:<br>kõrvaltoimete riski suurenemine (hüpoventilatsioon, sedatsioon) tulenevalt plasmakontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.   | Soovitatakse hoolikalt jälgida kõrvaltoimeid (peamiselt hüpoventilatsioon aga ka sedatsioon) kui fentanüüli manustatakse samaaegselt Lopinavir/Ritonavir Mylaniga.  |
| <i>Stenokardia ravimid</i>  |  |   |
| Ranolasiin  | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata ranolasiini kontsentratsiooni suurenemist.   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja ranolasiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |
| <i>Antiarütmikumid</i>  |  |   |
| Amiodaroon, dronedaroon   | Amiodaroon ja dronedaroon: kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.   | Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamine koos amiodarooni või dronedarooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3), sest risk arütmiate või muude tõsiste kõrvaltoimete tekkeks võib olla suurenenud.   |
| Digoksiin   | Digoksiin:<br>plasmakontsentratsioonid võivad olla tõusnud, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri P-glükoproteiini inhibeerivast toimest. Tõusnud digoksiini tasemed võivad aja jooksul väheneda, kui toimub P-gp indutseerimine. | Juhul kui Lopinavir/Ritonavir Mylani ja digoksiini manustatakse samaaegselt, on vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline digoksiini kontsentratsioonide monitoorimine. Erilist ettevaatust tuleb rakendada, kui Lopinavir/Ritonavir Mylani määratakse patsientidele, kes võtavad digoksiini, sest ritonaviiri akuutne P-gp inhibeeriv toime põhjustab oodatavalt digoksiini tasemete märkimisväärset tõusu. Digoksiini võtmise alustamine patsientide poolt, kes võtavad Lopinavir/Ritonavir Mylani, põhjustab tõenäoliselt oodatust |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|---|---|
|  |   | madalamat digoksiini kontsentratsioonide tõusu.   |
| Bepридиil, lidokaiin süsteemselt ja kinidiin               | Bepридиil, lidokaiin süsteemselt, kinidiin:<br>lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid tõusta.                   | Vajalik on ettevaatus ja võimalusel terapeutiline ravimi kontsentratsioonide monitoorimine  |
| <i>Antibiootikumid</i>                                     |   |   |
| Klaritromütsiin  | Klaritromütsiin:<br>oodatav on mõõdukas klaritromütsiini AUC tõus, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.            | Neerukahjustusega patsientide puhul (CrCL < 30 ml/min) tuleb kaaluda klaritromütsiini annuse vähendamist (vt lõik 4.4).<br>Ettevaatust tuleb rakendada, kui klaritromütsiini manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga patsientidele, kellel on maksa- või neerufunktsiooni kahjustus. |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi                                   | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism  | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta   |
|--|--|--|
| <i>Vähivastased ained</i>  |  |  |
| Abematsikliib  | CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurenda kontsentratsioon seerumis.   | Abematsikliibi ja Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegset manustamist tuleb vältida. Kui samaaegne kasutamine osutub vältimatuks, lugege annuse kohandamise soovitusi abematsikliibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgige abematsikliibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.   |
| Apalutamiid  | <p>Apalutamiid on mõõdukas kuni tugev CYP3A4 indutseerija ning see võib põhjustada lopinaviiri/ritonaviiri ekspositsiooni vähenemist.</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurenda apalutamiidi kontsentratsioon seerumis.</p> | Lopinavir/Ritonavir Mylani ekspositsiooni vähenemise tagajärjel ei pruugi viroloogilist paranemist toimuda. Lisaks võib apalutamiidi ja Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegne manustamine põhjustada suurema apalutamiidisalduse tõttu raskeid kõrvaltoimeid, sh krambihoo. Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamine koos apalutamiidiga ei ole soovitatav. |
| Afatiniib<br><br>(ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas)                                     | <p>Afatiniib:<br/>AUC: ↑<br/>C<sub>max</sub>: ↑</p> <p>Suurenemise ulatus sõltub ritonaviiri manustamise ajast.</p> <p>BCRP (rinnavähi resistentsusvalk/ABCG2) ja P-gp akuutse inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.</p>                          | Afatiniibi manustamisel koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitused leiate afatiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida afatiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.  |
| Tseritiniib  | Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurenda tseritiniibi kontsentratsioon seerumis.  | Tseritiniibi manustamisel koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga peab olema ettevaatlik. Annuse kohandamise soovitused leiate tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttest. Jälgida tseritiniibiga seotud kõrvaltoimete suhtes.  |
| Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib, nilotiniib, vinkristiin ja vinblastiin | Enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, ning vinkristiin ja vinblastiin:   | Soovitatav on järgida nende vähivastaste ainete taluvust.  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism | Kliinilised soovitused Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta   |
|--|---|---|
|  | kõrvaltoimete riski suurenemine tulenevalt seerumikontsentratsiooni tõusust lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeeriva toime tõttu.            |   |
| Enkorafeniib   | Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada kontsentratsioon seerumis.  | Enkorafeniibi manustamine koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga võib suurendada enkorafeniibi ekspositsiooni, mis võib suurendada toksilisuse riski, sh raskete kõrvaltoimete, nt QT-intervalli pikenemise riski. Enkorafeniibi ja Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegset manustamist tuleb vältida. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid ja Lopinavir/Ritonavir Mylani peab kasutama, tuleb patsiente nende ohutuse tagamiseks hoolikalt jälgida.              |
| Ibrutiniib   | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis.  | Ibrutiniibi samaaegne manustamine Lopinavir/Ritonavir Mylaniga võib suurendada ekspositsiooni ibrutiniibile, mis võib suurendada riski toksiliste toimete, sh tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Tuleb hoiduda ibrutiniibi samaaegsest manustamisest Lopinavir/Ritonavir Mylaniga. Kui oodatav kasu kaalub üles riski ja Lopinavir/Ritonavir Mylani on tarvis kasutada, tuleb vähendada ibrutiniibi annust 140 mg-ni ja jälgida patsienti hoolikalt toksilisuse suhtes. |
| Neratiniib   | CYP3A inhibeerimise tõttu ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis.  | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja neratiniibi samaaegne manustamine on vastunäidustatud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, sh maksatoksisuse tekkevõimaluse tõttu (vt lõik 4.3).  |
| Venetoklaks  | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.  | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt võib suurendada kontsentratsioon seerumis, mis suurendab tuumori lüüsi sündroomi tekkeriski ravi  |



| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi   | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism                           | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|---|---|
|  |   | <p>alustamisel ja annuse tiitrimise perioodil (vt lõik 4.3 ja venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte).</p> <p>Patsientidel, kes on läbinud annuse tiitrimise faasi ja saavad venetoklaksi stabiilseid ööpäevaseid annuseid, tuleb venetoklaksi annust vähendada vähemalt 75% võrra, kui seda kasutatakse koos tugevate CYP3A inhibiitoritega (annustamisjuhised vt venetoklaksi ravimi omaduste kokkuvõte). Patsiente tuleb hoolikalt jälgida venetoklaksi toksiliste toimete suhtes.</p> |
| <i>Verehüübimist takistavad ained</i>                        |   |   |
| Varfariin  | Varfariin: lopinaviiri/ritonaviiriga koosmanustamisel võivad kontsentratsioonid olla mõjutatud, tulenevalt CYP2C9 indutseerimisest.                                     | INR (rahvusvaheline normaliseeritud suhe) monitoorimine on soovitatav.  |
| Rivaroksabaan<br><br>(Ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas) | Rivaroksabaan: AUC: ↑ 153%<br>C <sub>max</sub> : ↑ 55%<br>CYP3A ja P-gp inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt.   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja rivaroksabaani samaaegne manustamine võib suurendada rivaroksabaani eksoptsiooni, mis võib suurendada veritsuse tekkeriski. Rivaroksabaani ei ole soovitatav kasutada samaaegselt Lopinavir/Ritonavir Mylani võtvatel patsientidel (vt lõik 4.4).   |
| Vorapaksaar  | Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada vorapaksaari kontsentratsioon seerumis.   | Vorapaksaari ja Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja vorapaksaari ravimi omaduste kokkuvõte).   |
| <i>Krambivastased ained</i>                                  |   |   |
| Fenütoiin  | Fenütoiin: tasakaaluoleku plasmakontsentratsioonid vähenevad mõõdukalt, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP2C9 ja CYP2C19 indutseerivast toimest.<br><br>Lopinaviir: | Fenütoiini koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Mylaniga tuleb rakendada ettevaatust.<br><br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamisel tuleb fenütoiini tasemeid monitoorida.   |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism   | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|---|---|
|  | kontsentratsioonid on vähenenud, tulenevalt fenütoiini CYP3A indutseerivast toimest.  | Fenütoiiniga koosmanustamisel, võib vajalik olla Lopinavir/Ritonavir Mylani annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Lopinavir/Ritonavir Mylani ja fenütoiini kombinatsiooni ei tohi manustada üks kord ööpäevas.   |
| Karbamasepiin ja fenobarbitaal                             | Karbamasepiin: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.<br><br>Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt karbamasepiini ja fenobarbitaali CYP3A indutseerivast toimest. | Karbamasepiini või fenobarbitaali koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Mylaniga tuleb rakendada ettevaatust.<br><br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamisel tuleb karbamasepiini ja fenobarbitaali tasemeid monitoorida..<br><br>Koosmanustamisel karbamasepiini või fenobarbitaaliga võib olla vajalik Lopinavir/Ritonavir Mylani annuse tõstmine. Annuse kohandamist ei ole kliinilises praktikas hinnatud. Lopinavir/Ritonavir Mylani kombinatsiooni karbamasepiini või fenobarbitaaliga ei tohi manustada üks kord ööpäevas.                            |
| Lamotrigiin ja valproaat                                   | Lamotrigiin:<br>AUC: ↓ 50%<br>C <sub>max</sub> : ↓ 46%<br>C <sub>min</sub> : ↓ 56%<br><br>Lamotrigiini glükuroniseerimise indutseerimise tõttu.<br><br>Valproaat: ↓   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja valproehappe või valproaadi koosmanustamisel tuleb patsiente hoolikalt jälgida valproaadi toime vähenemise suhtes.<br><br><u>Lamotrigiini säilitusannusena võtavad patsiendid, kes alustavad või lõpetavad ravi</u><br><u>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga:</u> vajalikuks võib osutada lamotrigiini annuse suurendamine Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmise alustamisel ja annuse vähendamine Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmise lõpetamisel. Seetõttu tuleb jälgida lamotrigiini plasmataset, eriti enne ja kahe nädala jooksul pärast |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi            | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism                     | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylani koosmanustamise kohta   |
|---|---|--|
|   |   | Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmise alustamist või lõpetamist, et teha kindlaks, kas lamotrigiini annuse kohandamine on vajalik.<br><br><u>Lopinavir/Ritonavir Mylani võtavad patsiendid, kes alustavad lamotrigiini võtmist:</u><br>soovitusliku lamotrigiini annuse järk-järgulise suurendamise kohandamine ei ole vajalik.   |
| <i>Antidepressandid ja anksioliitikumid</i>                           |   |  |
| Trasodooni üksikannus<br><br>(Ritonaviir, 200 mg BID)                 | Trasodoon:<br>AUC: ↑ 2,4 korda<br><br>Trasodooni ja ritonaviiri koosmanustamise järgselt täheldati kõrvaltoimeid: iiveldus, pearinglus, hüpotensioon ja minestus. | On teadmata, kas Lopinavir/Ritonavir Mylani kombinatsioon põhjustab sarnast trasodooni ekspositsiooni tõusu. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatusega ning kaaluda tuleb trasodooni madalama annuse kasutamist.  |
| <i>Seentevastased ravimid</i>   |   |  |
| Ketokonasool ja Itrakonasool  | Ketokonasool, itrakonasool: seerumi kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt CYP3A inhibeerimisest lopinaviiri/ritonaviiri poolt.                              | Ketokonasooli ja itrakonasooli kõrgete annuste kasutamist (> 200 mg ööpäevas) ei soovitata.  |
| Vorikonasool  | Vorikonasool: kontsentratsioonid võivad langeda.  | Vorikonasooli ja ritonaviiri madala annuse (100 mg BID), mis sisaldub Lopinavir/Ritonavir Mylani tablettides, kooskasutamist tuleb vältida, v.a juhul kui kasu-riski suhe õigustab vorikonasooli kasutamist..  |
| <i>Podagravastased ravimid</i>  |   |  |
| Kolhitsiini üksikannus<br><br>(Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas) | Kolhitsiin:<br>AUC: 3-kordne ↑<br>C <sub>max</sub> : 1,8-kordne ↑<br>Põhjuseks P-gp ja/või CYP3A4 inhibeerimine ritonaviiri poolt.                                | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja kolhitsiini samaaegne manustamine neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele on vastunäidustatud, sest kolhitsiiniga seotud tõsiste ja/või eluohtlike reaktsioonide, nt neuromuskulaarne toksiline toime (sh rabdomüolüüs) võimalus võib suurendada (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Normaalse neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel on soovitatav kolhitsiini annust |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi   | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism  | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|--|---|
|  |  | vähendada või kolhitsiinravi katkestada, kui ravi Lopinavir/Ritonavir Mylaniga on vajalik. Lugege ka kolhitsiini tooteinfot.  |
| <i>Antihistamiinikumid</i>   |  |   |
| Astemisool<br>Terfenadiin  | Seerumi kontsentratsioonid võivad suurened, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.  | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja astemisooli või terfenadiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk nende toimeainetega seotud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).   |
| <i>Infektsioonivastased ained</i>  |  |   |
| Fusidiinhape   | Fusidiinhape:<br>Kontsentratsioonid võivad tõusta, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviiri/ritonaviiri poolt.   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja fusidiinhappe samaaegne manustamine dermatoloogilisel näidustusel on vastunäidustatud, sest esineb suurem risk fusidiinhappetega seotud kõrvaltoimete, eeskätt rabdomüolüüsi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui luu-liigese infektsiooni ravis on samaaegne kasutamine möödapääsmatu, on tungivalt soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine lihaste kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 4.4).         |
| <i>Mükobakterite-vastased ravimid</i>  |  |   |
| Bedakviliin<br>(ühekordne annus)<br><br>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas, korduvad annused) | Bedakviliin:<br>AUC: ↑ 22%<br>C <sub>max</sub> : ↔<br><br>Pikaajalisel manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada tugevamini väljendunud toimet bedakviliini plasmakontsentratsioonile<br><br>CYP3A4 inhibeerimine tõenäoliselt lopinaviiri/ritonaviiri poolt. | Bedakviliiniga seotud kõrvaltoimete riski tõttu tuleb hoiduda bedakviliini ja Lopinavir/Ritonavir Mylani koosmanustamisest. Juhul kui ravist saadav kasu kaalub üles riskid, tohib bedakviliini koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga manustada vaid ettevaatusega. Soovitatav on sagedasem elektrokardiogrammi tegemine ja transaminaaside aktiivsuse jälgimine (vt lõik 4.4 ja bedakviliini ravimi omaduste kokkuvõte). |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi   | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism  | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|--|---|
| <p>Delamaniid (100 mg kaks korda ööpäevas)</p> <p>(Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas)</p> | <p>Delamaniid:<br/>AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (delamaniidi aktiivne metaboliit):<br/>AUC: ↑ 30%</p> <p>Pikaajalisel koosmanustamisel lopinaviiri/ritonaviiriga võib täheldada enam väljendunud toimet DM-6705 ekspositsioonile.</p> | <p>Kui vajalikuks osutub delamaniidi manustamine koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga, siis DM-6705-ga seotud QTc-intervalli pikenemise ohu tõttu on soovitatav väga sage EKG monitooring kogu delamaniidi raviperioodi jooksul (vt lõik 4.4 ja delamaniidi ravimi omaduste kokkuvõte).</p>  |
| Rifabutiin, 150 mg QD  | <p>Rifabutiin (eelravim ja aktiivne 25-O-desatsetüül-metaboliit):<br/>AUC: ↑ 5,7 korda<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 3.5 korda</p>  | <p>Lopinavir/Ritonavir Mylani koosmanustamisel on rifabutiini soovitatav annus 150 mg kolm korda nädalas kindlaksmääratud päevadel (näiteks Esmaspäev-Kolmapäev-Reede). Seoses rifabutiini ekspositsiooni eeldatava tõusuga tuleb suurendada järelvalvet rifabutiiniga seotud kõrvaltoimete, sh neutropeenias ja uveiidi osas. Annuse edasine vähendamine 150 mg-ni kaks korda nädalas kindlaksmääratud päevadel on soovitatav patsientide korral, kes ei talu annust 150 mg kolm korda nädalas. Tuleb arvestada, et annustamine 150 mg kaks korda nädalas ei pruugi tagada rifabutiini optimaalset ekspositsiooni ning see võib põhjustada resistentsuse tekkimise rifamütsiini suhtes ning ravi ebaõnnestumise. Lopinavir/Ritonavir Mylani annuse kohandamine ei ole vajalik.</p> |
| Rifampitsiin   | <p>Lopinaviir: võivad esineda lopinaviiri kontsentratsioonide ulatuslikud langused, tulenevalt rifampitsiini CYP3A indutseerivast toimest.</p>   | <p>Lopinavir/Ritonavir Mylani koosmanustamist rifampitsiiniga ei soovitata, sest lopinaviiri tasemete langus võib omakorda oluliselt vähendada lopinaviiri terapeutilist toimet. Lopinavir/Ritonavir Mylani annuse kohandamine tasemeni 400 mg/400 mg (s.o</p>  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|---|---|
|  |   | Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonaviir 300 mg) kaks korda ööpäevas on võimaldanud kompenseerida rifampitsiini CYP 3A4 indutseerivat toimet. Siiski võib sellist annuse kohandamist seostada ALAT/ASAT tõusuga ning seedetrakti häirete sagenemisega. Seetõttu tuleb seda koosmanustamist vältida, v.a juhul kui seda peetakse tingimata vajalikuks. Kui koosmanustamist peetakse vältimatuks, võib manustada Lopinavir/Ritonavir Mylani annuses 400 mg/400 mg kaks korda ööpäevas koos rifampitsiiniga hoolika ohutuse ja ravimi terapeutilise monitoorimisega. Lopinavir/Ritonavir Mylani annust võib ülestiitrida ainult kui rifampitsiini võtmist on alustatud (vt lõik 4.4). |
| <i>Antipsühhootikumid</i>                                  |   |   |
| Lurasidoon   | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt on oodata lurasidooni kontsentratsiooni suurenemist.                                  | Samaaegne manustamine lurasidooniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |
| Pimosiid   | CYP3A inhibeerimise tõttu lopinaviir/ritonaviiri poolt on oodata pimosiidi kontsentratsiooni suurenemist.                                     | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja pimosiidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski tõsiste hematoloogiliste kõrvalekallete või teiste selle toimeaine tõsiste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.3).   |
| Kvetiapiin   | Lopinaviir/ritonaviiri CYP3A'd inhibeeriva toime tõttu on oodata kvetiapiini kontsentratsioonide suurenemist.                                 | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja kvetiapiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada kvetiapiini toksilist toimet.   |
| <i>Bensodiasepiinid</i>                                    |   |   |
| Midasolaam   | Suukaudselt manustatav midasolaam:<br>AUC: ↑ 13 korda   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ei tohi manustada koos suukaudse midasolaamiga (vt lõik 4.3), samas kui parenteraalse  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi                                  | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|---|---|---|
|   | Parenteraalselt manustatav midasolaam:<br>AUC: ↑ 4 korda<br>Tuleneb lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.                      | midasolaami koosmanustamisel Lopinavir/Ritonavir Mylaniga tuleb rakendada ettevaatust. Kui Lopinavir/Ritonavir Mylani manustatakse koos parenteraalse midasolaamiga, tuleb seda teha intensiivravi üksuses (ICU) või sarnastes tingimustes, mis võimaldavad hoolikat kliinilist monitoorimist ja sobivat meditsiinilist toetust respiratoorse depressiooni ja/või pikenenud sedatsiooni korral. Tuleb kaaluda midasolaami annuse kohandamist, eriti kui manustatakse rohkem kui midasolaami üksikannus. |
| <i>Beeta2-adrenoretseptori antagonist (pikatoimeline)</i>                                   |   |   |
| Salmeterool   | Salmeterool:<br>On oodata kontsentratsiooni suurenemist, mille põhjuseks on CYP3A inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt.                 | Kombinatsiooni toime tagajärjel võib suurened risk salmeterooliga seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekkeks, sh QT-intervalli pikenedamine, palpitatsioonid ja siinustahhükardia. Seetõttu ei ole Lopinavir/Ritonavir Mylani soovitatav manustada koos salmeterooliga (vt lõik 4.4).   |
| <i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>  |   |   |
| Felodipiin, Nifedipiin, ja Nikardipiin  | Felodipiin, nifedipiin, nikardipiin: kontsentratsioonid võivad tõusta, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.        | Kui neid ravimeid manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga, on soovitatav terapeutiliste toimete ja kõrvaltoimete kliiniline monitoorimine.   |
| <i>Kortikosteroidid</i>   |   |   |
| Deksametason  | Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad langeda, tulenevalt deksametasooni CYP3A inhibeerivast toimest.   | Kui seda ravimit manustatakse koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga, on vajalik viirusvastase toime tõhususe kliiniline monitoorimine.  |
| Inhaleeritav, süstitav või intranasaalne flutikasoonpropionaat, budesoniid, triamtsinooloon | Flutikasoonpropionaat, 50 µg intranasaalselt 4 korda ööpäevas: plasmakontsentratsioonid ↑ kortisooli tasemed ↓ 86%                            | Kui flutikasoonpropionaati inhaleeritakse, on oodata tugevamat toimet. Ritonaviiri ja intranasaalselt või inhaleeritavat flutikasoonpropionaati manustatavatel patsientidel on  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism | Kliinilised soovitused<br><b>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta</b>   |
|--|---|---|
|  |   | <p>täheldatud kortikosteroidide süsteemseid toimeid, sh Cushingi sündroomi ja neerupealiste pärssimist; need võivad samuti tekkida teiste kortikosteroididega, mis metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A kaudu, nt budesoniid ja triamtsinoloon. Seetõttu ei ole Lopinavir/Ritonavir Mylani ja nende glükokortikoidide koosmanustamine soovitatav, v.a juhul kui ravist saadav kasu ületab kortikoidide süsteemsete toimete tekkeriski (vt lõik 4.4). Tuleb kaaluda glükokortikoidi annuse vähendamist koos hoolika paiksete ja süsteemsete toimete monitoorimisega või üleminekut glükokortikoidile, mis ei ole CYP3A4 substraat (nt beklometasoon). Veelgi enam, ravi lõpetamisel tuleb glükokortikoidide annuste astmelist vähendamist viia läbi pikema ajavahemiku jooksul.</p> |
| <i>Fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid</i>                |   |   |
| Avanafiil (ritonaviir 600 mg kaks korda ööpäevas)          | Avanafiil:<br>AUC: ↑ 13 korda<br>Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.   | Avanafiili kasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |
| Tadalafiil   | Tadalafiil:<br>AUC: ↑ 2 korda<br>Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.   | <u>Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks:</u><br>Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamine koos sildenafiliga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).   |



| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi  | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta   |
|---|---|--|
| Sildenafil  | Sildenafil:<br>AUC: ↑ 11 korda<br>Tulenevalt lopinaviir/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.  | Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamine koos tadalafiiliga ei ole soovitatav.<br><br><u>Ereksioonihäirete korral:</u><br>Sildenafil või tadalafiili tuleb määrata Lopinavir/Ritonavir Mylani võtvatele patsientidele erilise ettevaatusega, koos ulatuslikuma kõrvaltoimete monitoorimisega, sh hüpotensioon, minestus, muutused nägemises ja pikenenud ereksiooniaeg (vt lõik 4.4).<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamisel ei tohi sildenafili annused ületada 25 mg 48 tunni jooksul ja tadalafiili annused 10 mg iga 72 tunni jooksul. |
| Vardenafiil   | Vardenafiil:<br>AUC: ↑ 49 korda<br>Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.  | Vardenafiili kasutamine koos Lopinavir/Ritonavir Mylaniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).   |
| <i>Tungaltera alkaloidid</i>                                |   |  |
| Dihüdroergotamiin, ergonoviin, ergotamiin, metüülergonoviin | Seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.                                   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja tungaltera alkaloidide samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib põhjustada ägedat tungalteramürgistust, kaasa arvatud vasospasm ja isheemia (vt lõik 4.3).   |
| <i>Seedetrakti motiilsust suurendavad ained</i>             |   |  |
| Tsisapriid  | Seerumi kontsentratsioonid võivad suureneda tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.                                   | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja tsisapriidi samaaegne manustamine on vastunäidustatud, sest see võib suurendada riski selle toimeaine poolt põhjustatud tõsiste südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).   |
| <i>HCV otsese toimega viirusvastased ained</i>              |   |  |
| Elbasviir/grasopreviir (50/200 mg QD)                       | Elbasviir:<br>AUC: ↑ 2,71 korda<br>C <sub>max</sub> : ↑ 1,87 korda<br>C <sub>24</sub> : ↑ 3,58 korda<br><br>Grasopreviir:                     | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja elbasviiri/grasopreviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi   | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism   | Kliinilised soovitused Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|---|--|
|  | <p>AUC: ↑ 11,86 korda<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 6,31 korda<br/>C<sub>24</sub>: ↑ 20,70 korda</p> <p>(erinevate mehhanismide kombinatsioon, kaasa arvatud CYP3A inhibeerimine)</p> <p>Lopinaviir: ↔</p>                                       |  |
| Glekapreviir/<br>pibrentasviir   | Seerumi kontsentratsioon võib suureneeda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt.  | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja glekapreviiri/pibrentasviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav ALAT tõusu suurenenud tekkeriski tõttu seoses glekapreviiri ekspositsiooni tõusuga.   |
| Ombitasviir/paritapreviir/<br>ritonaviir + dasabuviir<br><br>(25/150/100 mg QD +<br>400 mg BID)<br><br>Lopinaviir/ritonaviir<br>400/100 mg BID | <p>Ombitasviir: ↔</p> <p>Paritapreviir:<br/>AUC: ↑ 2,17 korda<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 2,04 korda<br/>C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36 korda</p> <p>(CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine)</p> <p>Dasabuviir: ↔</p> <p>Lopinaviir: ↔</p> | <p>Samaaegne manustamine on vastunäidustatud.</p> <p>Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg manustati QD koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiriga, koos dasabuviiriga või ilma. Mõju otsese toimega viirusvastastele ainetele (<i>direct-acting antiviral agents</i>, DAA) ja lopinaviirile oli sarnane sellega, mida täheldati lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg manustamisel BID (vt lõik 4.3).</p> |
| Ombitasviir/paritapreviir/<br>ritonaviir<br><br>(25/150/100 mg QD)<br><br>Lopinaviir/ritonaviir<br>400/100 mg BID                              | <p>Ombitasviir: ↔</p> <p>Paritapreviir:<br/>AUC: ↑ 6,10 korda<br/>C<sub>max</sub>: ↑ 4,76 korda<br/>C<sub>trough</sub>: ↑ 12,33 korda</p> <p>(CYP3A/väljavoolu transporterite inhibeerimine)</p> <p>Lopinaviir: ↔</p>                     |  |
| Sofosbuviir/velpatasviir/<br>voksilapreviir  | Sofosbuviiri, velpatasviiri ja voksilapreviiri seerumi kontsentratsioonid võivad suureneeda P-glükoproteiini, BCRP ja OATP1B1/3 inhibeerimise tõttu lopinaviiri/ritonaviiri poolt. Ent ainult voksilapreviiri                             | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav.  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism  | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta  |
|--|--|---|
|  | ekspositsiooni tõus on kliiniliselt oluline.   |   |
| <i>Taimsed ravimid</i>                                     |  |   |
| Liht-naistepuna ( <i>Hypericum perforatum</i> )            | Lopinaviir: kontsentratsioonid võivad väheneda, tulenevalt liht-naistepuna CYP3A indutseerivast toimest.   | Taimseid ravimeid, mis sisaldavad liht-naistepuna, ei tohi kombineerida lopinaviiri ja ritonaviiriga. Kui patsient juba võtab liht-naistepuna, tuleb selle võtmise lõpetada ja võimalusel määrata viiruse kontsentratsioonid. Lopinaviiri ja ritonaviiri tasemed võivad liht-naistepuna võtmise lõpetamisel tõusta. Võib olla vajalik Lopinavir/Ritonavir Mylani annuse kohandamine. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädala jooksul pärast liht-naistepunaga ravi lõpetamist (vt lõik 4.3). Seetõttu saab Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist alustada ohutult 2 nädalat pärast liht-naistepuna võtmise lõpetamist. |
| <i>Immunosupressandid</i>                                  |  |   |
| Tsüklosporiin, Siroliimus (rapamütsiin), ja Takroliimus    | Tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus: Kontsentratsioonid võivad tõusta tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.   | Kuni ajani mil nende preparaatide plasmatasemed stabiliseeruvad, on soovitatav sagedasem terapeutiline kontsentratsiooni monitoorimine.   |
| <i>Lipiidide sisaldust langetavad ained</i>                |  |   |
| Lovastatiin ja Simvastatiin                                | Lovastatiin, simvastatiin: märkimisväärselt tõusnud plasmakontsentratsioonid, tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.  | Kuna HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite suuremad kontsentratsioonid võivad tekitada müopaatiat, sh rhabdomüolüüsi, on nende ainete kombineerimine Lopinavir/Ritonavir Mylaniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).  |
| <i>Lipiidisaldust muutvad ained</i>                        |  |   |
| Lomitapiid   | CYP3A4 inhibiitorid suurendavad lomitapiidi ekspositsiooni: tugevad inhibiitorid suurendavad ekspositsiooni ligikaudu 27-kordselt. Kuna lopinaviir/ritonaviir inhibeerivad CYP3A-d, on oodata lomitapiidi kontsentratsiooni suurenemist. | Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegne kasutamine lomitapiidiga on vastunäidustatud (vt lomitapiidi ravimiteave) (vt lõik 4.3).   |
| Atorvastatiin  | Atorvastatiin: AUC: ↑ 5,9 korda  | Lopinavir/Ritonavir Mylani ja atorvastatiini kombinatsiooni ei  |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism  | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta   |
|--|--|--|
|  | C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 korda<br>Tulenevalt lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A inhibeerivast toimest.  | soovitata kasutada. Kui atorvastatiini kasutamist peetakse tingimata vajalikuks, peaks manustama atorvastatiini madalaimat annust ning ohutust hoolikalt monitoorima (vt lõik 4.4).  |
| Rosuvastatiin, 20 mg QD                                    | Rosuvastatiin:<br>AUC: ↑ 2 korda<br>C <sub>max</sub> : ↑ 5 korda<br>Kuigi rosuvastatiin metaboliseerub vähesel määral CYP3A4 kaudu, täheldati selle plasmakontsentratsioonide tõusu. Selle toime mehhanism võib tuleneda transportvalkude inhibeerimisest. | Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamisel koos rosuvastatiiniga tuleb rakendada ettevaatust ning kaaluda väiksemate annuste manustamist (vt lõik 4.4).   |
| Fluvastatiin või Pravastatiin                              | Fluvastatiin, pravastatiin:<br>Ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid.<br>Pravastatiin ei metaboliseeru CYP450 kaudu.<br>Fluvastatiin metaboliseerub osaliselt CYP2C9 kaudu.   | Kui on näidustatud ravi HMG-CoA inhibiitoriga, on soovitatav fluvastatiini või pravastatiini kasutamine.   |
| <i>Opioidid</i>  |  |  |
| Buprenorfiin, 16 mg QD                                     | Buprenorfiin: ↔  | Annuste kohandamine ei ole vajalik.  |
| Metadoon   | Metadoon: ↓  | Soovitatav on metadooni plasmakontsentratsioonide monitoorimine.   |
| <i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>              |  |  |
| Etüüülöstradiol  | Etüüülöstradiol: ↓   | Juhul kui Lopinavir/Ritonavir Mylani manustatakse koos rasestumisvastaste ainetega, mis sisaldavad etüüülöstradioli (ükskõik millises ravimvormis on kontratseptiiv, nt suukaudne või plaaster), peab kasutama täiendavaid kontratseptiivseid meetodeid. |

| Samaaegselt kasutatav ravim terapeutilise kasutusala järgi   | Toime ravimi kontsentratsioonile<br><br>AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> geomeetrilise keskmise muutus (%)<br><br>Koostoime mehhanism  | Kliinilised soovitused<br>Lopinavir/Ritonavir Mylaniga koosmanustamise kohta   |
|--|--|--|
| <i>Suissetamise lõpetamise abivahendid</i>   |  |  |
| Bupropioon   | Bupropioon ja selle aktiivne metaboliit, hüdroksübupropioon: AUC ja C <sub>max</sub> ↓ ~50%<br><br>See toime võib tuleneda bupropiooni metabolismi indutseerimisest.   | Kui Lopinavir/Ritonavir Mylani koosmanustamist bupropiooniga peetakse vältimatuks, tuleb seda teha hoolika bupropiooni efektiivsuse kliinilise monitoorimisega, ilma soovitatavat annust ületamata, vaatamata täheldatavale indutseerimisele.  |
| <i>Kilpnäärme hormoonasendusravi</i>   |  |  |
| Levotüroksiin  | Turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis viitavad ritonaviiri sisaldavate ravimpreparaatide võimalikule koostoimele levotüroksiiniga.   | Patsientidel, kes saavad ravi levotüroksiiniga, tuleb jälgida kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) taset vähemalt esimesel kuul pärast lopinaviir/ritonaviiriga ravi alustamist ja/või lõpetamist.   |
| <i>Vasodilataatorid</i>  |  |  |
| Bosentaan  | Lopinaviir/ritonaviir: CYP3A4 indutseerimise tõttu bosentaani poolt võib väheneda lopinaviir/ritonaviiri kontsentratsioon plasmas.<br><br>Bosentaan:<br>AUC: 5-kordne ↑<br>C <sub>max</sub> : 6-kordne ↑<br>Algne bosentaani C <sub>min</sub> : ligikaudu 48-kordne ↑, mille põhjuseks on CYP3A4 inhibeerimine lopinaviir/ritonaviiri poolt. | Lopinavir/Ritonavir Mylani manustamisel koos bosentaaniga tuleb rakendada ettevaatust.<br><br>Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegsel manustamisel bosentaaniga tuleb jälgida HIV ravi efektiivsust ja patsiente tuleb hoolikalt jälgida bosentaani toksilisuse suhtes, eeskätt koos manustamise esimese nädala jooksul. |
| Riotsiguaat  | Lopinaviiri/ritonaviiri CYP3A-d ja P-gp-d inhibeeriva toime tõttu võib suurendada riotsiguaadi kontsentratsioon seerumis.  | Riotsiguaadi ja Lopinavir/Ritonavir Mylani samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4 ja riotsiguaadi ravimi omaduste kokkuvõte).  |
| <i>Teised ravimid</i>  |  |  |
| Tuginedes teadaolevatele ainevahetusprofiilidele, ei ole kliiniliselt olulised koostoimed oodatavad Lopinavir/Ritonavir Mylani ja dapsooni, trimetoprimi/sulfametoksasooli, asitromütsiini või flukonasooli puhul. |  |  |

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Otsustades kasutada retroviirusvastaseid aineid HIV infektsiooni raviks rasedatel naistel ning sellest tulenevalt HIV vertikaalse ülekandumise riski vähendamiseks vastsündinule, tuleb üldreeglina arvesse võtta loomkatsete andmeid ning kliinilist kogemust rasedatel, et iseloomustada ravi ohutust lootele.

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet raseduse ajal hinnati rohkem kui 3000 naisel, sh rohkem kui 1000-l esimese trimestri jooksul.

Jaanuaris 1989 asutatud retroviirusvastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) alusel läbi viidud turuletulekujärgse vaatluse käigus, milles kasutati enam kui 1000 lopinaviiri/ritonaviiri raseduse esimese trimestri jooksul kasutanud naise andmeid, ei täheldatud sünnidefektide suurenenud tekkeriski. Sünnidefektide esinemissagedus pärast ükskõik millisel trimestril toimunud kokkupuudet lopinaviiriga on võrreldav üldpopulatsioonis täheldatud esinemissagedusega. Tavapärasele etioloogiale viitavat sünnidefektide mustrit ei täheldatud. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Mainitud andmete alusel on väärarengute tekkerisk inimestel ebatõenäoline. Lopinaviiri võib raseduse ajal kasutada, kui see on kliiniliselt vajalik.

### Imetamine

Rottidel teostatud uuringud näitasid, et lopinaviir eritub rinnapiima. Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Üldreeglina on soovitatav, et HIV-infektsiooniga emad mitte mingil juhul oma lapsi ei imetaks, et ennetada HIV ülekandumist.

### Fertiilsus

Loomkatsed ei ole näidanud toimet fertiilsusele. Lopinaviiri/ritonaviiri toime kohta inimeste viljakusele andmed puuduvad.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole teostatud. Patsiente tuleb informeerida, et ravi ajal lopinaviiri/ritonaviiriga on teatatud iivelduse tekkimisest (vt lõik 4.8).

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Lopinaviiri/ritonaviiri ohutust on II-IV faasi kliinilistes uuringutes hinnatud rohkem kui 2600-l patsiendil, kelledest üle 700-l oli kasutatav annus 800/200 mg (6 kapslit või 4 tabletti) üks kord ööpäevas. Lisaks nukleosiid-pöörtranskriptiini inhibiitoritele (NRTId) kasutati mõnedes uuringutes lopinaviiri/ritonaviiri koos efavirensi või nevirapiiniga.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed kliinilistes uuringutes olid kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia. Kõhulahtisuse risk võib olla suurem, kui lopinaviiri/ritonaviiri manustatakse üks kord ööpäevas. Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine võivad ilmneda ravi alguses, hüpertriglütserideemia ja hüperkolesteroleemia aga ravi lõpus. Raviga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas enneaegselt ravi 7% II-IV faasi uuringutes osalenud patsientidest.

On oluline märkida, et lopinaviiri/ritonaviiriga ravitud patsientidel on esinenud pankreatiiti, sealhulgas ka neil, kel kujunes hüpertriglütserideemia. Lisaks sellele esines harvadel juhtudel lopinaviiri/ritonaviiri ravi käigus PR-intervalli pikenemist (vt lõik 4.4).

## Kõrvaltoimete tabel

*Kliiniliste uuringute käigus ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal teatatud kõrvaltoimed täiskasvanutel ja lastel:*

Järgevatatest juhtudest on teavitatud kui kõrvaltoimetest. Sagedus hõlmab kõiki esinenud mõõduka kuni raske raskusastmega kõrvaltoimeid, hoolimata individuaalsetest põhjuse hinnangutest. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) ja harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ).

### **Täiskasvanud patsientidel kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt avaldunud kõrvaltoimed**

| <b>Organsüsteemi klass</b>       | <b>Sagedus</b> | <b>Kõrvaltoime</b>   |
|----------------------------------|----------------|--|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Väga sage      | Ülemiste hingamisteede infektsioon   |
|                                  | Sage           | Alumiste hingamisteede infektsioon, naha infektsioonid, sh tselluliit, follikuliit ja furunkul   |
| Vere ja lümfisüsteemi häired     | Sage           | Aneemia, leukopeenia, neutropeenia, lümfadenopaatia  |
| Immuunsüsteemi häired            | Sage           | Ülitundlikkus sh urtikaaria ja angioödeem  |
|                                  | Aeg-ajalt      | Põletikuline immuunrekonstitutsiooni sündroom  |
| Endokriinsüsteemi häired         | Aeg-ajalt      | Hüpogonadism   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired   | Sage           | Vere glükoositaseme häired, sh suhkurtõbi, hüpertriglütserideemia, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, söögiisu vähenemine                                       |
|                                  | Aeg-ajalt      | Kehakaalu tõus, söögiisu suurenemine   |
| Psühhiaatrilised häired          | Sage           | Ärevus   |
|                                  | Aeg-ajalt      | Ebatavalised unenäod, libiido langus   |
| Närvisüsteemi häired             | Sage           | Peavalu (sh migreen), neuropaatia (sh perifeerne neuropaatia), peeringlus, unetus  |
|                                  | Aeg-ajalt      | Rabandus, konvulsioon, düsgeusia, ageusia, treemor   |
| Silma kahjustused                | Aeg-ajalt      | Nägemishäire   |
| Kõrva ja labürindi kahjustused   | Aeg-ajalt      | Tinnitus, peapööritus  |
| Südame häired                    | Aeg-ajalt      | Ateroskleroos nagu müokardi infarkt, atrioventrikulaarne blokaad, trikuspidaalklapi puudulikkus  |
| Vaskulaarsed häired              | Sage           | Hüpertensioon  |
|                                  | Aeg-ajalt      | Süvaveenitromboos  |
| Seedetrakti häired               | Väga sage      | Kõhulahtisus, iiveldus   |
|                                  | Sage           | Pankreatiit, oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus, gastroenteriit ja koliit, kõhuvalu (ülemine ja alumine), kõhupuhitus, düspepsia, hemorroidid, flatulents |
|                                  | Aeg-ajalt      | Mao-soole veritsus sh mao-soole haavandid, duodeniit, gastriit ja rektaalne veritsus, stomatiit ja suuhaavandid, väljaheite muutused, kõhukinnisus, suu kuivus       |
| Maksa ja sapiteede häired        | Sage           | Hepatiit, sh ASAT, ALAT ja GGT aktiivsuse tõus   |
|                                  | Aeg-ajalt      | Kollatõbi, maksasteatoos, hepatomegalia, kolangiit, hüperbilirubineemia  |

| <b>Organsüsteemi klass</b>                    | <b>Sagedus</b> | <b>Kõrvaltoime</b>  |
|---|----------------|---|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused               | Sage           | Näo kõhnumine, lööve, sh makulopapulaarne lööve, dermatiit/lööve, sh ekseem ja seborroiline dermatiit, öine liighigistus, pruuritus |
|   | Aeg-ajalt      | Alopeetsia, kapillariit, vaskuliit  |
|   | Harv           | Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem   |
| Lihaskoe ja sidekoe kahjustused               | Sage           | Müalgia, lihaskoe valu, sh liigesevalu ja seljavalu, lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid  |
|   | Aeg-ajalt      | Rabdomüolüüs, osteonekroos  |
| Neerude ja kuseteede häired                   | Aeg-ajalt      | Vähenenud kreatiniini kliirens, nefriit, hematuria  |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Sage           | Ereksioonihäire, menstruaaltsüklihäire, amenorröa, menorraagia  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Sage           | Väsimus, sh astenia   |

<sup>1</sup> Vt lõik 4.4: lipiidide taseme tõus ja pankreatiit.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ritonaviiri ja inhaleeritavat või intranasaalselt manustatavat flutikasoonpropionaati saavatel patsientidel on täheldatud Cushingi sündroomi; see peaks ilmema ka teiste P450 3A kaudu metaboliseeruvate kortikosteroidide, nt budesoniidi kasutamisel ( vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Seoses proteaasi inhibiitoritega, eriti kombinatsioonis nukleosiid-pöörtranskriptaasi inhibiitoritega, on teatatud kreatiinfosfokinaasi (KFK) taseme tõusust, müalgiast, müosiidist ja harva rabdomüolüüsist.

#### *Metaboolsed näitajad*

Retroviirusvastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib retroviirusvastase kombinatsioonravi alguses tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatiliste või residuaalsete oportunistlike infektsioonide suhtes. Samuti on teatatud autoimmuunhäiretest (nt Graves'i tõbi ja autoimmuunhepatiit). Samas on teatatud aeg haiguse puhkemiseni varieeruv ning haigus võib ilmuda palju kuid pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kaugelearenenud HIV-haigus või kes on pikka aega saanud retroviirusvastast kombinatsioonravi. Selle kõrvaltoime esinemise sagedus on teadmata (vt. lõik 4.4).

#### Lapsed

2-aastaste ja vanemate lastel puhul on ohutusprofiil olemuselt sarnane täiskasvanute puhul kehtivaga (vt Tabel lõigus b).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.



## 4.9 Üleannustamine

Praeguseks on andmeid lopinaviiri/ritonaviiri üleannustamise kohta inimestel vähe.

Koertel täheldatud kliinilised nähud olid: suurenenud süljeeritus, oksendamine ja kõhulahtisus/väljaheite muutused. Hiirtel, rottidel ja koertel täheldatud toksilisussümptomiteks olid aktiivsuse langus, ataksia, kõhnumine, dehüdratatsioon ja treemor.

Spetsiifiline antidoot puudub. Lopinaviiri/ritonaviiri üleannustamise ravi seisneb üldistes toetavates meetmetes, sealhulgas tuleb jälgida elulisi funktsioone ning patsiendi kliinilist seisundit. Vajadusel võib imendumata toimeaine elimineerimiseks kutsuda esile oksendamist või teostada maoloputust. Samuti võib manustada aktiveeritud sütt. Kuna lopinaviir/ritonaviir seondub suures ulatuses proteiinidega, on tema oluline eritumine dialüüsil vähetõenäoline.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC kood: J05AR10.

#### Toimemehhanism

Lopinaviiri/ritonaviiri viirusvastase toime tagab lopinaviir. Lopinaviir on HIV-1 ja HIV-2 proteaaside inhibiitor. HIV proteaaside inhibeerimise tulemusel takistatakse polüproteiini *gag-pol* lahtilõikamist, mistõttu tekib ebaküps, mitte-infektsioosne viirus.

#### Toimed elektrokardiogrammile

QTcF intervalli hinnati randomiseeritud, platseebo- ja aktiivse kontrolliga (moksifloksatsiin 400 mg üks kord ööpäevas) risturingus 39-1 tervel täiskasvanul kolmandal uuringupäeval kaheteistkümne tunni jooksul teostatud kümne mõõtmise käigus. Maksimaalsed keskmised (95%-lise ülemise usalduspiiriga) QTcF erinevused olid platseeboga võrreldes 3,6 (6,3) lopinaviir/ritonaviiril 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 13,1 (15,8) terapeutilist annust ületava 800/200 mg kaks korda ööpäevas puhul. Kõrge annuse lopinaviir/ritonaviiri (800/200 mg kaks korda ööpäevas) esilekutsutud QRS intervalli pikenemine 6 millisekundilt 9,5 millisekundile põhjustab QT pikenemist. Need kaks režiimi põhjustasid kolmandal uuringupäeval 1,5 ja 3 korda kõrgemat ravimi ekspositsiooni, kui on täheldatud soovitatud raviskeemi, lopinaviir/ritonaviir üks või kaks korda ööpäevas, järginutel tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Mitte ühelgi uuringus osalenul ei esinenud, võrreldes algtasemega, QTcF intervalli  $\geq 60$  ms pikenemist, mis oleks ületanud potentsiaalset kliiniliselt olulist 500 ms piiri.

Samas uuringus lopinaviir/ritonaviiri saanud patsientidel ilmnes kolmandal uuringupäeval PR intervalli mõõdukas pikenemine. Keskmine PR muutus algtasemega võrreldes oli 11,6...24,4 ms 12 tunni jooksul pärast manustamist. Maksimaalne PR intervall oli 286 ms, ning ei täheldatud teise või kolmanda astme atrioventrikulaarse blokaadi esinemist (vt lõik 4.4).

#### Viirusvastane aktiivsus *in vitro*

Lopinaviiri *in vitro* viirusvastast toimet laboratoorsete HIV tüvede suhtes uuriti ägedalt infitseeritud lümfoblastilise rea rakkudel ning kliiniliste HIV tüvede suhtes perifeerses verest pärit lümfotsüütidel. Lopinaviiri keskmine IC<sub>50</sub> viie erineva laboratoorse HIV-1 tüve vastu oli inimese seerumi puudumisel 19 nM. MT4 rakkudes paikneva HIV-1<sub>IIIb</sub> tüve vastu oli lopinaviiri keskmine IC<sub>50</sub> inimese seerumi puudumisel 17 nM ning 50% inimese seerumi juuresolekul 102 nM. Erinevate HIV-1 kliiniliste isolaatide suhtes oli lopinaviiri keskmine IC<sub>50</sub> inimese seerumi puudumisel 6,5 nM.

## Resistentsus

### *In vitro resistentsuse valik*

*In vitro* on välja selekteeritud HIV-1 isolaate, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes on vähenenud. HIV-1 on *in vitro* kultiveeritud koos lopinaviiriga ning lopinaviiri ja ritonaviiri kombinatsiooniga sellistes kontsentratsioonides, mis jälgendavad lopinaviiri/ritonaviiri ravi ajal esinevat plasmakontsentratsioonisuhete vahemikku. Kultuuridest isoleeritud viiruste geno- ja fenotüüpide analüüsil leiti, et ritonaviiri selliste kontsentratsioonisuhete juures ei mõjuta lopinaviir-resistentsete viirustüvede selekteerumist mõõdetaval määral. Kokkuvõtteks näitas *in vitro* fenotüüpide iseloomustamine ristuva resistentsuse esinemist lopinaviiri ja teiste proteaasi inhibiitorite vahel. Seega korreleerub viiruse tundlikkuse vähenemine lopinaviiri suhtes täielikult tundlikkuse vähenemisega ritonaviiri ja indinaviiri suhtes; täielikku korrelatsiooni ei esine aga lopinaviiri ning amprenaviiri, sakvinaaviiri ja nelfinaviiri tundlikkuse vähenemise osas.

### *Resistentsuse analüüs patsientidel, kes ei ole varem retroviirusvastast (ARV) ravi saanud*

Kliiniliste uuringute käigus, kus analüüsiti piiratud hulka isolaate, ei tuvastatud retroviirusvastast ravi mittedaanud patsientidel resistentsuse valikut lopinaviiri suhtes ilma olulise resistentsuseta proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel. Vaata pikemalt kliiniliste uuringute detailset kirjeldust.

### *Resistentsuse analüüs proteaasi inhibiitoriga (PI) ravitud patsientidel*

Lopinaviir-resistentsuse valimit patsientide hulgas, kellel eelnev ravi proteaasi inhibiitoriga ei olnud tulemust andnud, iseloomustati, analüüsides pikaajalisi isolaate 19-lt proteaasi inhibiitoritega ravitud patsiendilt kahest II faasi uuringust ja ühest III faasi uuringust, kellel oli kas puudulik viroloogiline supressioon või kellel esines viirusinfektsiooni taasteke pärast esialgset reageerimist lopinaviiri/ritonaviiri ravile ning kellel täheldati täiendavat *in vitro* resistentsust, kui testide väärtusi võrreldi enne ravi ja pärast infektsiooni taasteket (viimast defineeriti kui uue mutatsiooni ilmumist või kahekordset muutust fenotüübi tundlikkuses lopinaviiri suhtes). Täiendav resistentsus tekkis kõige sagedamini patsientidel, kellelt enne ravi isoleeritud viirustel esines mitmeid proteaasi inhibiitoritega seotud mutatsioone, kuid tundlikkus lopinaviiri suhtes oli enne ravi vähenenud < 40 korda. Kõige sagedamini ilmnemised mutatsioonid V82A, I54V ja M46I. Täheldati ka mutatsioone L33F, I50V ja V32I koos mutatsiooniga I47V/A. 19-ne isolaadi IC<sub>50</sub> oli võrreldes enne ravi täheldatuga suurenenud 4,3 korda (6,2-kordsest 43-kordseks, võrreldes metsikut tüüpi viirusega).

Genotüübilised isärasused korreleeruvad teiste proteaasi inhibiitorite abil välja selekteeritud viiruste fenotüübis ilmneva tundlikkuse nõrgenemisena lopinaviiri suhtes. Uuriti lopinaviiri viirusvastast toimet *in vitro* 112 kliinilisel isolaadil, mis olid võetud patsientidelt, kelle puhul ravi ühe või mitme proteaasi inhibiitoriga oli ebaõnnestunud. Sellest paneelist olid HIV-proteaasis toimunud mutatsioonidest seotud *in vitro* tundlikkuse langusega lopinaviiri suhtes järgmised mutatsioonid: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviiri keskmine EC<sub>50</sub> erinevate tüvede vastu, millel esines 0...3, 4...5, 6...7 ja 8...10 mutatsiooni ülalmainitud aminohappelistes positsioonides, oli vastavalt 0,8; 2,7; 13,5; ja 44 korda kõrgem kui EC<sub>50</sub> HIV algviirustüvede vastu. Kõigil 16 viirusel, millel esines enam kui 20-kordne tundlikkuse muutus, olid toimunud mutatsioonid positsioonides 10, 54, 63 pluss 82 ja/või 84. Lisaks sellele kandsid nad keskmiselt 3 mutatsiooni aminohapete positsioonides 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Lisaks ülalkirjeldatud mutatsioonidele on pärast infektsiooni taasteket lopinaviiri/ritonaviiri ravi saavatelt patsientidelt (keda eelnevalt raviti proteaasi inhibiitoritega) isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, täheldatud ka mutatsioone V32I ja I47A ja lopinaviiri/ritonaviiri ravi saavatelt patsientidelt isoleeritud viirustel, mille tundlikkus lopinaviiri suhtes oli langenud, mutatsioone I47A ja L76V.

Järeldused teatud kindlate mutatsioonide või mutatsioonimustrite tähtsuse kohta võivad täiendavate andmete saamisel muutuda ning resistentsustestide tulemuste analüüsimisel on soovitatav alati tutvuda kehtivate resistentsuse tõlgendamise süsteemidega.

*Lopinaviiri/ritonaviiri viirusvastane aktiivsus patsientidel, kellel ravi proteaasi inhibiitoritega ebaõnnestus*

*In vitro* viiruse algse geno- ja fenotüübi alusel hinnati lopinaviir-tundlikkuse vähenemise kliinilise tähenduse välja selgitamiseks 56 patsiendil, kellel varem oli ravi mitme proteaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud, viroloogilist reageerimist lopinaviiri/ritonaviiri ravile. Lopinaviiri EC<sub>50</sub> väärtus 56 erineva algse viirustüve suhtes varieerus ulatuslikult võrreldes EC<sub>50</sub> väärtusega metsikut tüüpi HIV suhtes – nende omavaheline suhe kõikus vahemikus 0,6...96-korda. 48-nädalase kombineeritud lopinaviiri/ritonaviiri, efavirens- ja nukleosiidse pöördtranskriptaasravi järel täheldati HIV RNA koopiaid ≤ 400 koopia/ml patsientidel järgmiselt: 93% (25/27) patsientidest lopinaviir-tundlikkuse vähenemine algväärtusest < 10 korra, 73% (11/15) 10...40 korda, ja 25% (2/8) > 40 korra. Lisaks sellele täheldati viroloogilist reageerimist 91% (21/23) patsientidel, kelle vähenenud *in vitro* lopinaviir-tundlikkusega viirustüve proteaasis oli 0...5 ülalkirjeldatud mutatsiooni, 71% (15/21), kel oli 6...7 mutatsiooni ning 33% (2/6) 8...10 mutatsiooniga tüve puhul. Kuna need patsiendid ei olnud varem saanud ravi lopinaviiri/ritonaviiri ega efavirensiga, võib osa viirusvastasest toimest omistada efavirensile, eriti nende patsientide puhul, kellel oli tegemist lopinaviiri suhtes tugevalt resistentsete viirustüvedega. Uuringus ei olnud kontrollrühma, kus oleks kombinatsioonist puudunud lopinaviir/ritonaviir.

### Ristuv resistentsus

Teiste proteaasi inhibiitorite toime eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsientidelt isoleeritud viirustesse, millel tekkis täiendav resistentsus lopinaviiri suhtes pärast lopinaviiri/ritonaviiri ravi: Ristuva resistentsuse olemasolu teiste proteaasi inhibiitorite suhtes analüüsiti 18-lt eelnevalt proteaasi inhibiitoreid saanud patsiendilt (kellel viirusinfektsioon tekkis uuesti) isoleeritud viirusel, mille resistentsuse areng ilmnes kolmes lopinaviiri/ritonaviiri II faasi uuringus ja ühes lopinaviiri/ritonaviiri III faasi uuringus. Nende 18-ne isolaadi puhul oli lopinaviiri keskmine IC<sub>50</sub> vastavalt 6,9-kordne (enne ravi) ja 63-kordne (taastekkinud infektsioonide puhul), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Üldiselt uuesti tekkinud infektsioonide korral isoleeritud viirused kas säilitasid oma esialgse ristuva resistentsuse või arenes neil märkimisväärne ristuv resistentsus indinaviiri, sakvinaviiri ja atasanaviiri suhtes. Täheldati ka amprenaviiri toime tagasihoidlikku nõrgenemist – keskmine IC<sub>50</sub> suurenes vastavalt 3,7 (enne ravi) kuni 8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel). Enne ravi isoleeritud viirused säilitasid oma tundlikkuse tipranaviiri suhtes – keskmine IC<sub>50</sub> suurenes vastavalt 1,9 korda (enne ravi isoleeritud viirustel) ja 1,8 korda (taastekkinud infektsioonide puhul isoleeritud viirustel), võrreldes metsikut tüüpi viirusega. Täiendava info saamiseks tipranaviiri kasutamise kohta lopinaviir-resistentsete HIV-1 infektsioonide ravis, sealhulgas eeldatavalt tundlike viiruste genotüüpide kohta, vt Aptivus' e ravimi omaduste kokkuvõtet.

### Kliinilised tulemused

Lopinaviiri/ritonaviiri toimet (kombinatsioonis teiste retroviirusvastaste preparaatidega) bioloogilistele markeritele (HIV RNA tasemele plasmas ja CD4+ T-rakkude arvule) on uuritud 48 kuni 360-nädalase kestusega kontrollitud kliinilistes lopinaviiri/ritonaviiri uuringutes.

#### *Kasutamine täiskasvanutel*

Patsiendid, kes pole retroviirusvastast ravi varem saanud

Uuring M98-863 oli randomiseeritud, topelt-pime uuring 653-l varasemat retroviirusvastast ravi mitte-saanud patsiendil, milles uuritavaks ravimiks oli lopinaviir/ritonaviir (400/100 mg kaks korda ööpäevas) ja võrdlusravimiks nelfinaviir (750 mg kolm korda ööpäevas) koos stavudiini ja lamivudiiniga. Keskmine CD4+ T-rakkude algtaase oli 259 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemikus 2...949 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine HIV-1 RNA algtaase plasmas oli 4,9 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemikus 2,6...6,8 log<sub>10</sub> koopiat/ml).

Tabel 1

| 48. nädala tulemused: uuring M98-863  |                                 |                       |
|---|---------------------------------|-----------------------|
|   | Lopinaviir/ritonaviir (N = 326) | Nelfinaviir (N = 327) |
| HIV RNA < 400 koopiat/ml*   | 75%                             | 63%                   |
| HIV RNA < 50 koopiat/ml*†   | 67%                             | 52%                   |
| Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> ) | 207                             | 195                   |

\* ravikavatsuse alusel teostatud (ITT) analüüsid, kus puuduvate andmetega patsiente käsitletakse virooloogiliste ebaõnnestumistena

† p < 0,001

113 nelfinaviiriga ja 74 lopinaviir/ritonaviir-kombinatsiooniga ravitud patsiendi puhul oli HIV RNA tase üle 400 koopiat/ml ravi vältel 48. nädalast 96. nädalani. Resistentsuse uuringuteks õnnestus neist viirus isoleerida ja amplifitseerida 96-l nelfinaviiri saanud patsiendil ja 51-l lopinaviiri/ritonaviiri saanud patsiendil. Resistentsust nelfinaviiri suhtes, mida määratleti proteaaside D30N või L90M mutatsioonide olemasolu järgi, täheldati 41/96 (43%) patsientidest. Resistentsust lopinaviiri suhtes, mida määratleti kõigi proteaaside primaarsete või aktiivtsentri mutatsioonide olemasolu järgi (vt eespool), täheldati 0/51 (0%) patsientidest. Resistentsuse puudumist lopinaviiri suhtes kinnitasid ka fenotüübi analüüsid.

Uuring M05-730 oli randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline uuring varem retroviirusvastast ravi mittesaanud 664 patsiendi hulgas, milles võrreldi raviskeeme lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas koos tenofoviir DF-i ja emtritsitabiiniga ning lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas koos tenofoviir DF-i ja emtritsitabiiniga. Teadaoleva farmakokineetilise koostoime tõttu lopinaviiri/ritonaviiri ja tenofoviiri vahel (vt lõik 4.5) ei pruugi selle uuringu tulemused olla üldistatavad, kui lopinaviiri/ritonaviiri kasutatakse teistsuguse põhiskeemi järgi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 333) või lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 331). Igas rühmas toimus omakorda jaotamine suhtes 1 : 1 (tablett või pehmekapsel). Patsientidele manustati tabletti või pehmet kapslit 8 nädalat, pärast mida manustati ülejäänud uuringu jooksul kõikidele patsientidele tabletti üks või kaks korda ööpäevas. Patsientidele manustati emtritsitabiini 200 mg üks kord ööpäevas ja tenofoviir DF-i 300 mg üks kord ööpäevas (vastab 245 mg tenofoviirdisoproksiilile). Üks kord ööpäevas annustamise korral demonstreeriti protokollil järgi määratletud mittehalevust võrreldes annustamisega kaks korda ööpäevas, kui vastavate isikute (üks kord ööpäevas miinus kaks korda ööpäevas) proportsiooni erinevuse 95% usaldusintervalli alumine piir ei ületanud 48. nädalal –12%. Liitunute keskmine vanus oli 39 aastat (vahemik: 19 kuni 71); 75% olid heledanahalised ja 78% mehed. Keskmine algne CD4 + T-rakkude arv oli 216 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 20 kuni 775 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine algne vereplasma HIV-1 RNA oli 5,0 log<sub>10</sub> tükki/ml (vahemik: 1,7 kuni 7,0 log<sub>10</sub> tükki/ml).

Tabel 2

| Uuritavate virooloogiline ravivastus 48. ja 96. nädalal |                    |                     |                      |                    |                     |                       |
|---|--------------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-----------------------|
|   | 48. nädal          |                     |                      | 96. nädal          |                     |                       |
|   | Üks kord ööpäevas  | Kaks korda ööpäevas | Erinevus (95% CI)    | Üks kord ööpäevas  | Kaks korda ööpäevas | Erinevus (95% CI)     |
| NC = ebaõnnestumine                                     | 257/333<br>(77,2%) | 251/331<br>(75,8%)  | 1,3%<br>(–5,1, 7,8)  | 216/333<br>(64,9%) | 229/331<br>(69,2%)  | –4,3%<br>(–11,5, 2,8) |
| Vaadeldud andmed  | 257/295<br>(87,1%) | 250/280<br>(89,3%)  | –2,2%<br>(–7,4, 3,1) | 216/247<br>(87,4%) | 229/248<br>(92,3%)  | –4,9%<br>(–10,2, 0,4) |

|   |     |     |  |     |     |  |
|---|-----|-----|--|-----|-----|--|
| Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> ) | 186 | 198 |  | 238 | 254 |  |
|---|-----|-----|--|-----|-----|--|

96 nädala jooksul olid saadaval genotüübilise resistentsusanalüüsi tulemused mittetaieliku virooloogilise paranemisega 25 patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas, ja 26 patsiendilt, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanute hulgas ei esinenud ühelgi patsiendil resistentsust lopinaviiri suhtes ja ravimit kaks korda ööpäevas saanute hulgas esines ühel patsiendil, kel esines märgatav resistentsus proteaasi inhibiitori suhtes algtasemel, täiendavalt resistentsus lopinaviiri suhtes.

Püsivat virooloogilist ravivastust lopinaviiri/ritonaviiri suhtes (kombineeritult nukleosiidsete/nukleotiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega) on täheldatud ka väikeselulatuslikus II faasi uuringus (M97-720) 360-nädalase ravi kestel. Uuringus raviti algselt lopinaviiri/ritonaviiriga sadat patsienti (sh 51 patsienti, kes said 400/100 mg kaks korda ööpäevas ja 49 patsienti, kes said 200/100 mg kaks korda ööpäevas või 400/200 mg kaks korda ööpäevas). Kõik patsiendid viidi üle avatud uuringule lopinaviiri/ritonaviiri annusega 400/100 mg kaks korda ööpäevas 48. ja 72. nädala vahel. Kolmkümmend üheksa patsienti (39%) katkestasid uuringu, sh 16 (16%) katkestasid kõrvaltoimete tõttu, millest üks oli seotud surmaga. Uuringu lõpetas kuuskümmend üks patsienti (35 patsienti said soovitud annust 400/100 mg kaks korda ööpäevas kogu uuringu jooksul).

Tabel 3

| <b>360. nädala tulemused: uuring M97-720</b>                                |  |
|---|--|
|   | <b>Lopinaviir/ritonaviir (N = 100)</b> |
| HIV RNA < 400 koopiat/ml  | 61%                                    |
| HIV RNA < 50 koopiat /ml  | 59%                                    |
| Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> ) | 501                                    |

360 nädala jooksul ravi saanud 19-l patsiendil 28-st, kelle HIV RNA tase oli suurem kui 400 koopiat/ml, edukalt läbi viidud genotüübi analüüs ei leidnud primaarseid ega aktiivtsentri punktmutatsioone (aminohapped positsioonides 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90) ega ka proteaasi inhibiitori fenotüüpilist resistentsust.

*Patsiendid, kes on varem retroviirusvastast ravi saanud*

M06-802 oli randomiseeritud avatud uuring, milles 599 tuvastatava viiruskoormusega isikul võrreldi käsiloleva viirusvastase ravi jooksul lopinaviir/ritonaviir tablettide ohutust, talutavust ja viirusvastast toimet annustatuna üks kord ööpäevas ja kaks korda ööpäevas. Patsiendid ei olnud varem saanud lopinaviiri/ritonaviiri ravi. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama lopinaviir/ritonaviir 800/200 mg üks kord ööpäevas (n = 300) või lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas (n = 299). Patsientidele manustati vähemalt kahte uurija valitud nukleosiidset/nukleotiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Hõlmatud populatsiooni kuulus mõõduka proteaasi inhibiitori (PI) ravi kogemusega isikuid, kusjuures rohkem kui pooled patsientidest ei olnud varem kunagi PI-ravi saanud ja ligikaudu 80% patsientidest esines viirustüvel vähem kui 3 PI mutatsiooni. Liitunud patsientide keskmine vanus oli 41 aastat (vahemik: 21 kuni 73); 51% olid heledanahalised ja 66% olid mehed. Keskmine algne CD4 + T-rakkude arv oli 254 rakku/mm<sup>3</sup> (vahemik: 4 kuni 952 rakku/mm<sup>3</sup>) ja keskmine algne vereplasma HIV-1 RNA oli 4,3 log<sub>10</sub> koopiat/ml (vahemik: 1,7 kuni 6,6 log<sub>10</sub> koopiat/ml). Umbes 85%-l patsientidest oli viiruskoormus < 100 000 koopiat/ml.

Tabel 4

| <b>Uuritavate viroloogiline ravivastus 48. nädalal, uuringus 802</b>           |                              |                                |                              |
|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
|  | <b>Üks kord<br/>ööpäevas</b> | <b>Kaks korda<br/>ööpäevas</b> | <b>Erinevus<br/>(95% CI)</b> |
| NC = Ebaõnnestumine  | 171/300<br>(57%)             | 161/299<br>(53,8%)             | 3,2%<br>(-4,8%, 11,1%)       |
| Vaadeldud andmed   | 171/225<br>(76,0%)           | 161/223<br>(72,2%)             | 3,8%<br>(-4,3%, 11,9%)       |
| Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus<br>algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> ) | 135                          | 122                            |                              |

48 nädala jooksul olid genotüübilise resistentsusanalüüsi tulemused saadaval mittetäieliku viroloogilise paranemisega 75 patsiendilt, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas, ja 75 patsiendilt, kellele manustati ravimit kaks korda ööpäevas. Üks kord ööpäevas ravimit saanud hulgas esines proteaasi inhibiitori primaarseid mutatsioone (koodonid 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) 6 patsiendil 75-st (8%), kaks korda ööpäevas ravimit saanud hulgas 12 patsiendil 77-st (16%).

#### *Kasutamine lastel*

Uuring M98-940 oli avatud uuring, milles kasutati lopinaviiri/ritonaviiri suukaudset lahust 100 lapsel, kellest 44% ei olnud varem saanud ravi retroviirusvastaste ravimitega ja kellest 56% oli sellist ravi saanud. Ükski patsiendist ei olnud varem saanud ravi mitte-nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoritega. Patsiendid randomiseeriti kas 230 mg lopinaviir/57,5 mg ritonaviir/m<sup>2</sup>-rühma või 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m<sup>2</sup>-rühma. Varasemat ravi mittesaanud patsientidele manustati ka nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitorit. Varasemat viirusvastast ravi saanud patsientidele manustati nevirapiini koos kuni kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitoriga. Nende kahe raviskeemi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetilisi omadusi hinnati 3-nädalase ravi järel kõigil patsientidel. Seejärel jätkati kõigil patsientidel ravi skeemi 300 mg lopinaviir/75 mg ritonaviir/m<sup>2</sup> alusel. Patsientide keskmine vanus oli 5 aastat (vahemik 6 kuud kuni 12 aastat). 14 patsienti olid nooremad kui 2 aastat ja 6 patsienti nooremad kui 1 aasta. Keskmine CD4+ T-rakkude algtase oli 838 rakku/mm<sup>3</sup> ja keskmine HIV-1 RNA algtase 4,7 log<sub>10</sub> koopiat/ml.

Tabel 5

| <b>48. nädala tulemused: uuring M98-940</b>                                    |   |  |
|--|---|--|
|  | <b>ARV-ravi mittesaanud<br/>patsiendid (N = 44)</b> | <b>ARV-ravi saanud<br/>patsiendid (N = 56)</b> |
| HIV RNA < 400 koopiat/ml   | 84%   | 75%  |
| Keskmine CD4+ T-rakkude arvu tõus<br>algtaseme suhtes (rakku/mm <sup>3</sup> ) | 404   | 284  |

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivne mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring, milles hinnati kombineeritud retroviirusvastase ravi osana kehakaalu järgi arvestatud lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablettide kahekordse ja ühekordse ööpäevase annustamise farmakokineetilist profiili, efektiivsust ja ohutust viroloogiliselt supresseeritud HIV-1 infektsiooniga lastel (n = 173). Lapsed olid sobivad, kui nad olid nooremad kui 18 aastat, nende kehakaal oli ≥ 15 kg, nad said kombineeritud retroviirusvastast ravi, mis sisaldas lopinaviiri/ritonaviiri, HIV-1 ribonukleiinohappe (RNA) näit oli < 50 tükki/ml vähemalt 24 nädala jooksul ning nad olid võimelised neelama tablette. Kaks korda ööpäevas annustamise efektiivsus ja ohutus (n = 87) lastel, kellele anti lopinaviiri/ritonaviiri 100/25 mg tablette, oli 48. nädalal kooskõlas eelnevate täiskasvanute ja laste uuringute efektiivsuse- ja ohutusandmetega, kus lopinaviiri/ritonaviiri kasutati kaks korda ööpäevas. Patsientide protsent, kellel esines 48 järelkontrolli nädala jooksul kinnitatud viiruse hulga suurenemine ≥ 50 koopiat/ml, oli lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas saanud lastel suurem (12%) kui patsientidel, kes said kaks korda ööpäevas (8%, p = 0,19), peamiselt madalama ravijärgimuse tõttu üks kord ööpäevas saanud rühmas. Efektiivsusandmeid, mis soosivad kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi, toetab

farmakokineetiliste parameetrite erinevus, mis oluliselt soosib kaks korda ööpäevas annustamisrežiimi (vt lõik 5.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Lopinaviiri ja ritonaviiri farmakokineetikat nende koosmanustamisel on uuritud tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja HIV-infektsiooniga patsientidel. Olulisi erinevusi nende kahe rühma vahel leitud ei ole. Lopinaviir metaboliseerub olulisel määral CYP3A kaudu. Ritonaviir inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab sel viisil lopinaviiri kontsentratsiooni vereplasmas. Vaadates ristuv-uuringuid, milles lopinaviiri/ritonaviiri manustatakse HIV-infektsiooniga patsientidele annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas, kujunes püsikontsentratsiooni tingimustes lopinaviiri plasmakontsentratsiooni väärtus 15...20 korda kõrgemaks kui ritonaviiri sama näitaja. Ritonaviiri tase vereplasmas oli vähem kui 7% sellest, mis kujunes ritonaviiri annustamisel 600 mg kaks korda ööpäevas. Lopinaviiri viirusvastane  $EC_{50}$  on *in vitro* umbes 10 korda madalam kui ritonaviiril. Seetõttu on lopinaviiri/ritonaviiri viirusvastane toime tingitud lopinaviirist.

### Imendumine

Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg korduval manustamisel kaks korda ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dieetarsete piiranguteta kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks ( $C_{max}$ )  $\pm$  SD 12,3 $\pm$ 5,4  $\mu$ g/ml, mis saabus ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 8,1 $\pm$ 5,7  $\mu$ g/ml. Lopinaviiri AUC oli 12 tunnise annustamisintervalli juures 113,2 $\pm$ 60,5  $\mu$ g•h/ml. Lopinaviir+ritonaviir kombinatsioonpreparaadi absoluutset biosaadavust inimestel ei ole kindlaks tehtud.

### Toidu mõju suukaudsele imendumisele

Lopinaviiri/ritonaviiri tablettide ühekordsel 400/100 mg annuse manustamisel pärast sööki (kõrge rasvasisaldusega, 872 kcal, sellest 56% rasvast), võrrelduna manustamisega tühja kõhuga ei olnud olulisi erinevusi  $C_{max}$  ja  $AUC_{inf}$ . Seetõttu võib lopinaviiri/ritonaviiri tablette võtta koos söögiga või ilma. Lopinaviiri/ritonaviiri tablettidel on näidatud ka väiksemaid erinevusi farmakokineetikas sõltuvalt toidust kui lopinaviiri/ritonaviiri pehmekapslitel.

### Jaotumine

Püsitingimustes on lopinaviir umbes 98...99% ulatuses seondunud vereseerumi valkudega. Lopinaviir seondub nii alfa-1-happelise glükoproteiiniga (*alpha-1-acid glycoprotein*, AAG) kui albumiiniga, kuid AAG suhtes on tal suurem afiinsus. Püsitingimustes, annustamisskeemi korral 400/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas, jääb lopinaviiri valkudega seonduvuse määr konstantseks ning selles osas ei ole erinevusi tervetel vabatahtlikel ja HIV infektsiooniga patsientidel.

### Biotransformatsioon

*In vitro* eksperimendid inimese maksarakkude mikroosomidel on näidanud, et lopinaviir allub ennekõike oksüdatiivsele metabolismile. Lopinaviir metaboliseerub ulatuslikult maksas tsütokroom P450 süsteemis, pea täielikult CYP3A isosüümi kaudu. Ritonaviir on tugev CYP3A inhibiitor, mis inhibeerib lopinaviiri metabolismi ning suurendab seeläbi tema plasmaväärtust. Ühes  $^{14}C$ -lopinaviiriga inimestel teostatud uuringus leiti, et 89% vereplasmast määratud radioaktiivsusest oli tingitud ühekordse 400/100 mg lopinaviiri/ritonaviiri annuse manustamise järgselt lähteravimist. Inimesel on identifitseeritud vähemalt 13 lopinaviiri oksüdatiivset metaboliiti. Olulisemateks viirusvastase toimega metaboliitideks on 4-oksü- ja 4-hüdroksü-metaboliitide epimeeripaarid. Plasma üldradoaktiivsusest langeb neile aga väga väike osa. On leitud, et ritonaviir indutseerib metaboolseid ensüüme, mille tulemusel aktiveerub tema enda metabolism ning tõenäoliselt ka lopinaviiri metabolismi. Lopinaviiri annustamisega seotud kontsentratsioonid alanevad korduva manustamise käigus, stabiliseerudes ligikaudu 10 päeva kuni 2 nädala jooksul.

## Eritumine

Pärast 400/100 mg <sup>14</sup>C-lopinaviir/ritonaviiri annuse manustamist on <sup>14</sup>C-lopinaviirist umbes 10,4 ± 2,3% leitav uriinist ning 82,6 ± 2,5% roojast. Muutumatu kujul on lopinaviiri uriinist leitud 2,2% ja roojast 19,8% peroraalselt manustatud annusest. Korduva manustamise tingimustes eritub muutumatu kujul uriiniga vähem kui 3% annusest. Lopinaviiri efektiivne (maksimaalsest minimaalseni) poolväärtusaeg on 12 tunnise annustamisintervalli juures 5...6 tundi ning lopinaviiri peroraalne kliirens (CL/F) on 6...7 tundi.

Annustamine üks kord ööpäevas: üks kord ööpäevas manustatud lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat on hinnatud HIV-infektsiooniga patsientidel, kes ei ole varem retroviirusvastast ravi saanud. 800/200 mg lopinaviiri/ritonaviiri manustati raviskeemi osana üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos 200 mg emtritsitabiini ja 300 mg tenofoviir DF-iga. 800/200 mg lopinaviiri/ritonaviiri korduval manustamisel üks kord ööpäevas, 2 nädala jooksul ilma dieetarsete piiranguteta (n = 16) kujunes lopinaviiri keskmiseks maksimaalseks plasmakontsentratsiooniks (C<sub>max</sub>) ± SD 14,8 ± 3,5 µg/ml, mis saabus ligikaudu 6 tundi pärast manustamist. Keskmiselt oli püsiseisundi madalaim kontsentratsioon enne hommikuse annuse manustamist 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinaviiri AUC oli 24-tunnise annustamisintervalli juures keskmiselt 206,5 ± 89,7 µg h/ml.

Võrreldes raviskeemiga kaks korda ööpäevas seostub üks kord ööpäevas annustamine väärtuste C<sub>min</sub>/C<sub>trough</sub> vähenemisega ligikaudu 50%.

## Andmed erinevatel patsiendirühmadel

### *Lapsed*

Alla 2-aastaste laste kohta on farmakokineetilised andmed piiratud. Lopinaviiri/ritonaviiri 300/75 mg/m<sup>2</sup> ja 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> suukaudse lahuse kaks korda ööpäevas annustamise farmakokineetikat on uuritud kokku 53 lapsel, vanuses 6 kuud kuni 12 aastat. Lopinaviiri/ritonaviiri 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> suukaudse lahuse kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga (n=12) annustamisel olid lopinaviiri püsiseisundi AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> vastavalt 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml ja 3,4 ± 2,1 µg/ml. Lopinaviiri/ritonaviiri 300/75 mg/m<sup>2</sup> suukaudse lahuse kaks korda ööpäevas nevirapiiniga (n=12) annustamisel olid lopinaviiri püsiseisundi AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> vastavalt 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml ja 3,6 ± 3,5 µg/ml. Kaks korda ööpäevas 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> ilma nevirapiiniga annustamise korral ja kaks korda ööpäevas 300/75 mg/m<sup>2</sup> nevirapiiniga annustamisel kujunesid lopinaviiri plasmakontsentratsioonid sarnaseks neile, mis esinesid täiskasvanud patsientidel 400/100 mg kaks korda ööpäevas ilma nevirapiiniga annustamise korral.

### *Sugu, rass ja vanus*

Lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat eakatel ei ole uuritud. Täiskasvanud patsientidel ei ole vanusest või soost tingitud farmakokineetilisi erinevusi täheldatud. Rassist tingitud farmakokineetilisi erinevusi ei ole täheldatud.

### *Rasedus ja sünnitusjärgne periood*

Ühte avatud farmakokineetilisse uuringusse kaasati 12 HIV-infektsiooniga rasedat, kellel raseduse gestatsioonivanus oli alla 20 nädala ja kes said kombineeritud retroviirusvastast ravi. Uuritavatele manustati algselt lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400/100 mg (kaks 200/50 mg tabletti) kaks korda ööpäevas kuni gestatsioonivanuseni 30 nädalat. 30. gestatsiooninädalal suurendati annust 500/125 mg-ni (kaks 200/50 mg tabletti ja üks 100/25 mg tablett) kaks korda ööpäevas, millega jätkati, kuni uuritaval oli sünnitusest möödunud 2 nädalat. Lopinaviiri kontsentratsioone plasmas mõõdeti nelja 12-tunnise perioodi jooksul: teisel trimestril (20 kuni 24 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril enne annuse suurendamist (30 gestatsiooninädalat), kolmandal trimestril pärast annuse suurendamist (32 gestatsiooninädalat) ja 8 nädalat pärast sünnitust. Annuse suurendamine ei põhjustanud lopinaviiri kontsentratsiooni olulist suurenemist plasmas.

Teises avatud farmakokineetilises uuringus osales 19 HIV-infektsiooniga rasedat. Neile manustati lopinaviiri/ritonaviiri annuses 400/100 mg kaks korda ööpäevas osana kombineeritud



retroviirusvastasest ravist kogu raseduse ajal, alates viljastumiseelsest perioodist. Uuritavatel koguti vereanalüüside seeriad annustamiseelselt ja teatud intervallide järel 12-tunniste perioodide jooksul 2. trimestril, 3. trimestril, sünnituse ajal ja 4 kuni 6 nädalat pärast sünnitust (naistel, kes jätkasid ravi ka pärast sünnitust) ning teostati farmakokineetilise analüüsi lopinaviiri üld- ja seondumata kontsentratsioonide leidmiseks plasmas.

Farmakokineetilised andmed, mis koguti kaks korda ööpäevas lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg tablette saanud HIV-1 infektsiooniga rasedatelt, on esitatud tabelis 6 (vt lõik 4.2).

Tabel 6

| <b>Lopinaviiri farmakokineetiliste parameetrite keskmised (%CV) tasakaaluseisundis HIV-infektsiooniga rasedatel naistel</b> |                                 |                                |                                      |
|---|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Farmakokineetiline parameeter</b>  | <b>2. trimester<br/>n = 17*</b> | <b>3. trimester<br/>n = 23</b> | <b>Pärast sünnitust<br/>n = 17**</b> |
| AUC <sub>0-12</sub> µg•h/ml   | 68,7 (20,6)                     | 61,3 (22,7)                    | 94,3 (30,3)                          |
| C <sub>max</sub>  | 7,9 (21,1)                      | 7,5 (18,7)                     | 9,8 (24,3)                           |
| C <sub>annustamiseelne</sub> µg /ml   | 4,7 (25,2)                      | 4,3 (39,0)                     | 6,5 (40,4)                           |
| * C <sub>max</sub> : n = 18   |                                 |                                |                                      |
| ** C <sub>annustamiseelne</sub> : n = 16  |                                 |                                |                                      |

#### *Neerupuudulikkus*

Lopinaviiri/ritonaviiri farmakokineetikat ei ole neerupuudulikkusega patsientidel uuritud. Kuna lopinaviiri neerukliirens praktiliselt puudub, siis ei ole neerupuudulikkuse puhul ravimi totaalse kliirensi langus tõenäoline.

#### *Maksapuudulikkus*

Lopinaviiri/ritonaviiri tasakaaluseisundi farmakokineetilised parameetrid HIV-infektsiooniga kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel olid võrreldavad vastavate parameetritega HIV-infektsiooniga normaalse maksafunktsiooniga patsientidel kroonilise annustamise uuringus, milles manustati lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas. Täheledatai vähest (umbes 30%) lopinaviiri kontsentratsiooni tõusu organismis, mis eeldatavalt ei oma kliinilist tähtsust (vt lõik 4.2).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse uuringutes närilistel ja koertel leiti, et peamisteks sihtmärkorganiteks on maks, neerud, kilpnäär, põrn ja tsirkuleerivad vererakud. Maksas tekkisid muutused, mis väljendusid rakuturses koos keskse degeneratsiooniga. Kui eelnimetatud muutusi põhjustanud ekspositsioon ravimile oli võrreldav inimestel kliinilises praktikas esineva ekspositsiooniga või alla selle, ületasid katseloomadel kasutatud annused enam kui 6-kordselt inimestel kasutatavaid kliinilisi annuseid. Hiirtel, kellel ekspositsioon toimeainele ületas inimpraktikas esinevat vähemalt kahekordselt, esines kerget neerutorukete degeneratsiooni. Rottidel ja koertel neerukahjustusi ei esinenud. Türoksiinitaseme langus seerumis põhjustas TSH vabanemise tõusu, sellest tulenes rottide kilpnäärme follikulaarrakkude hüpertroofia. Pärast ravimi manustamise lõpetamist need muutused taandusid ning hiirtel ja koertel ei esinenud neid üldse. Rottidel esines Coombs-negatiivset anisotsütoosi ja poikilotsütoosi, kuid hiirtel ja koertel seda ei esinenud. Rottidel esines põrna suurenemine koos histiotsütoosiga, aga teistel katseloomaliikidel seda ei täheldatud. Närilistel esines vereseerumi kolesteroolitaseme tõus, koertel seda ei täheldatud, samal ajal oli ainult hiirtel tõusnud triglütseriidide tase.

*In vitro* uuringutes kloonitud inimese südame kaaliumkanalitega (HERG) olid need inhibeeritud 30% ulatuses, kusjuures katsetes kasutati lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioone, mis vastavad inimesel soovitatud maksimaalse terapeutilise annuse manustamise järgselt plasmas saadud seitsmekordsele kogu- ja viieteistkümnekordsele vabakontsentratsioonile. Vastupidiselt aga, sarnased lopinaviiri/ritonaviiri kontsentratsioonid ei põhjustanud repolarisatsiooni hilinemist koerte südame Purkinje kiududes. Lopinaviiri/ritonaviiri madalamad kontsentratsioonid ei põhjustanud olulist kaaliumi (HERG) liikumise blokaadi. Rottidel läbiviidud koejaotuvusuuringutes ei leitud toimeaine

olulist kardiaalset retensiooni; 72-tunni AUC südames oli ligikaudu 50% plasmas mõõdetavast AUC-st. Seega oodatav lopinaviiri tase südames ei ole oluliselt kõrgem plasmatasemest.

Koertel oli elektrokardiogrammil näha väljendunud U-laineid, PR-intervalli pikenemist ning bradükardiat. Nende nähtude aluseks arvatakse olevat elektrolüütide tasakaalu häired.

Nende prekliiniliste andmete kliiniline tähendus pole teada, samas ei saa välistada preparaadi võimalikke kardiaalseid toimeid inimestel (vt ka lõik 4.4 ja 4.8).

Rottidel täheldati emasloomadele toksilistes annustes embrüo-fetotoksilisi toimeid (tiinuse katkemist, loote eluvõime vähenemist, loote kehamassi langust, skeleti anomaaliate esinemissageduse suurenemist) ning toksilist toimet postnataalsele arengule (järglaste langenud elulemust). Emale ja loote arengule toksiliste annuste puhul oli ekspositsioon lopinaviirile/ritonaviirile väiksem kui inimestel raviks kasutatavate annuste korral.

Pikaajalistes kartsinogeensusuuringutes hiirtel täheldati lopinaviiril/ritonaviiril mitte-genotoksilist, mitogeenset maksakasvajate teket soodustavat toimet, kuid ravimi ohutuse seisukohast inimestel loeti see üldjuhul väheoluliseks.

Rottidel teostatud kartsinogeensusuuringutes kasvajate teket soodustavat toimet ei täheldatud. *In vitro* ja *in vivo* testide-patareis, millesse kuulusid Ames'i bakteri pöördmutatsiooni test, hiire lümfoomirakkude test, hiire mikronukleuste test ja kromosomaalsete aberratsioonide test inimese lümfotsüütidel lopinaviiril/ritonaviiril mutageenset ja klastogeenset toimet ei täheldatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Sorbitaanlauraat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Kopovidoon  
Naatriumstearüülfumaraat

#### Polümeerikate

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Talk  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Polüsorbaat 80

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

HDPE-pudel: pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist, vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

OPA/Al/PVC-alumiiniumblisterpakendid. Saadaolevad pakendi suurused:

- 60 (2 pakendit 30 tabletiga või 2 pakendit 30×1 üksikannusega) õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel alumiiniumist induktsoontihendi ja desikandiga valge läbipaistmatu polüpropüleenist keeratava korgiga. Saadaolevad pakendi suurused:

- 1 pudel 60 õhukese polümeerikattega tabletiga.

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

OPA/Al/PVC-alumiiniumblisterpakendid. Saadaolevad pakendi suurused:

- 120 (4 pakendit 30 tabletiga või 4 pakendit 30×1 üksikannusega) või 360 (12 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti.

HDPE pudel alumiiniumist induktsoontihendi ja desikandiga valge läbipaistmatu polüpropüleenist keeratava korgiga. Saadaolevad pakendi suurused:

- 1 pudel 120 õhukese polümeerikattega tabletiga.
- Mitmikpakend 360 (3 pudelit 120 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. jaanuar 2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Holland

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalil.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Lisaks tuleb ajakohastatud riskijuhtimiskava esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel ;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP BLISTRILE

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

120 (4 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

120×1 (4 pakendit 30×1 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

360 (12 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### SISEMINE KARP BLISTRILE

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

#### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30×1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA HOIDJA NUMBER**

EU/1/15/1067/004 – 120 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1067/006 – 120×1 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1067/005 – 360 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan SAS

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP (PUDEL)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

120 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Ärge neelake kuivatusainet.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1067/008

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI MITMIKPAKENDIT SISALDAV VÄLINE KARTONGIST KARP (SINISE RAAMIGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 360 (3 pudelit 120 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Ärge neelake kuivatusainet.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1067/007

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI MITMIKPAKENDIT SISALDAV SISEMINE KARTONGIST KARP (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett  
120 õhukese polümeerikattega tabletti

Mitmikpakendi osa, ei tohi müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Ärge neelake kuivatusainet.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA HOIDJA NUMBER**

EU/1/15/1067/007

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

### **PUDELI SILT**

#### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

#### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg lopinaviiri ja 50 mg ritonaviiri  
(farmakokineetiline tugevdaja).

#### **3. ABIAINED**

#### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

120 õhukese polümeerikattega tabletti

#### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

#### **8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.

#### **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA HOIDJA NUMBER**

EU/1/15/1067/007

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VÄLISKARP BLISTRILE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri  
(farmakokineetiline tugevdaja).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 (2 pakendit 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti  
60×1 (2 pakendit 30×1 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### SISEMINE KARP BLISTRILE

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

#### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

30 õhukese polümeerikattega tabletti

30×1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA HOIDJA NUMBER**

EU/1/15/1067/001 – 60 õhukese polümeerikattega tabletti  
EU/1/15/1067/002 – 60×1 õhukese polümeerikattega tabletti

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Mylan SAS

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAPPKARP (PUDEL)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri (farmakokineetiline tugevdaja).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.  
Ärge neelake kuivatusainet.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

Pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1067/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDEL (SILT)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
lopinaviir/ritonaviir

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg lopinaviiri ja 25 mg ritonaviiri  
(farmakokineetiline tugevdaja).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

60 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA  
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

Pärast esmast avamist kasutada 120 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Mylan SAS  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1067/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Ei kohaldata.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

Ei kohaldata.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tabletid lopinaviir/ritonaviir

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile või teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lopinavir/Ritonavir Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Lopinavir/Ritonavir Mylan ja milleks seda kasutatakse

- Arst on määranud lopinaviiri/ritonaviiri teile selleks, et hoida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni kontrolli all. Lopinaviir/ritonaviir aeglustab infektsiooni levimise kiirust teie kehas.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan ei ravi teid HIV infektsioonist või AIDSist terveks.
- Lopinaviiri/ritonaviiri kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, noorukitel ja täiskasvanutel, kes on nakatunud AIDSi põhjustava inimese immuunpuudulikkuse viirusega.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab toimeaineid lopinaviiri ja ritonaviiri. Lopinaviir/ritonaviir on retroviirusvastane ravim. See kuulub ravimirühma, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks.
- Lopinaviir/ritonaviir määratakse kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega. Teie arst arutab seda teiega ja määrab teile sobivaimad ravimid.

#### 2. Mida on vaja teada enne Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist teie või teie lapse poolt

##### Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani, kui:

- olete lopinaviiri, ritonaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- teil on tõsiseid probleeme maksaga.

##### Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest:

- astemisool või terfenadiin (kasutatakse tavaliselt allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka käsimüügiravimitena);
- peroraalne (suu kaudu manustatav) midasolaam, triasolaam (kasutatakse ärevuse vähendamiseks ja/või unehäirete korral);
- pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks);
- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
- lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
- ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
- tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
- ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüülergonoviin (kasutatakse peavalude leevendamiseks);
- amiodaroon, dronedaroon (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);



- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- lomitapiidid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- alfososiin (kasutatakse meestel suurenenud eesnäärme (eesnäärme healoomulise hüperplaasia) sümptomite raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse *Staphylococcus* bakterite poolt põhjustatud nahainfektsioonide, nt impetiigo ja infektsioosse dermatiidi raviks). Luude ja liigete infektsioonide pikaajaline ravi fusidiinhappega peab toimuma arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt lõik „**Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- elbasviir/grasiopreviir (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse [HCV] raviks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- sildenafiliil, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks. Ereksioonihäirete raviks kasutatavat sildenafiliil võib võtta arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- tooted, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

**Lugege ravimite nimekirja allpool lõigus „Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan“** informatsiooniks teatud teiste ravimite kohta, mis nõuavad erilist tähelepanu.

Kui te kasutate mõnda loetletud ravimite, küsige oma arstilt nõu, et teha vajalikud muutused kas teie teiste seisundite ravis või teie retroviirusvastases ravis.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Oluline informatsioon**

- Lopinaviiri/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel võivad tekkida HIV infektsiooni või AIDSi seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu on oluline, et te jääksite lopinaviiri/ritonaviiri ravi ajaks oma arsti järelevalve alla.
- **Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

#### **Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb/on esinenud**

- A- ja B-tüüpi **hemofiilia**, kuna lopinaviir/ritonaviir võib suurendada veritsuse riski.
- **suhkurtõbi**, kuna lopinaviiri/ritonaviiri saavatel patsientidel on teatatud suurenenud veresuhkru tasemest.
- **maksaprobleemid**, kuna varem esinenud maksahaigusega patsientidel, sh krooniline B- või C-hepatiit, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks.

#### **Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb**

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused ja tõsine jalgade ja käte lihaste nõrkus, kuna need sümptomid võivad osutada suurenenud piimhappe tasemele.
- janu, sage urineerimine, hägune nägemine või kaalukaotus, kuna see võib osutada suurenenud veresuhkru tasemele.
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kuna triglütseriidide taseme suurt tõusu (rasvad veres) peetakse pankreatiidi riskifaktoriks (kõhunäärme põletik) ja need sümptomid võivad sellele seisundile viidata.

- Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV infektsioon ja kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV ravi alustamist avalduda varasemate infektsioonide põletikulised nähud ja sümptomid. Usutavasti on nende sümptomite tekke põhjuseks organismi immuunvastuse paranemine, mis võimaldab organismil alustada võitlust infektsioonidega, mis võisid siiani olemas olla, ilma et oleks olnud märgatavaid sümptomeid. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedu palju kuid pärast ravi alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole liikuv nõrkustunne, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **liigesjäikus ja -valud** (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused, kuna mõnedel neid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon (immuunsüsteemi aktiivsuse vähenemine) ja kõrgem kehamassi indeks.
- **lihaskramplid**, -hellus või -nõrkus, eriti kombinatsioonis loetletud ravimitega. Harvadel juhtudel võivad lihaskramplid olla tõsised.
- Sümptomid nagu pearinglus, joobnud tunne, minestus või ebatavaliste südamelöökidete tunnetamine. Lopinaviir/ritonaviir võib põhjustada südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Need muutused on tuvastatavad EKG (elektrokardiogrammi) abil.

## Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid.**

- antibiootikumid (nt rifabutiin, rifampitsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ravimid (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, ibrutiniib, venetoklaks, enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid, nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti vinkristiin ja vinblastiin);
- antikoagulantid (nt varfariin, rivaroksabaan, vorapaksaar);
- antidepressandid (nt trasodoon, bupropioon);
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, lamotrigiin ja valproaat);
- seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- podagravastased ravimid (nt kolhitsiin). Te ei tohi võtta Lopinavir/Ritonavir Mylani koos kolhitsiiniga, kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt ka lõik **Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani** eespool);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin, delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir);
- erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja tadalafil);
- fusidiinhape, mida kasutatakse luude ja liigeste infektsioonide pikaajaliseks raviks (nt osteomüeliidi korral);
- südameravimid, sealhulgas:
  - digoksiin;
  - kaltsiumikanali antagonistid (nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin);
  - ravimid, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks (nt bepridiil, süsteemne lidokaiin, kinidiin);
- HIV CCR5 antagonist (nt maravirok);
- HIV-1 integraasi inhibiitor (nt raltegraviir);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- ravimid, mida kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks (nt atorvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin);
- ravimid, mida kasutatakse astma ja teiste kopsudega seotud probleemide, nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks (nt salmeterool);

- ravimid, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (nt bosentaan, riotsiguat, sildenafil, tadalafil);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus);
- ravimid, mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks (sh bupropioon);
- valuvaigistid (nt fentanüül);
- morfiinilaadsed ravimid (nt metadoon);
- mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId) (sh efavirens, nevirapiin);
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid või rasestumisvastane plaaster (vt lõik „**Rasestumisvastased vahendid**“);
- proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir, indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir);
- rahustid (nt süstitav midasolaam);
- steroidid (nt budesoniid, deksametasoon, flutikasoonpropionaat, etüüülöstradiol, triamtsinoloon).

**Lugege ravimite nimekirja eespool lõigus „Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest”** informatsiooniks ravimite kohta, mida te ei tohi koos lopinaviiri/ritonaviiriga kasutada.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

#### **Ereksioonihäirete ravimid (avanafiil, vardenafiil, sildenafil, tadalafil)**

- **Ärge võtke lopinaviiri/ritonaviiri**, kui te võtate avanafiili või vardenafiili.
- Te ei tohi võtta lopinaviiri/ritonaviiri koos sildenafiliga, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (vt ka lõik „**Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani**“ eespool).
- Kui te kasutate samaaegselt lopinaviiri/ritonaviiri ja sildenafili või tadalafilit, esineb teil oht selliste kõrvaltoimete tekkeks nagu vererõhu langus, minestus, nägemishäired, suguti jäigastumine rohkem kui 4 tunniks. Kui teil püsib ereksioon kauem kui 4 tundi, peate te peenise pöördumatu kahjustuse vältimiseks pöörduma **viivitamatult** arsti poole. Teie arst võib teile neid ilminguid selgitada.

#### **Rasestumisvastased vahendid**

- Kui te kasutate suukaudset rasestumisvastast preparaati või rasestumisvastast plaastrit, peate te täiendavalt (või ainult) mõnda teist tüüpi rasestumisvastast meetodit kasutama hakkama (nt kondoom), kuna lopinaviir/ritonaviir võib nõrgendada suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja rasestumisvastaste plaastrite toimet.
- Lopinaviir/ritonaviir ei vähenda riski nakatada teisi HIV-ga. Te peate rakendama sobivaid ettevaatusmeetmeid (nt kasutama kondoomi), et vähendada riski nakatada teisi seksuaalkontaktil.

#### **Rasedus ja imetamine**

- Kui te plaanite rasestuda, olete või võite olla rase või toidate last rinnaga, informeerige sellest **viivitamatult** oma arsti.
- Last rinnaga toitvad emad ei tohi lopinaviiri/ritonaviiri ilma arsti erinõuandeta võtta.
- Kuna HIV-infektsiooniga naiste puhul esineb oht nakatada imikut rinnapiima kaudu HIV-ga, ei ole neil üldse soovitatav last rinnaga toita.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Lopinaviiri/ritonaviiri võimalikku toimet auto juhtimisele ja masinatega töötamisele ei ole spetsiaalselt uuritud. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esinevad kõrvaltoimed (nt iiveldus), mis mõjutavad teie võimekust tegutseda ohutult. Võtke ühendust oma arstiga.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta

Oluline on Lopinavir/Ritonavir Mylani tablette neelata tervelt, mitte närida, poolitada või purustada. Patsiendid, kellel on raskusi tableti neelamisel, peavad uurima, kas saadaval on teisi, paremini sobivaid ravimvorme.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas te peate oma ravimit võtma, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui palju ja millal tuleb Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta?

#### Kasutamine täiskasvanutel

- Tavaline annus täiskasvanutele on 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas, s.o iga 12 tunni järel, kombineeritult teiste HIV-vastaste ravimitega. Täiskasvanud patsiendid, kes ei ole eelnevalt teisi viirusvastaseid ravimeid võtnud, võivad lopinaviiri/ritonaviiri tablette võtta ka üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg. Teie arst määrab, mitu tabletti te peate võtma. Täiskasvanud patsiendid, kes on varem võtnud teisi viirusvastaseid ravimeid, võivad võtta lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg kui nende arst otsustab, et see on sobiv.
- Lopinaviiri/ritonaviiri ei tohi manustada üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos efavirensi, nevirapiini, karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga.
- Lopinaviiri/ritonaviiri tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

#### Kasutamine lastel

- Lastel määrab sobiva annuse (tablettide arvu) arst, arvestades annuse välja lapse kehapikkuse ja -kaalu alusel.
- Lopinaviiri/ritonaviiri tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Lopinaviir/ritonaviir on saadaval ka 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tablettidena.

### Kui te võtate või teie laps võtab Lopinavir/Ritonavir Mylani rohkem kui ette nähtud

- Kui te avastate, et manustasite lopinaviiri/ritonaviiri rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- Kui te ei saa oma arsti kätte, pöörduge lähimasse haiglasse.

### Kui te unustate või teie laps unustab Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta

#### Kui te võtate lopinaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 6 tundi, siis võtke vahelejäänud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### Kui te võtate lopinaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, siis võtke vahelejäädud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, siis ärge vahelejäädud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate või teie laps lõpetab Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmise**

- Ärge lõpetage lopinaviiri/ritonaviiri ööpäevast annust ega muutke seda ilma arstiga kõigepealt konsulteerimata.
- Lopinaviiri/ritonaviiri peab alati võtma kaks korda ööpäevas, et aidata hoida kontrolli all teie HIV infektsiooni, vaatamata sellele kui hästi te ennast tunnete.
- Lopinaviiri/ritonaviiri võtmine vastavalt soovitudele annab teile parimad võimalused lükata edasi ravimresistentsuse kujunemine selle preparaadi suhtes.
- Kui mõni kõrvaltoime takistab teil võtta lopinaviiri/ritonaviiri vastavalt õpetusele, rääkige sellest kohe arstile.
- Hoidke alati käepärast piisaval hulgal lopinaviiri/ritonaviiri, et teil ei tekiks olukorda, kus ravim on otsa lõppenud. Kui lähete reisima või peate minema haiglasse, veenduge, et teil on kaasas piisavalt lopinaviiri/ritonaviiri, millest jätkub järgmise võimaluseni ravimit osta.
- Jätkake ravimi võtmist niikaua, kui arst on soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka lopinaviir/ritonaviir põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Raskusi võib esineda lopinaviirist/ritonaviirist tingitud kõrvaltoimete eristamisel nendest kõrvaltoimetest, mis on tingitud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, aga samuti HIV-infektsiooni komplikatsioonidena ilmnevatest nähtudest.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

**Seda ravimit võtnud patsiendid on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest.** Mõne loetletud sümptomi või muu kõrvaltoime tekkimisel teavitage sellest koheselt oma arsti. Seisundi püsimisel või halvenemisel otsige meditsiinilist abi.

**Väga sage:** võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Sage:** võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kõhunäärmepõletik;
- oksendamine, suurenenud kõht, valu kõhu ülemises ja alumises piirkonnas, gaasid, seedehäire, söögiisu vähenemine, refluks maost söögitorusse, mis võib põhjustada valu;
  - **Rääkige oma arstile**, kui teil esineb iiveldus, oksendamine või kõhuvalu, kuna need võivad viidata pankreatiidile (kõhunäärmepõletik).
- kõhu, soolte ja käärsoole põletik või turse;
- suurenenud kolesteroolisisaldus veres, suurenenud triglütseriidide sisaldus veres, kõrge vererõhk;

- organismi vähenenud suhkru töötlemise võime, sh suhkurtõbi, kaalulangus;
- punaliblede vähesus veres, valgeliblede (võitlevad infektsioonidega) vähesus veres;
- lööve, ekseem, rasuste nahasoomuste kogunemine;
- pearinglus, ärevus, magamiskahjus;
- väsimus, jõu ja energia puudus, peavalu, sh migreen;
- hemorroidid;
- maksapõletik, sh maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- allergilised reaktsioonid, sh nõgestõbi ja põletik suus;
- alumiste hingamisteede infektsioon;
- lümfisõlmede suurenemine;
- impotentsus, ebanormaalselt vererohke või pikaajaline menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine;
- lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid, liiges-, lihas- ja seljavalu;
- perifeerse närvisüsteemi närvide kahjustus;
- öine higistamine, sügelus, lööve koos nahakülmudega, nahainfektsioon, naha või karvanääpsude põletik, vedeliku kogunemine rakkudesse või kudedesse.

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- ebanormaalsed unenäod;
- maitsetundlikkuse muutus või kadu;
- juuste kadu;
- atrioventrikulaarne blokaad kardiogrammis (EKG);
- arterite lupjumine, mis võib viia südameataki või rabanduseni;
- veresoonte ja kapillaaride põletik;
- sapipõiepõletik;
- kontrollimatu värisemine;
- kõhukinnisus;
- süvaveenipõletik, mis on tingitud verehüübist;
- suukuivus;
- võimetus kontrollida sisikonda;
- maole järgneva peensoole osa põletik, seedetrakti haav või haavand, seedetrakti või pärasoole veritsus;
- punaliblede esinemine uriinis;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);
- maksa suurenemine, maksa rasvladestused;
- munandite funktsiooni puudumine;
- olemasoleva mitteaktiivse infektsiooniga seotud sümptomite ägenemine (immuunrekonstitutsioon);
- suurenenud isu;
- bilirubiini (punaliblede lagundamisel tekkiv pigment) ebanormaalselt kõrge tase veres;
- seksuaaltungi vähenemine;
- neerupõletik;
- ebapiisavast verevarustusest tingitud luude hävimine;
- haavad või haavandid suus, kõhu ja sisikonna põletik;
- neerukahjustus;
- lihaskiudude lagunemine, ning sellele järgnev lihaskiudude osiste (müoglobiini) vabanemine vereringesse;
- heli ühes või mõlemas kõrvas (nt sumin, helin või vilin);
- treemor;
- ühe südameklapi (trikuspiidklapi) ebanormaalne sulgumine;
- vertiigo (peapööritus);
- nägemise häired, silma kahjustus;
- kehakaalu suurenemine.

**Harv:** võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st

- raske või eluohtlik nahalööve ja villid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitamissüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni:“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Plastpudelites ravimeid kasutage 120 päeva jooksul pärast esmast avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab:**

- Toimeained on lopinaviir ja ritonaviir.
- Teised koostisosad on sorbitaanlauraat, kolloidne veevaba ränidioksiid, kopovidoon, naatriumstearüülfumaraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, hüdroksüpropüülselluloos, talk, polüsorbaat 80.

### **Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylan välja näeb ja pakendi sisu**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg polümeerikattega tabletid on valged ovaalsed kaksikkumerad viltuse otsaga tabletid, mille ühele küljele on pressitud “MLR3” ja teine külg on tühi.

Need on saadaval mitmikblisterpakendites, mis sisaldavad 120 tabletti, 120×1 (4 karpi 30 või 30×1 tabletiga) või 360 (12 karpi 30 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti, plastpudelites (sisaldab desikanti, mida **ei tohi** süüa) on 120 õhukese polümeerikattega tabletti ja mitmikpakendites 360 (3 pudelit 120 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja:**

Mylan SAS  
117 Allée des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

**Tootja:**

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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 filiaal  
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

**Portugal**

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



**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 7723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg õhukese polümeerikattega tabletid lopinaviir/ritonaviir

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Lopinavir/Ritonavir Mylan ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist teie või teie lapse poolt
3. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Lopinavir/Ritonavir Mylan ja milleks seda kasutatakse**

- Arst on määranud lopinaviiri/ritonaviiri teile selleks, et hoida inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni kontrolli all. Lopinaviir/ritonaviir aeglustab infektsiooni levimise kiirust teie kehas.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan ei ravi teid HIV infektsioonist või AIDSist terveks.
- Lopinaviiri/ritonaviiri kasutatakse lastel alates 2 aasta vanusest, noorukitel ja täiskasvanutel, kes on nakatunud AIDSi põhjustava inimese immuunpuudulikkuse viirusega.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab toimeaineid lopinaviiri ja ritonaviiri. Lopinaviir/ritonaviir on retroviirusvastane ravim, mis kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse proteaasi inhibiitoriteks.
- Lopinaviiri/ritonaviiri määratakse kombinatsioonis teiste viirusvastaste ainetega. Teie arst arutab seda teiega ja määrab teile sobivaimad ravimid.

#### **2. Mida on vaja teada enne Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist teie või teie lapse poolt**

##### **Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani, kui:**

- olete lopinaviiri, ritonaviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- teil on tõsiseid probleeme maksaga.

##### **Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest**

- astemisool või terfenadiin (kasutatakse tavaliselt allergianähtude raviks – need ravimid võivad olla saadaval ka käsimüügiravimitena);
- peroraalne (suu kaudu manustatav) midasolaam, triasolaam (kasutatakse ärevuse vähendamiseks ja/või unehäirete korral);
- pimosiid (kasutatakse skisofreenia raviks);
- kvetiapiin (kasutatakse skisofreenia, bipolaarse häire ja depressiooni raviks);
- lurasidoon (kasutatakse depressiooni raviks);
- ranolasiin (kasutatakse kroonilise rindkerevalu [stenokardia] raviks);
- tsisapriid (kasutatakse teatud maokaebuste leevendamiseks);
- ergotamiin, dihidroergotamiin, ergonoviin, metüül-ergonoviin (kasutatakse peavalude leevendamiseks);

- amiodaroon, dronedaroon (kasutatakse südame rütmihäirete raviks);
- lovastatiin, simvastatiin (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- lomitapiidid (kasutatakse vere kolesteroolisisalduse vähendamiseks);
- alfusosiin (kasutatakse meestel suurenenud eesnäärme (eesnäärme healoomulise hüperplaasia) sümptomite raviks);
- fusidiinhape (kasutatakse *Staphylococcus* bakterite poolt põhjustatud nahainfektsioonide, nt impetiigo ja infektsioosse dermatiidi raviks). Luude ja liigeste infektsioonide pikaajaline ravi fusidiinhappega peab toimuma arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- kolhitsiin (kasutatakse podagra raviks), kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt lõik **Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasviir/grasiopreviir (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) raviks);
- ombitasviir/paritapreviir/ritonaviir koos dasabuviiriga või ilma (kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse (HCV) raviks);
- neratiniib (kasutatakse rinnavähi raviks);
- avanafiil või vardenafiil (kasutatakse erektsioonihäirete raviks);
- sildenafil, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks. Ereksioonihäirete raviks kasutatavat sildenafili võib võtta arsti järelevalve all (vt lõik „**Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid.

**Lugege ravimite nimekirja allpool lõigus „Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan”** informatsiooniks teatud teiste ravimite kohta, mis nõuavad erilist tähelepanu.

Kui te kasutate mõnda loetletud ravimite, küsige oma arstilt nõu, et teha vajalikud muutused kas teie teiste seisundite ravis või teie retroviirusvastases ravis.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Oluline informatsioon**

- Lopinaviiri/ritonaviiri ravi saavatel patsientidel võivad tekkida HIV infektsiooni või AIDSi seotud infektsioonid ja teised haigused. Seetõttu on oluline, et te jääksite lopinaviiri/ritonaviiri ravi ajaks oma arsti järelevalve alla.
- **Selle ravimi võtmise ajal võite siiski HIV nakkust edasi anda**, kuigi efektiivne retroviirusvastane ravi vähendab seda riski. Arutage oma arstiga, milliseid ettevaatusabinõusid kasutada, et vältida teiste inimeste nakatamist.

### **Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb/on esinenud**

- A- ja B-tüüpi **hemofiilia**, kuna lopinaviir/ritonaviir võib suurendada veritsuse riski.
- **suhkurtõbi**, kuna lopinaviiri/ritonaviiri saavatel patsientidel on teatatud suurenenud veresuhkru tasemest.
- **maksaprobleemid**, kuna varem esinenud maksahaigusega patsientidel, sh krooniline B- või C-hepatiit, on suurenenud risk raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksa kõrvaltoimete tekkeks.

### **Rääkige oma arstile, kui teil või teie lapsel esineb**

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused ja tõsine jalgade ja käte lihaste nõrkus, kuna need sümptomid võivad osutada suurenenud piimhappe tasemele.
- janu, sage urineerimine, hägune nägemine või kaalukaotus, kuna see võib osutada suurenenud veresuhkru tasemele.
- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kuna triglütseriidide taseme suurt tõusu (rasvad veres) peetakse pankreatiidi riskifaktoriks (kõhunäärme põletik) ja need sümptomid võivad sellele seisundile viidata.

- Mõnedel patsientidel, kellel on kaugelarenenud HIV infektsioon ja kellel on esinenud oportunistlikke infektsioone, võivad varsti pärast HIV ravi alustamist avalduda varasemate infektsioonide põletikulised nähud ja sümptomid. Usutavasti on nende sümptomite tekke põhjuseks organismi immuunvastuse paranemine, mis võimaldab organismil alustada võitlust infektsioonidega, mis võisid siiani olemas olla, ilma et oleks olnud märgatavaid sümptomeid. Lisaks oportunistlikele infektsioonidele võivad teil tekkida autoimmuunhäired (seisund, mis tekib, kui immuunsüsteem ründab organismi terveid kudesid) pärast seda, kui te alustate HIV infektsiooni raviks ravimite võtmist. Autoimmuunhäired võivad ilmnedu palju kuid pärast ravi alustamist. Kui teil tekib mis tahes infektsiooni sümptom või muud sümptomid, nt lihasnõrkus, kätest ja jalgadest algav ning keha poole liikuv nõrkustunne, südamepekslemine, värinad või hüperaktiivsus, palun teavitage sellest otsekohe oma arsti, et saaksite vajalikku ravi.
- **liigesjäikus ja -valud** (eriti puusas, põlves ja õlas) ning liikumiseraskused, kuna mõnedel neid ravimeid võtvatel patsientidel võib areneda luuhaigus nimega osteonekroos (luukoe surm, mille põhjuseks on kahjustunud luu verevarustus). Paljude muude tegurite hulgas võivad haiguse arenemise riskifaktoriteks olla kombineeritud retroviirusvastase ravi pikkus, kortikosteroidide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon (immuunsüsteemi aktiivsuse vähenemine) ja kõrgem kehamassi indeks.
- **lihaskramplused**, -hellus või -nõrkus, eriti kombinatsioonis loetletud ravimitega. Harvadel juhtudel võivad lihaskramplused olla tõsised.
- Sümptomid nagu pearinglus, joobnud tunne, minestus või ebatavaliste südamelöökidete tunnetamine. Lopinaviir/ritonaviir võib põhjustada südamerütmi ja südame elektrilise aktiivsuse muutusi. Need muutused on tuvastatavad EKG (elektrokardiogrammi) abil.

## Muud ravimid ja Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatses võtta mis tahes muid ravimeid.**

- antibiootikumid (nt rifabutiin, rifampitsiin, klaritromütsiin);
- vähivastased ravimid (nt abematsikliib, afatiniib, apalutamiid, tseritiniib, enkorafeniib, ibrutiniib, venetoklaks, enamus türosiinkinaasi inhibiitoreid nagu dasatiniib ja nilotiniib, samuti vinkristiin ja vinblastiin);
- antikoagulantid (nt varfariin, rivaroksabaan, vorapaksaar);
- antidepressandid (nt trasodoon, bupropioon);
- epilepsiavastased ravimid (nt karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal, lamotrigiin ja valproaat);
- seentevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool);
- podagravastased ravimid (nt kolhitsiin). Te ei tohi võtta Lopinavir/Ritonavir Mylani koos kolhitsiiniga, kui teil on neeru- ja/või maksaprobleemid (vt ka lõik **Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani** eespool);
- tuberkuloosivastane ravim (bedakviliin, delamaniid);
- viirusvastased ravimid, mida kasutatakse kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks täiskasvanutel (nt glekapreviir/pibrentasviir ja sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir);
- erektsioonihäirete ravimid (nt sildenafil ja tadalafil);
- fusidiinhape, mida kasutatakse luude ja liigeste infektsioonide pikaajaliseks raviks (nt osteomüeliidi korral);
- südameravimid, sh:
  - digoksiin;
  - kaltsiumikanali antagonistid (nt felodipiin, nifedipiin, nikardipiin);
  - ravimid, mida kasutatakse südamerütmi korrigeerimiseks (nt bepridiil, süsteemne lidokaiin, kinidiin);
- HIV CCR5 antagonist (nt maravirok);
- HIV-1 integraasi inhibiitor (nt raltegraviir);
- levotüroksiin (kasutatakse kilpnäärme probleemide raviks);
- ravimid, mida kasutatakse kolesterooli taseme langetamiseks (nt atorvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin või simvastatiin);
- ravimid, mida kasutatakse astma ja teiste kopsudega seotud probleemide, nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks (nt salmeterool);

- ravimid, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (nt bosentaan, riotsiguuaat, sildenafil, tadalafil);
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (nt tsüklosporiin, siroliimus (rapamütsiin), takroliimus);
- ravimid, mida kasutatakse suitsetamise mahajätmiseks (sh bupropioon);
- valuvaigistid (nt fentanüül);
- morfiinilaadsed ravimid (nt metadoon);
- mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTId) (sh efavirens, nevirapiin);
- suukaudsed rasestumisvastased preparaadid või rasestumisvastane plaaster (vt lõik „**Rasestumisvastased vahendid**”);
- proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir, indinaviir, ritonaviir, sakvinaaviir, tipranaviir);
- rahustid (nt süstitav midasolaam);
- steroidid (nt budesoniid, deksametasoon, flutikasoonpropionaat, etinüülöstradiool, triamtsinoloon).

**Lugege ravimite nimekirja eespool lõigus „Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani, kui te kasutate mõnda alljärgnevatest ravimitest”** informatsiooniks ravimite kohta, mida te ei tohi koos lopinaviiri/ritonaviiriga kasutada.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta või teie laps võtab, on hiljuti võtnud või kavatseb võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

#### **Ereksioonihäirete ravimid (avanafiil, vardenafiil, sildenafil, tadalafil)**

- **Ärge võtke lopinaviiri/ritonaviiri**, kui te võtate avanafiili või vardenafiili.
- Te ei tohi võtta lopinaviiri/ritonaviiri koos sildenafiliga, mida kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsuarteris) raviks (vt ka lõik „**Ärge võtke Lopinavir/Ritonavir Mylani**” eespool)
- Kui te kasutate samaaegselt lopinaviiri/ritonaviiri ja sildenafili või tadalafilit, esineb teil oht selliste kõrvaltoimete tekkeks nagu vererõhu langus, minestus, nägemishäired, suguti jäigastumine rohkem kui 4 tunniks. Kui teil püsib ereksioon kauem kui 4 tundi, peate te peenise pöördumatu kahjustuse vältimiseks pöörduma **viivitamatult** arsti poole. Teie arst võib teile neid ilminguid selgitada.

#### **Rasestumisvastased vahendid**

- Kui te kasutate suukaudset rasestumisvastast preparaati või rasestumisvastast plaastrit, peate te täiendavalt (või ainult) mõnda teist tüüpi rasestumisvastast meetodit kasutama hakkama (nt kondoom), kuna lopinaviir/ritonaviir võib nõrgendada suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja rasestumisvastaste plaastrite toimet.
- Lopinaviiri/ritonaviiri ei vähenda riski nakatada teisi HIV-ga. Te peate rakendama sobivaid ettevaatusmeetmeid (nt kasutama kondoomi), et vähendada riski nakatada teisi seksuaalkontaktil.

#### **Rasedus ja imetamine**

- Kui te plaanite rasestuda, olete või võite olla rase või toidate last rinnaga, informeerige sellest **viivitamatult** oma arsti.
- Last rinnaga toitvad emad ei tohi lopinaviiri/ritonaviiri ilma arsti erinõuandeta võtta.
- Kuna HIV-infektsiooniga naiste puhul esineb oht nakatada imikut rinnapiima kaudu HIV-ga, ei ole neil üldse soovitatav last rinnaga toita.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Lopinaviiri/ritonaviiri võimalikku toimet auto juhtimisele ja masinatega töötamisele ei ole spetsiaalselt uuritud. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui teil esinevad kõrvaltoimed (nt iiveldus), mis mõjutavad teie võimekust tegutseda ohutult. Võtke ühendust oma arstiga.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta

Oluline on Lopinavir/Ritonavir Mylani tablette neelata tervelt, mitte närida, poolitada või purustada. Patsiendid, kellel on raskusi tableti neelamisel, peavad uurima, kas saadaval on teisi, paremini sobivaid ravimvorme.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole kindel, kuidas te peate oma ravimit võtma, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui palju ja millal tuleb Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta?

#### Kasutamine täiskasvanutel

- Tavaline annus täiskasvanutele on 400 mg/100 mg kaks korda ööpäevas, s.o iga 12 tunni järel, kombineeritult teiste HIV-vastaste ravimitega. Täiskasvanud patsiendid, kes ei ole eelnevalt teisi viirusvastaseid ravimeid võtnud, võivad lopinaviiri/ritonaviiri tablette võtta ka üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg. Teie arst määrab, mitu tabletti te peate võtma. Täiskasvanud patsiendid, kes on varem võtnud teisi viirusvastaseid ravimeid, võivad võtta lopinaviiri/ritonaviiri tablette üks kord ööpäevas annuses 800 mg/200 mg, kui nende arst otsustab, et see on sobiv.
- Lopinaviiri/ritonaviiri ei tohi manustada üks kord ööpäevas kombinatsioonis koos efavirensi, nevirapiini, karbamasepiini, fenobarbitaali või fenütoiiniga.
- Lopinaviiri/ritonaviiri tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

#### Kasutamine 2-aastastel ja vanematel lastel

- Lastel määrab sobiva annuse (tablettide arvu) arst, arvestades annuse välja lapse kehapikkuse ja -kaalu alusel.
- Lopinaviiri/ritonaviiri tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Lopinaviir/ritonaviir on saadaval ka 200 mg/50 mg õhukese polümeerikattega tablettidega. Teised ravimvormid võivad paremini sobida lastele; pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui te võtate või teie laps võtab Lopinavir/Ritonavir Mylani rohkem kui ette nähtud

- Kui te avastate, et manustasite lopinaviiri/ritonaviiri rohkem kui ette nähtud, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- Kui te ei saa oma arsti kätte, pöörduge lähimasse haiglasse.

### Kui te unustate või teie laps unustab Lopinavir/Ritonavir Mylani võtta

#### Kui te võtate lopinaviiri/ritonaviiri kaks korda ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 6 tundi, siis võtke vahelejäänud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 6 tundi, siis ärge vahelejäänud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### Kui te võtate lopinaviiri/ritonaviiri üks kord ööpäevas

- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud vähem kui 12 tundi, siis võtke vahelejäädud annus nii kiiresti kui võimalik ja seejärel jätkake oma ettenähtud annuste tavapärasest võtmist nagu arst on teile määranud.
- Kui märkasite, et annus jäi võtmata ning teie tavapärasest ravimi võtmise ajast on möödunud rohkem kui 12 tundi, siis ärge vahelejäädud annust võtke. Võtke järgmine annus nii nagu tavaliselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate või teie laps lõpetab Lopinavir/Ritonavir Mylani võtmise**

- Ärge lõpetage lopinaviiri/ritonaviiri ööpäevast annust ega muutke seda ilma arstiga kõigepealt konsulteerimata.
- Lopinaviiri/ritonaviiri peab alati võtma kaks korda ööpäevas, et aidata hoida kontrolli all teie HIV infektsiooni, vaatamata sellele kui hästi te ennast tunnete.
- Lopinaviiri/ritonaviiri võtmine vastavalt soovitudele annab teile parimad võimalused lükata edasi ravimresistentsuse kujunemine selle preparaadi suhtes.
- Kui mõni kõrvaltoime takistab teil võtta lopinaviiri/ritonaviiri vastavalt õpetusele, rääkige sellest kohe arstile.
- Hoidke alati käepärast piisaval hulgal lopinaviiri/ritonaviiri, et teil ei tekiks olukorda, kus ravim on otsa lõppenud. Kui lähete reisima või peate minema haiglasse, veenduge, et teil on kaasas piisavalt lopinaviiri/ritonaviiri, millest jätkub järgmise võimaluseni ravimit osta.
- Jätkake ravimi võtmist niikaua, kui arst on soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka lopinaviir/ritonaviir põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Raskusi võib esineda lopinaviirist/ritonaviirist tingitud kõrvaltoimete eristamisel nendest kõrvaltoimetest, mis on tingitud teistest samaaegselt kasutatavatest ravimitest, aga samuti HIV-infektsiooni komplikatsioonidena ilmnevatest nähtudest.

HIV ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning vere lipiididesisalduse muutusi põhjustavad mõnikord HIV ravimid ise. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

**Seda ravimit võtnud patsiendid on teatanud järgmistest kõrvaltoimetest.** Mõne loetletud sümptomi või muu kõrvaltoime tekkimisel teavitage sellest koheselt oma arsti. Seisundi püsimisel või halvenemisel otsige meditsiinilist abi.

**Väga sage:** võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon.

**Sage:** võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st

- kõhunäärmepõletik;
- oksendamine, suurenenud kõht, valu kõhu ülemises ja alumises piirkonnas, gaasid, seedehäire, söögiisu vähenemine, refluks maost söögitorusse, mis võib põhjustada valu;
  - **Rääkige oma arstile**, kui teil tekib iiveldus, oksendamine või kõhuvalu, kuna need võivad viidata pankreatiidile (kõhunäärmepõletik).
- kõhu, soolte ja käärsoole põletik või turse;

- suurenenud kolesteroolisisaldus veres, suurenenud triglütseriidide sisaldus veres, kõrge vererõhk;
- organismi vähenenud suhkru töötlemise võime sh suhkurtõbi, kaalulangus;
- punaliblede vähesus veres, valgeliblede (võitlevad infektsioonidega) vähesus veres;
- lööve, ekseem, rasuste nahasoomuste kogunemine;
- pearinglus, ärevus, magamiskäitumine;
- väsimus, jõu ja energia puudus, peavalu, sh migreen;
- hemorroidid;
- maksapõletik, sh maksaensüümide aktiivsuse tõus;
- allergilised reaktsioonid, sh nõgestõbi ja põletik suus;
- alumiste hingamisteede infektsioon;
- lümfisõlmede suurenemine;
- impotentsus, ebanormaalselt vererohke või pikaajaline menstruatsioon või menstruatsiooni puudumine;
- lihaste häired nagu nõrkus ja spasmid, liiges-, lihas- ja seljavalu;
- perifeerse närvisüsteemi närvide kahjustus;
- öine higistamine, sügelus, lööve koos nahakülmudega, nahainfektsioon, naha või karvanääpsude põletik, vedeliku kogunemine rakkudesse või kudedesse.

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st

- ebanormaalsed unenäod;
- maitsetundlikkuse muutus või kadu;
- juuste kadu;
- atrioventrikulaarne blokaad kardiogrammis (EKG);
- arterite lupjumine, mis võib viia südameataki või rabanduseni;
- veresoonte ja kapillaaride põletik;
- sapipõiepõletik;
- kontrollimatu värisemine;
- kõhukinnisus;
- süvaveenipõletik, mis on tingitud verehüübist;
- suukuivus;
- võimetus kontrollida sisikonda;
- maole järgneva peensoole osa põletik, seedetrakti haav või haavand, seedetrakti või pärasoole veritsus;
- punaliblede esinemine uriinis;
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine (kollatõbi);
- maksa suurenemine, maksa rasvladestused;
- munandite funktsiooni puudumine;
- olemasoleva mitteaktiivse infektsiooniga seotud sümptomite ägenemine (immuunrekonstitutsioon);
- suurenenud isu;
- bilirubiini (punaliblede lagundamisel tekkinud pigment) ebanormaalselt kõrge tase veres;
- seksuaaltungi vähenemine;
- neerupõletik;
- ebapiisavast verevarustusest tingitud luude hävimine;
- haavad või haavandid suus, kõhu ja sisikonna põletik;
- neerukahjustus;
- lihaskiudude lagunemine, ning sellele järgnev lihaskiudude osiste (müoglobiini) vabanemine vereringesse;
- heli ühes või mõlemas kõrvas (nt sumin, helin või vilin);
- treemor;
- ühe südameklapi (trikuspiidklapi) ebanormaalselt sulgumine;
- vertiigo (peapööritus);
- nägemise häired, silma kahjustus;
- kehakaalu suurenemine.

**Harv:** võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st



- raske või eluohtlik nahalööve ja villid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem).

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylani säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni:“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Plastpudelites ravimeid kasutage 120 päeva jooksul pärast esmast avamist.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Lopinavir/Ritonavir Mylan sisaldab**

- Toimeained on lopinaviir ja ritonaviir.
- Teised koostisosad on sorbitaanlauraat, kolloidne veevaba ränidioksiid, kopovidoon, naatriumstearüülfumaraat, hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool, hüdroksüpropüülselluloos, talk, polüsorbaat 80.

### **Kuidas Lopinavir/Ritonavir Mylan välja näeb ja pakendi sisu**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg polümeerikattega tabletid on valged ovaalsed kaksikkumerad viltuse otsaga tabletid, mille ühele küljele on pressitud “MLR4” ja teine külg on tühi.

Need on saadaval mitmikblisterpakendites, mis sisaldavad 60 või 60×1 (2 karpi 30 või 30×1 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti ja plastpudelites (sisaldab desikanti, mida **ei tohi** süüa), kus on 60 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prantsusmaa

### **Tootja:**

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

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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  
+49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**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 7723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.