

**LIITE I**

**VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Noin 15,0 mm x 8,0 mm, valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”MLR4” ja toisella puolella ei mitään.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Noin 18,8 mm x 10,0 mm, valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkinä ”MLR3” ja toisella puolella ei mitään.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Lopinaviiri/ritonaviiri on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HI-virus (HIV-1) -tartunnan saaneiden yli 2-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten hoitoon.

Lopinaviirin/ritonaviirin valinnasta proteaasineestäjällä hoidettujen HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden hoitoon pitäisi päättää yksilöllisten virusresistenssimääritysten ja potilaan aiemman hoidon perusteella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Vain HIV-infektioiden hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tulee määrätä lopinaviiria/ritonaviiria.

Lopinaviiri/ritonaviiritabletit tulee niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

#### Annostus

*Aikuiset ja nuoret*

Lopinaviiri/ritonaviiritablettien suositeltu vakioannos on 400/100 mg (kaksi 200/50 mg:n tablettia) kahdesti päivässä ruoan kanssa tai ilman. Aikuisilla potilailla, tapauksissa, joissa kerran päivässä -annostusta pidetään tarpeellisena potilaan hoidon kannalta, lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja voidaan antaa 800/200 mg (neljä 200/50 mg:n tablettia) kerran päivässä ruoan kanssa tai ilman. Kerran päivässä -annostelu pitäisi rajoittaa niihin aikuisiin potilaisiin, joilla on vain erittäin vähän proteaasineestäjään (PI) liittyviä mutaatioita (ts. vähemmän kuin 3 PI-mutaatiota kliinisten tutkimusten tulosten mukaisesti; katso tutkimuspopulaation yksityiskohtainen kuvaus kohdasta 5.1), ja ottaen huomioon virologisen supression heikomman kestävyuden (katso kohta 5.1) ja ripulin suuremman riskin (katso kohta 4.8) verrattuna suositeltuun vakioannosteluun kahdesti päivässä.

*Pediatriiset potilaat (vähintään 2 vuoden ikäiset)*

Aikuisten lopinaviiri-/ritonaviiritablettien annosta (400/100 mg kahdesti päivässä) voidaan käyttää lapsilla, jotka painavat vähintään 40 kg tai joiden kehon pinta-ala\* on yli 1,4 m<sup>2</sup>. Sellaisten lasten kohdalla, jotka painavat alle 40 kg tai joiden kehon pinta-ala on 0,5–1,4 m<sup>2</sup> ja jotka pystyvät nielemään tabletteja, katso seuraavaa annosteluohjettaulukkoa. Saatavilla olevan tiedon perusteella lopinaviiria/ritonaviiria ei pitäisi antaa kerran päivässä -annosteluna pediatriisille potilaille (katso kohta 5.1).

Ennen kuin määrätään 100/25 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja, on arvioitava pienten lasten kyky niellä tabletit ehjinä. Lopinaviirin/ritonaviirin saatavuus sopivammassa muodossa niille lapsille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja, pitäisi tarkistaa.

Seuraavassa taulukossa on annosteluohjeet 100/25 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritableteille kehon painon ja kehon pinta-alan perusteella.

<b>Annostusohjeet lapsille ilman efavirentsin tai nevirapiinin samanaikaista käyttöä*</b>		
Paino (kg)	Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Suosittelu 100/25 mg:n tablettien määrä kahdesti päivässä
15–25	≥ 0,5–< 0,9	2 tablettia (200/50 mg)
> 25–35	≥ 0,9–< 1,4	3 tablettia (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablettia (400/100 mg)

\* painoon perustuvista annossuosituksista on vain rajoitetusti tietoa

Jos se on mukavampaa potilaille, voidaan harkita 200/50 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritablettien antamista yksin tai yhdessä 100/25 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kanssa suositellun annoksen saavuttamiseksi.\* Kehon pinta-ala voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

$$\text{Kehon pinta-ala (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{pituus (cm)} \times \text{paino (kg)}) / 3600}$$

*Alle 2-vuotiaat lapset*

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

*Samanaikainen hoito: efavirentsi tai nevirapiini*

Seuraavassa taulukossa annetaan annosteluohjeet lopinaviiri-/ritonaviiritableteille kehon pinta-alan perusteella käytettäessä yhdessä efavirentsin tai nevirapiinin kanssa lapsilla.

<b>Annostusohjeet lapsille, jotka käyttävät samanaikaisesti efavirentsiä tai nevirapiinia</b>	
Kehon pinta-ala (m <sup>2</sup> )	Suosittelu lopinaviiri-/ritonaviiriannos (mg) kahdesti päivässä. Sopiva annos voidaan saavuttaa kahdella saatavilla olevalla lopinaviiri-/ritonaviiritablettien vahvuudella: 100/25 mg ja 200/50 mg.*

$\geq 0,5 - < 0,8$	200/50 mg
$\geq 0,8 - < 1,2$	300/75 mg
$\geq 1,2 - < 1,4$	400/100 mg
$\geq 1,4$	500/125 mg

\* Tabletteja ei saa pureskella, jakaa tai murskata. *Maksan vajaatoiminta:* Lopinaviiripitoisuuden lisääntymistä noin 30%:lla on todettu HIV-potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, mutta sillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2). Tutkimustietoa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole käytettävissä. Lopinaviiria/ritonaviiria ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lopinaviirin ja ritonaviirin munuaispuhdistuma on hyvin pieni, joten munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti johda plasman lopinaviiripitoisuuden suurenemiseen. Lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu verestä merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä.

#### *Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen*

- Lopinaviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen.
- Raskaana oleville naisille ei suositella annosteltavan lopinaviiria/ritonaviiria päivittäisenä kertannoksena puutteellisen farmakokineettisen ja kliinisen tiedon takia.

#### Antotapa

Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit annetaan suun kautta ja ne on nieltävä kokonaisina pureskelematta, jakamatta tai murskaamatta niitä. Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat estävät P450:n CYP3A-entsyymiä. Lopinaviiria/ritonaviiria ei tule antaa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on suuressa määrin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden suuret pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia lääkevalmisteita ovat:

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkeaineet	Perustelu
<b>Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen pitoisuus suurenee</b>		
$\alpha_1$ -salpaajat	Alfutsosiini	Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota. Yhtäaikainen käyttö alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Angina pectoris - lääkkeet	Ranolatsiini	Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
Rytmihäiriölääkkeet	Amiodaroni, dronedaroni	Plasman amiodaroni- ja dronedaronipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden tai muiden vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).

<b>Lääkeryhmä</b>	<b>Ryhmään kuuluvat lääkkeaineet</b>	<b>Perustelu</b>
Antibiootit	Fusidiinihappo	Plasman fusidiinihappopitoisuus nousee. Yhtäaikainen annostelu fusidiinihapon kanssa dermatologisissa infektoissa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Syöpälääkkeet	Neratinibi  Venetoklaksi	Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).  Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5).
Kihti­lääkkeet	Kolkisiini	Plasman kolkisiinipitoisuus nousee. Voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeäuhkaavia reaktioita potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Antihistamiinit	Astemitsoli, terfenadiini	Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.5).
Psykoosilääkkeet/ Neuroleptit	Lurasidoni	Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5).
	Pimotsidi	Plasman pimotsidipitoisuuden nousu lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien tai muiden tälle lääkeaineelle tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5).
	Ketiapiini	Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).
Ergotalkaloidit	Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyylieronoviini	Ergot-johdannaisten pitoisuus plasmassa nousee. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen mukaan lukien vasospasmi ja iskemia (ks. kohta 4.5).
Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet	Sisapridi	Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.5).
Virusspesifiset C-hepatiittilääkkeet	Elbasviiri/gratsopreviiri	Lisääntynyt alaniiniaminotransaminaasin (ALAT) kohoamisriski (ks. kohta 4.5).

Lääkeryhmä	Ryhmään kuuluvat lääkkeaineet	Perustelu
	Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri dasabuviirin kanssa tai ilman	Plasman paritapreviiripitoisuuksien nousu lisää alaniiniaminotransaminaasin (ALAT) kohoamisriskiä (ks. kohta 4.5).
Lipidejä muuntavat lääkkeaineet		
HMG CoA-reduktaasin estäjät	Lovastatiini, simvastatiini	Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyyysin riskiä (ks. kohta 4.5).
MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä	Lomitapidi	Plasman lomitapidipitoisuus nousee (ks. kohta 4.5).
Fosfodiesteriini (PDE5) -inhibiittori	Avanafiili	Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
	Sildenafilafiili	Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiliä käytetään keuhkoverenpainetauden hoitoon. Sildenafilin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafilin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4. ja 4.5.
	Vardenafiili	Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
Rauhoittavat lääkkeet/ unilääkkeet	Suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami	Suun kautta otettava midatsolaami- ja triatsolaamipitoisuuksien nousu plasmassa lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa ks. kohta 4.5.
<b>Lopinaviiri/ritonaviiripitoisuus pienenee</b>		
Rohdosvalmisteet	Mäkikuisma	Mäkikuismaa ( <i>Hypericum perforatum</i> ) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää, koska samanaikainen käyttö voi laskea pitoisuuksia plasmassa ja heikentää lopinaviirin ja ritonaviirin kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5)

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

*Muu samanaikainen sairaus*

##### Maksan vajaatoiminta

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta ja tehoa vaikeiden maksasairauksien yhteydessä ei ole tutkittu. Lopinaviiri/ritonaviiri on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks.

kohta 4.3). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti hengenvaarallisten maksan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muutokset maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Mikäli näiden potilaiden maksasairaus pahenee, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Kohonneita transaminaasitasoja yksin tai yhdessä kohonneen bilirubiinitason kanssa on raportoitu HIV-1 monoinfektioituneilla potilailla ja yksilöillä, jotka ovat saaneet HIV-altistuksen jälkeistä estohoitoa. Muutokset ovat ilmenneet niinkin aikaisin kun 7 päivän kuluttua muiden antiretroviraalien kanssa aloitetusta lopinaviiri/ritonaviiri-hoidosta. Joissakin tapauksissa maksan vajaatoiminta on ollut vakava.

Asianmukainen laboratoriotestaus tulee tehdä ennen lopinaviiri/ritonaviiri-hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.

### Munuaisten vajaatoiminta

Koska lopinaviirin ja ritonaviirin eliminoituminen munuaistesteistä on olematonta, pitoisuuden suurenemista plasmassa ei odoteta tapahtuvan potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Koska lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että ne eliminoituisivat merkittävästi hemodialyysissä tai peritoneaaldialyysissä.

### Hemofilia

Proteaasineistäjähoitoa saaneilla tyypin A ja B hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuototaipumuksen lisääntymistä, mm. spontaaneja hematoomia iholle ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasineistäjähoitoa voitiin jatkaa tai hoito aloittaa uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys osoitettiin, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

### Haimatulehdus

Haimatulehdistusta on esiintynyt lopinaviiria/ritonaviiria saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Useimmissa näistä tapauksista potilailla on ollut aiemmin haimatulehdus ja/tai he ovat saaneet samanaikaista hoitoa muilla haimatulehduksen kehittymiseen yhdistettävillä lääkkeillä. Huomattava triglyseridien nousu on haimatulehduksen kehittymisen riskitekijä. Potilailla, joilla on pitkälle kehittynyt HIV-infektio, voi olla suurentunut triglyseridien nousun ja haimatulehduksen riski.

Haimatulehdistusta tulee epäillä, jos siihen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen muutoksia (seerumin lipaasin tai amylaasin nousu) esiintyy. Haimatulehduksen yhteydessä lopinaviiri/ritonaviirihoito tulee keskeyttää (ks. kohta 4.8 ).

### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART-hoidon) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeeniin aiheuttama oireeton tai residuaalinen infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu elpyvässä immuniteetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

### PR-välin piteneminen

Lopinaviirin/ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli piilevä rakenteellinen sydänvika ja olemassa olevia johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Lopinaviiria/ritonaviiria tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

### Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

### Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka kumpikin ovat P450:n CYP3A-entsyymien estäjiä. Lopinaviiri/ritonaviiri suurentaa todennäköisesti pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Tämä samanaikaisesti annettujen lääkkeiden pitoisuuden suureneminen plasmassa saattaa voimistaa tai pitkittää niiden terapeutista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten proteaasinestäjät voivat suurentaa bedakiliinialtistusta, mikä saattaa suurentaa bedakiliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Bedakiliiniin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä on näin ollen vältettävä. Jos hyödyt kuitenkin ylittävät riskit, bedakiliiniin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja bedakiliinin valmisteyhteenvedo).

Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A-estäjän (kuten lopinaviiri/ritonaviiri) kanssa voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos delamanidin samanaikainen käyttö lopinaviirin/ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitajakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenvedo).

Henkeäuhkaavia ja kuolemaan johtaneita yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A:n estäjillä kuten ritonaviirilla. Yhtäaikainen käyttö kolkisiinin kanssa on vasta-aiheista munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 4.5).



Lopinaviirin/ritonaviirin yhdistämistä ei suositella:

- tadalafiiliin, jota käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon (ks. kohta 4.5);
- riosiguaattiin (ks. kohta 4.5);
- vorapaksaariin (ks. kohta 4.5);
- fusidiinihappoon osteo-artikulaaristen infektioiden hoidossa (ks. kohta 4.5);
- salmeteroliin (ks. kohta 4.5);
- rivaroksabaaniin (ks. kohta 4.5).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä harkita myös, jos lopinaviiria/ritonaviiria käytetään samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjän käyttö on aiheellista, suositellaan pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

#### *PDE5-estäjät*

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafiliä tai tadalafiilia erektiohäiriöiden hoitoon potilaalle, joka käyttää lopinaviiria/ritonaviiria. Näiden lääkkeiden ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti huomattavasti PDE5-estäjäpitoisuuksia ja voi siten aiheuttaa näihin lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia, joita voivat olla hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.5). Avanafiilin tai vardenafiilin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävän sildenafilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä lopinaviiria/ritonaviiria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan QT-välin pitenemistä, esim. kloorifeniramiini, kinidiini, erytromysiini, klaritromysiini. Lopinaviiri/ritonaviiri voi suurentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia ja lisätä niiden sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Prekliinisissä tutkimuksissa lopinaviirin/ritonaviirin lopinaviirin/ritonaviirin käytön yhteydessä on todettu sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi lopinaviirin/ritonaviirin lopinaviirin/ritonaviirin mahdollisia sydänvaikutuksia ei voida tällä hetkellä sulkea pois (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja rifampisiinin yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa aiheuttaa voimakasta lopinaviiripitoisuuden alenemista, mikä voi puolestaan heikentää lopinaviirin hoitovaikutusta. Riittävä altistus lopinaviiri/ritonaviirille voidaan saavuttaa käyttämällä korkeampia lopinaviiri/ritonaviiriannoksia, mutta tähän liittyy suurentunut toksisuuden vaara maksaan ja ruoansulatuselimistöön. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä on vältettävä ellei se ole ehdottoman tarpeellista. (ks. kohta 4.5).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien glukokortikoidien, kuten budesonidin ja triamsinolonin, samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole systeemisten kortikosteroidivaikutusten (esim. Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisen suppressio) riskiä suurempi (ks. kohta 4.5).

#### Muuta

Lopinaviiri/ritonaviiri ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia. Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi. Lopinaviiria/ritonaviiria käyttäville voi silti kehittyä infektiota ja muita HIV-infektion ja AIDSin liitännäissairauksia.

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat ovat P450:n CYP3A-entsyymien estäjiä *in vitro*. Lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen anto pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa voi aiheuttaa toisen lääkevalmisteen pitoisuuden suurenemisen plasmassa, mikä voi voimistaa tai pitkittää hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Lopinaviiri/ritonaviiri ei estä CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1-, CYP2B6- eikä CYP1A2-entsyymiä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina (ks. kohta 4.3).

Lopinaviirin/ritonaviirin on osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa *in vivo* ja lisäävän eräiden sytokromi P450-entsyymien (mm. CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien) kautta ja glukuronidoinnalla metaboloituvien lääkevalmisteiden biotransformaatiota. Tämä voi pienentää samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa ja heikentää niiden tehoa.

Kohdassa 4.3 luetellaan lääkevalmisteet, jotka ovat vasta-aiheisia nimenomaan odotettavissa olevien yhteisvaikutusten ja mahdollisten haittavaikutusten vakavuuden vuoksi.

Ellei toisin mainita, kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin lopinaviiri/ritonaviiri-kapseleilla, joilla saavutettu lopinaviiripitoisuus on noin 20% pienempi kuin 200/50 mg tableteilla.

Tiedossa olevat ja teoreettisesti mahdolliset yhteisvaikutukset tiettyjen retroviruslääkkeiden ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

##### Yhteisvaikutustaulukko

Lopinaviirin/ritonaviirin ja samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa (“↑” = suurenee, “↓” = pienenee, “↔” = ei muutosta, “x 1” = kerran vuorokaudessa, “x 2” = kahdesti vuorokaudessa ja “x 3” = kolmesti vuorokaudessa).

Ellei toisin mainita, tässä lueteltavissa tutkimuksissa on käytetty lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksia (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
<b><i>Retroviruslääkkeet</i></b>		
<i>Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</i>		
Stavudiini, lamivudiini	Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Abakaviiri, tsidovudiini	Abakaviiri, tsidovudiini: lopinaviiri/ritonaviiri tehostaa glukuronidaatiota ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia.	Abakaviiri- ja tsidovudiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.
Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti, 300 mg x 1 (vastaten 245 mg tenofoviiridisoproksiilia)	Tenofoviiri: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa. Tenofoviiripitoisuuksien suureneminen saattaa voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä.

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteisokopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</i>		
Efavirentsi, 600 mg x 1	Lopinaviiri: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Lopinavir/Ritonavir Mylan -tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti efavirentsiä.
Efavirentsi, 600 mg x 1  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 500/125 mg x 2)	Lopinaviiri: ↔ (verrattuna käyttöön ainoana lääkkeenä annoksilla 400/100 mg x 2)	Lopinavir/Ritonavir Mylania ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti efavirentsiä.
Nevirapiini, 200 mg x 2	Lopinaviiri: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Lopinavir/Ritonavir Mylan -tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti nevirapiinia.
Etraviriini (Lopinaviiri/ritonaviiri tabletti 400/100 mg x 2)	Etraviriini: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Rilpiviriini (Lopinaviiri/ritonaviiri kapseli 400/100 mg x 2)	Rilpiviriini : AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (CYP3A entsyymien esto)	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja rilpiviriinin samanaikainen käyttö nostaa rilpiviriinin plasmakonsentraatiota, mutta annoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä.
<i>HIV CCR5 - estäjät</i>		
Maraviroki	Maraviroki: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97%,  johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-entsyymien toiminnan estosta.	Maravirokin annos pitää laskea tasolle 150 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylania 400/100 mg x 2.
<i>Integraasin estäjä</i>		
Raltegraviiri	Raltegraviiri: AUC: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30%  Lopinaviiri: ↔	
<i>Muiden HIV-proteasainestäjien samanaikainen käyttö</i> Nykyisten hoitosuosituksen mukaan kahdella proteasainestäjällä toteutettavaa yhdistelmähoitoa ei yleensä suositella.		
Fosamprenaviiri/ ritonaviiri (700/100 mg x 2) (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2)  tai  Fosamprenaviiri (1 400 mg x 2) (Lopinaviiri/ritonaviiri, 533/133 mg x 2)	Fosamprenaviiri: Amprenaviiripitoisuudet pienenevät merkitsevästi.	Kun suurempia fosamprenaviiriannoksia (1 400 mg x 2) käytettiin yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin (533/133 mg x 2) kanssa potilailla, jotka olivat saaneet aiempia proteasainestäjähoitoja, ruoansulatuskanavan häirtävaikutusten esiintymistiheys suureni ja triglyseridiarvojen kohoaminen yleistyi, mutta virologinen teho ei parantunut, kun yhdistelmähoitoa verrattiin tavanomaisiin fosamprenaviiri-/ritonaviiriannoksiin. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.  Lopinavir/Ritonavir Mylania ei pidä antaa kerran päivässä yhdessä amprenaviirin kanssa.
Indinaviiri, 600 mg x 2	Indinaviiri: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↓ (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)  Lopinaviiri: ↔ (verrattuna historiallisiin verrokkeihin)	Yhdistelmän tehon ja turvallisuuden kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu.
Sakinaviiri 1 000 mg x 2	Sakinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Tipranaviiri/ritonaviiri (500/100 mg x 2)	Lopinaviiri: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.
<i>Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet</i>		
Omepratsoli (40 mg x 1)	Omepratsoli: ↔ Lopinaviiri: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Ranitidiini (150 mg kerta-annos)	Ranitidiini: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
<i>α<sub>1</sub>-salpaajat</i>		
Alfutsosiini	Alfutsosiini: lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja alfutsosiinin yhtäaikainen käyttö

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
	toimintaa estävän vaikutuksen takia alfutsosiinin pitoisuuden oletetaan nousevan.	on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska alfutsosiiniin liittyvä toksisuus (mukaan lukien hypotensio) saattaa lisääntyä.
<i>Kipulääkkeet</i>		
Fentanyyli	Fentanyyli: Suurentunut haittavaikutusten riski (hengityslama, sedaatio) johtuen plasman suurentuneesta lääkepitoisuudesta, joka johtuu lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4 estosta.	Huolellista haittavaikutusten (etenkin hengityslaman, mutta myös sedaation) seuranta suositellaan kun fentanyyliä käytetään yhdessä Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa.
<i>Angina pectoris -lääkkeet</i>		
Ranolatsiini	Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Amiodaroni, dronedaroni	Amiodaroni, dronedaroni: pitoisuudet voivat nousta johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4:n estosta.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja amiodaronin tai dronedaronin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska rytmihäiriöiden ja muiden vakavien haittavaikutuksien riski saattaa suurentua.
Digoksiini	Digoksiini: lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin toimintaa ja voi siten suurentaa plasman lääkepitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat pienentyä vähitellen P-gp:n toiminnan lisääntyessä.	Varovaisuutta on noudatettava, ja digoksiinipitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa, jos Lopinavir/Ritonavir Mylania ja digoksiinia käytetään samanaikaisesti. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos Lopinavir/Ritonavir Mylania määrätään digoksiinia käyttäville potilaille, sillä ritonaviirin akuutti P-gp:n toimintaa estävä vaikutus suurentaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksia merkittävästi. Digoksiinihoidon aloittaminen Lopinavir/Ritonavir Mylania käyttävillä potilailla johtaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksien odotettua maltillisempaan suurenemiseen.
Bepридиili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini	Bepридиili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini: pitoisuudet voivat suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti lopinaviirin/ritonaviirin kanssa.	Varovaisuutta on noudatettava, ja lääkepitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa.

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
<i>Antibiootit</i>		
Klaritromysiini	Klaritromysiini: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa, joten on odotettavissa, että klaritromysiinin AUC-arvot suurentuvat kohtalaisesti.	Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tulee harkita klaritromysiiniannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa klaritromysiiniä ja Lopinavir/Ritonavir Mylania potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta.
<i>Syöpäälääkkeet</i>		
Abemasiklibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Abemasiklibin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.
Apalutamidi	Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa lopinaviiri-/ritonaviiri-altistuksen pienenemiseen.  Seerumin apalutamidipitoisuudet voivat nousta lopinaviiriin/ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Pienentyneen Lopinavir/Ritonavir Mylan -altistuksen seurauksena virologinen vaste voidaan menettää. Lisäksi apalutamidin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikainen käyttö voi suurentuneiden apalutamidipitoisuuksien seurauksena aiheuttaa vakavia haittatapahtumia kuten epileptisen kohtauksen. Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella.
Afatinibi (Ritonaviiri 200 mg x 2)	Afatinibi: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta.  Syynä lopinaviiriin/ritonaviiriin aiheuttama BCRP:n (rintasyöpäresistenssi proteiini/ ABCG2) sekä akuutti P-gp:n esto.	Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia ja Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään samanaikaisesti. Sovita annos afatinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.
Seritinibi	Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviiriin/ritonaviiriin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena.	Varovaisuutta on noudatettava, kun seritinibia ja Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään samanaikaisesti. Sovita

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
		annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia.
Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini	Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini: Suurentunut haittavaikutusten riski johtuen kohonneista seerumin lääkepitoisuuksista, jotka johtuvat lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4 estosta.	Potilaan kykyä sietää näitä syöpälääkkeitä tulee seurata huolellisesti.
Enkorafenibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Enkorafenibin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikainen käyttö voi suurentaa enkorafenibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti.
Ibrutinibi	Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Ibrutinibin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikainen anto voi suurentaa ibrutinibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta.
Neratinibi	Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Neratinibin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3).

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
Venetoklaksi	Syynä lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttama CYP3A:n esto.	Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitusvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenvedo).  Potilaiden, joiden annostitusvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta). Potilaita tulee seurata tarkasti venetoklaksin toksisuuden aiheuttamien oireiden varalta.
<i>Antikoagulantit</i>		
Varfariini	Varfariini: lopinaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C9-toimintaa, ja samanaikainen käyttö voi siten vaikuttaa lääkepitoisuuksiin.	INR-arvojen seuranta on suositeltavaa.
Rivaroksabaani (Ritonaviiri 600 mg x 2)	Rivaroksabaani: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55%, johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-enssyymin ja P-glykoproteiinin toiminnan estosta.	Rivaroksabaanin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin yhtäaikainen käyttö saattaa lisätä rivaroksabaani-altistusta, joka saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylan -hoitoa (ks. kohta 4.4).
Vorapaksaari	Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja vorapaksaarin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenvedo).
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Fenytoiini	Fenytoiini: lopinaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C9- ja CYP2C19-toimintaa ja pienensi siten vakaan tilan pitoisuuksia kohtalaisesti.	Varovaisuutta on noudatettava, jos fenytoiinia ja Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään samanaikaisesti. Fenytoiinipitoisuuksia tulee seurata, jos lääkettä käytetään



Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset
	Lopinaviiri: Fenytoiini indusoi CYP3A-toimintaa ja pienentää siten lääkepitoisuuksia.	samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa. Lopinavir/Ritonavir Mylan -annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös fenytoiinia. Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä. Lopinavir/Ritonavir Mylania ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti fenytoiinia.
Karbamatsepiini ja fenobarbitaali	Karbamatsepiini: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.  Lopinaviiri: karbamatsepiini ja fenobarbitaali indusoivat CYP3A-toimintaa, mikä voi pienentää lääkepitoisuuksia.	Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia ja Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään samanaikaisesti.  Karbamatsepiini- ja fenobarbitaalipitoisuuksia tulee seurata, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa.  Lopinavir/Ritonavir Mylan -annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia. Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä. Lopinavir/Ritonavir Mylania ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia.
Lamotrigiini ja valproaatti	Lamotrigiini: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%, johtuen lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta.  Valproaatti: ↓	Potilaita pitää seurata tarkasti valproiinihapon alentuneen vaikutuksen varalta käytettäessä Lopinavir/Ritonavir Mylania yhtäaikaaisesti valproiinihapon tai valproaatin kanssa.  <u>Potilaat, jotka aloittavat tai lopettavat Lopinavir/Ritonavir Mylanin käytön käyttäessään samanaikaisesti lamotrigiini- ylläpitoannosta: lamotrigiini-</u>

Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset
		<p>annosta saatetaan joutua nostamaan, jos Lopinavir/Ritonavir Mylanin käyttö aloitetaan, tai laskemaan, jos Lopinavir/Ritonavir Mylanin käyttö lopetetaan. Tämän vuoksi lamotrigiinin plasmapitoisuutta täytyy seurata, erityisesti ennen sekä kaksi viikkoa Lopinavir/Ritonavir Mylanin aloituksen tai lopetuksen jälkeen, jotta nähdään onko lamotrigiinin annosmuutokselle tarvetta.</p> <p><u>Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät Lopinavir/Ritonavir Mylania ja jotka aloittavat lamotrigiinin käytön:</u> lamotrigiinin suositellun annosnoston muuttamiseen ei pitäisi olla tarvetta.</p>
<i>Masennuslääkkeet ja anksoliyytit</i>		
Tratsodoni, kerta-annos (Ritonaviiri, 200 mg x 2)	<p>Tratsodoni: AUC: ↑ 2,4-kertaiseksi</p> <p>Tratsodonin ja ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja pyörtyminen.</p>	Ei ole tiedossa, suurentaako Lopinavir/Ritonavir Mylan tratsodonipitoisuuksia samalla tavalla. Yhdistelmää tulee käyttää varoen ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita.
<i>Sienilääkkeet</i>		
Ketokonatsoli ja itrakonatsoli	Ketokonatsoli ja itrakonatsoli: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.	Suuria ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella.
Vorikonatsoli	Vorikonatsoli: Lääkepitoisuudet voivat pienentyä.	Vorikonatsolin ja esim. Lopinavir/Ritonavir Mylanissa käytettävän pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 2) samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaskohtainen hyöty/riskiarvio puolla vorikonatsolin käyttöä.
<i>Kihti- ja sydämlääkkeet</i>		
Kolkisiini kerta-annos (Ritonaviiri 200 mg kaksi kertaa päivässä)	<p>Kolkisiini: AUC: ↑ 3-kertaiseksi C<sub>max</sub> : ↑ 1,8-kertaiseksi</p> <p>Johtuen ritonaviirin aiheuttamasta p-glykoproteiinin ja/tai CYP3A4-inhibitiosta</p>	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kolkisiinin yhtäaikainen käyttö potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta on vasta-aiheista johtuen mahdollisten kolkisiiniin liittyvien vakavien ja/tai henkeäuhkaavien reaktioiden

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
		kuten neuromuskulaarisen toksisuuden lisääntymisestä (mukaan lukien rabdomyolyyysi) (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeytystä suositellaan, jos potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on normaalia, on hoidettava Lopinavir/Ritonavir Mylanilla. Katso lisätietoja kolkisiinin valmisteyhteenvedosta.
<i>Antihistamiinit</i>		
Astemitsoli Terfenadiini	Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja astemitsolin ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska nämä lääkkeet voivat lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3).
<i>Infektiolääkkeet</i>		
Fusidiinihappo	Fusidiinihappo: Pitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja fusidiinihapon yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista dermatologisissa indikaatioissa johtuen fusidiinihapon aiheuttamien haittavaikutusten (erityisesti rabdomyolyyysin) lisääntyneestä riskistä (ks. kohta 4.3). Käytettäessä fusidiinihappoa osteo-artikulaarisiin infektioihin, kun yhteiskäyttö ei ole vältettävissä, on erittäin suositeltavaa seurata huolellisesti potilaan kliinistä tilaa lihaksiin liittyvien haittatapahtumien varalta (ks. kohta 4.4).
<i>Mykobakteerilääkkeet</i>		
Bedakiliini (kerta-annos)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2, toistuvia annoksia)	Bedakiliini: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Jos bedakiliinia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, plasman bedakiliinialtistukseen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi.  CYP3A4-toiminnan estyminen lopinaviirin/ritonaviirin vuoksi on todennäköistä.	Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi bedakiliinin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG seuranta ja transaminaasiarvoje seuranta on suositeltavaa (ks.

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
		kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenvedo) .
Delamanidi (100 mg x 2)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2)	Delamanidi: AUC: ↑ 22 %  DM-6705 (delamanidin aktiivinen metaboliitti): AUC: ↑ 30 %  Jos delamanidia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, DM-6705 altistukseen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi.	Jos delamanidin samanaikainen käyttö Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, DM 6705-metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenvedo).
Rifabutiini, 150 mg x 1	Rifabutiini (kanta-aine ja aktiivinen 25-O-desasetyylimetaboliitti): AUC: ↑ 5,7-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-kertaiseksi	Kun rifabutiinia annetaan Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa suositusannos on 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa valittuina päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten, mukaan lukien neutropenia ja uveiitti, monitoroinnin lisääminen tulee taata, koska lisääntynyt altistuminen rifabutiinille on odotettavaa. Rifabutiini-annoksen pienentäminen annostasolle 150 mg 2 kertaa viikossa valittuina päivinä on suositeltavaa potilaille, jotka eivät siedä 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa. On pidettävä mielessä, että kahdesti viikossa annettu 150 mg annos ei välttämättä mahdollista parasta mahdollista vaikutusta ja saattaa lisätä riskiä rifamysiini resistenssin kehittymiselle sekä johtaa hoidon epäonnistumiseen. Lopinavir/Ritonavir Mylanin annosta ei tarvitse muuttaa.
Rifampisiini	Lopinaviiri: Rifampisiini indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lopinaviiripitoisuuksia huomattavasti.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja rifampisiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä lopinaviiripitoisuuksien pieneminen voi heikentää lopinaviirin tehoa merkittävästi. Rifampisiinin CYP3A4-toimintaa indusoivaa vaikutusta on pystytty kompensoimaan muuttamalla Lopinavir/Ritonavir

Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset
		Mylan -annosta tasolle 400 mg/400 mg (Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonaviiri 300 mg) x 2. Annosmuutokseen voi kuitenkin liittyä ALAT-/ASAT-arvojen suurenemista ja ruoansulatuskanavan vaivojen lisääntymistä. Lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee näin ollen välttää, ellei sen katsota olevan ehdottoman välttämätöntä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, suurempia Lopinavir/Ritonavir Mylan -annoksia (400 mg/400 mg x 2) voidaan käyttää rifampisiin kanssa, jolloin turvallisuutta ja lääkepitoisuuksia tulee seurata tarkoin. Lopinavir/Ritonavir Mylan -annosta tulee suurentaa vasta rifampisiihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).
<i>Antipsykootit</i>		
Lurasidoni	Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan.	Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Pimotsidi	Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen seurauksena pimotsidin pitoisuuden odotetaan nousevan.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien hematologisten poikkeamien tai muiden näistä lääkkeistä aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.3).
Ketiapiini	Lopinaviiri/ritonaviiri estävät CYP3A-toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinikonsentraation voidaan odottaa nousevan.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä.
<i>Bentsodiatsepiinit</i>		
Midatsolaami	Suun kautta otettava midatsolaami: AUC: ↑ 13-kertaiseksi Parenteraalinen midatsolaami: AUC: ↑ 4-kertaiseksi Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir/Ritonavir Mylania ei tule käyttää samanaikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Lopinavir/Ritonavir Mylania

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
		<p>voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista.</p> <p>Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen.</p>
<i>β<sub>2</sub>-agonistit (pitkävaikutteiset)</i>		
Salmeteroli	<p>Salmeteroli: Pitoisuuden oletetaan nousevan lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen vuoksi</p>	<p>Yhdistelmä voi johtaa kardiovaskulaaristen haittavaikutusten (mukaan lukien QT-ajan pidentyminen, sydämentykytys ja sinustakykardia) riskin kasvamiseen. Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja salmeterolin yhtäaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<i>Kalsiuminestäjät</i>		
Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini	<p>Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini: Lopinaviiri/ritonaviiriestää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia.</p>	<p>Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa.</p>
<i>Kortikosteroidit</i>		
Deksametasoni	<p>Lopinaviiri: Deksametasoni indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia.</p>	<p>Viruslääkkeen tehon kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa.</p>
Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni	<p>Intranasaalinen flutikasonipropionaatti, 50 µg x 4: Plasman lääkepitoisuudet ↑ Kortisolipitoisuudet ↓ 86%</p>	<p>Vaikutukset voivat olla voimakkaampia, kun flutikasonipropionaatti otetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoiminnan lamaantumista on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria yhdessä inhalaationa tai intranasalisesti otetun flutikasonipropionaatin kanssa.</p>

Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset
		<p>Tällaisia vaikutuksia voivat aiheuttaa myös muut CYP3A-välitteisesti metaboloituvat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja triamsinoloni..</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei siis suositella, elleivät hoidon mahdolliset edut ylitä systeemisten kortikosteroidivaikutusten mahdollisia riskejä (ks. kohta 4.4).</p> <p>Glukokortikoidiannoksen pienentämistä tulee harkita, jolloin paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia tulee seurata tarkasti, tai hoidossa voidaan siirtyä toiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4-substraatti (esim. beklometasoni).</p> <p>Glukokortikoidihoitoa lopetettaessa annosta tulee ehkä pienentää vähitellen pidemmällä aikavälillä.</p>
<i>Fosfodiesterasasin (PDE5) estäjät</i>		
Avanafiili (600 mg ritonaviiria x 2)	Avanafiili: AUC: ↑ 13-kertaisesti lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja avanafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Tadalafiili	Tadalafiili: AUC: ↑ 2-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A4-toimintaa estävän vaikutuksen takia	<u>Keuhkoverenpaineen hoito:</u> Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja sildenafiliin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
Sildenafilifiili	Sildenafilifiili: AUC: ↑ 11-kertaiseksi lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	tadalafiilin yhtäaikaista käyttöä ei suositella. <u>Erektiohäiriön hoito:</u> Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sildenafiliä tai tadalafiilia Lopinavir/Ritonavir Mylania käyttävälle potilaalle. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti haittatapahtumien varalta. Niitä voivat olla esim. hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.4). Jos Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään samanaikaisesti, sildenafiliannokset eivät saa ylittää 25 mg 48 tunnin aikana eivätkä tadalafiiliannokset saa ylittää 10 mg 72 tunnin aikana.
Vardenafiili	Vardenafiili AUC: ↑ 49-kertaiseksi Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja vardenafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Ergotalkaloidit</i>		
Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini	Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa akuuttiin ergotismiin sisältäen verisuonispasmin ja iskemian (ks. kohta 4.3).
<i>Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet</i>		
Sisapridi	Seerumin sisapridipitoisuus voi kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3).
<i>Virusspesifiset HCV-lääkkeet</i>		
Elbasviiri/gratsopreviiri (50/200 mg x 1)	Elbasviiri: AUC: ↑2,71-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑1,87-kertaiseksi C <sub>24</sub> : ↑3,58-kertaiseksi  Gratsopreviiri: AUC: ↑11,86-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑6,31-kertaiseksi C <sub>24</sub> : ↑20,70-kertaiseksi  (eri mekanismien yhdistelmä mukaanlukien CYP3A:n esto)	Elbasviirin/gratsopreviirin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).



<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
	Lopinaviiri: ↔	
Glekapreviiri/ pibrentasviiri	Seurumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena.	Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Lopinavir/Ritonavir Mylanin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviirialtistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski.
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri + dasabuviiri  (25/150/100 mg x 1 + 400 mg x 2)  Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2	Ombitasviiri: ↔  Paritapreviiri: AUC: ↑2,17- kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑2,04- kertaiseksi C <sub>trough</sub> : ↑2,36- kertaiseksi  (CYP3A:n/effluksikuljettajien esto)  Dasabuviiri: ↔  Lopinaviiri: ↔	Yhteiskäyttö on vasta-aiheista.  Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg annosteltiin kerran päivässä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa ± dasabuviiri. Virusspesifisten C-hepatiittilääkkeiden ja lopinaviirin vaikutus oli tällöin samanlainen kuin, mitä on huomattu, kun lopinaviiria/ritonaviiria on annosteltu 400/100 mg kahdesti päivässä (ks. kohta 4.3).
Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri  (25/150/100 mg x 1)  Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2	Ombitasviiri: ↔  Paritapreviiri: AUC: ↑6,10- kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑4,76- kertaiseksi C <sub>trough</sub> : ↑12,33- kertaiseksi  (CYP3A:n/effluksikuljettajien esto)  Lopinaviiri: ↔	
Sofosbuviiri/ velpatasviiri/ voksilapreviiri	Lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B1/3:n toimintaa, mikä voi suurentaa sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin pitoisuuksia seerumissa. Kuitenkin vain voksilapreviirialtistuksen suurenemista pidetään kliinisesti merkittävänä.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja sofosbuviirin/velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella.
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinaviiri: Mäkikuisma indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia.	Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti lopinaviirin ja ritonaviirin kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja virustasot tarkistettava, mikäli mahdollista. Lopinaviiri- ja ritonaviiripitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuisman

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
		käyttö lopetetaan. Lopinavir/Ritonavir Mylan -annosta tulee ehkä muuttaa. Mäkikuisman indusorivaikutus saattaa kestää vähintään 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3). Lopinavir/Ritonavir Mylan -hoito on siis turvallista aloittaa 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen.
<i>Immunosuppressiiviset lääkkeet</i>		
Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi	Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia.	Lääkepitoisuuksien tiheämpi seuranta on suositeltavaa, kunnes plasman lääkepitoisuudet ovat stabiilit.
<i>Lipidiarvoja alentavat lääkkeet</i>		
Lovastatiini ja simvastatiini	Lovastatiini ja simvastatiini: lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia huomattavasti.	Suuret HMG-CoA-reduktaasin estäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa ja rabdomyolyyssia, joten näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Mylanin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
<i>Lipidejä muuntavat lääkeaineet</i>		
Lomitapidi	CYP3A4:n estäjät suurentavat lomitapidialtistusta, ja voimakkaat estäjät suurentavat altistuksen noin 27-kertaiseksi. Koska lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A:n toimintaa, lomitapidipitoisuus todennäköisesti nousee.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin valmisteyhteenvedo) (ks. kohta 4.3)
Atorvastatiini	Atorvastatiini: AUC: ↑ 5,9-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-kertaiseksi Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).
Rosuvastatiini, 20 mg x 1	Rosuvastatiini: AUC: ↑ 2-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 5-kertaiseksi Rosuvastatiinin CYP3A4-välitteinen metabolia on vähäistä, mutta sen pitoisuudet plasmassa suurenevät silti. Yhteisvaikutus	Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä tulee harkita, jos Lopinavir/Ritonavir Mylania ja rosuvastatiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
	voi johtua kuljettajaproteiinien toiminnan estosta.	
Fluvastatiini tai pravastatiini	Fluvastatiini ja pravastatiini: Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa. Pravastatiini ei metaboloidu CYP450-välitteisesti. Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9-välitteisesti.	Fluvastatiinin tai pravastatiinin käyttö on suositeltavaa, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on tarpeen.
<i>Opioidit</i>		
Buprenorfiini, 16 mg x 1	Buprenorfiini: ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
Metadoni	Metadoni: ↓	Plasman metadonipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa.
<i>Ehkäisytabletit</i>		
Etinyyliestradioli	Etinyyliestradioli: ↓	Jos Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään samanaikaisesti etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa (koskee kaikkia ehkäisyvalmistemuotoja, esim. tabletteja ja laastareita), on käytettävä myös jotain muuta ehkäisy menetelmää.
<i>Tupakoinnin lopettamista helpottavat valmisteet</i>		
Bupropioni	Bupropioni ja sen aktiivinen metaboliitti hydroksibupropioni: AUC and C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Vaikutus saattaa johtua bupropionin metabolian indusoitumisesta.	Jos Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, lääkärin tulee seurata tarkoin bupropionin tehoa. Havaitusta induktiosta huolimatta suositusannostusta ei saa ylittää.
<i>Kilpirauhashormonikorvaushoito</i>		
Levotyrokksiini	Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyrokksiinin välillä.	Levotyrokksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan lopinaviirin/ritonaviirin aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen.
<i>Verisuonia laajentavat aineet</i>		
Bosentaani	Lopinaviiri-ritonaviiri: Lopinaviirin/ritonaviirin pitoisuudet plasmassa saattavat laskea, sillä bosentaani indusoi CYP3A4-toimintaa  Bosentaani: AUC: ↑ 5-kertaiseksi C <sub>max</sub> : ↑ 6-kertaiseksi <u>Alunperin bosentaanin</u> C <sub>min</sub> : ↑ noin 48-kertaiseksi johtuen	Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Lopinavir/Ritonavir Mylania ja bosentaania yhtäaikaaisesti. Kun Lopinavir/Ritonavir Mylania käytetään yhdessä bosentaanin kanssa tulee HIV-lääkityksen tehoa seurata, ja potilaita tulee tarkkailla huolellisesti erityisesti ensimmäisen viikon aikana bosentaanin toksisuuden varalta.

<b>Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C<sub>max</sub>- ja C<sub>min</sub>-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset</b>
	lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4-inhibitiosta.	
Riosiguaatti	Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena.	Lopinavir/Ritonavir Mylanin ja riosiguaatin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto).
<i>Muut lääkevalmisteet</i>		
Tiedossa olevien metaboliaprofiilien perusteella Lopinavir/Ritonavir Mylanilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia dapsonin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin, atsitromysiinin eikä flukonatsolin kanssa.		

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Kun raskaana olevalla naisella päätetään käyttää antiretroviraalista lääkitystä HIV-infektion hoitoon ja näin ollen myös lapsen vertikaalisen HIV-tartuntariskin pienentämiseen, on yleisesti ottaen otettava huomioon eläintutkimusten tulokset ja kliininen kokemus valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä, jotta hoidon turvallisuus sikiölle voidaan arvioida.

Lopinaviiria/ritonaviiria on arvioitu yli 3000 raskaana olevalla naisella, joista yli 1000 oli ensimmäisellä raskauskolmanneksella.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset tiedot on kerätty retroviruslääkityksen raskaudenaikaista käyttöä koskevaan rekisteriin, joka on perustettu tammikuussa 1989. Yli 1000 naista on altistunut lopinaviirille/ritonaviirille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eikä altistuksen ole havaittu suurentavan synnynnäisten poikkeavuuksien riskiä. Synnynnäisten poikkeavuuksien esiintyvyys millä tahansa raskauskolmanneksella tapahtuneen lopinaviirialtistuksen jälkeen on samaa luokkaa kuin muullakin väestöllä. Synnynnäisissä poikkeavuuksissa ei ole havaittu johdonmukaisuutta, joka viittaisi yhteiseen etiologiaan. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen perusteella on epätodennäköistä, että valmiste suurentaa epämuodostumariskiä ihmisellä. Lopinaviiria voidaan käyttää raskauden aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi.

##### Imetys

Rottatutkimuksissa todettiin, että lopinaviiri erittyy maitoon. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon ihmisellä. Yleisesti ottaen ei suositella, että HIV-positiiviset naiset imettävät missään tapauksessa, jottei infektiotarttuisi lapseen.

##### Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kertoa, että lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu pahoinvointia (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta on tutkittu yli 2600 potilaalla faasin II–IV kliinisissä tutkimuksissa, joissa yli 700 potilasta sai 800/200 mg (6 kapselia tai 4 tablettia) kerran päivässä. Joissakin tutkimuksissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin NRTI-lääkkeiden lisäksi yhdessä efavirensin tai nevirapiinin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä lopinaviiri/ritonaviirihoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hypertriglyseridemia ja hyperkolesterolemia. Ripulin riski voi olla suurentunut kun lopinaviiria/ritonaviiria otetaan kerran päivässä. Ripulia, pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä hoidon alussa, kun taas hypertriglyseridemiaa ja hyperkolesterolemiaa saattaa esiintyä myöhemmin. 7% faasien II–IV tutkimusten tutkimushenkilöistä keskeytti osallistumisensa hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien vuoksi.

On tärkeää huomata, että haimatulehduksia on ilmoitettu lopinaviiria/ritonaviiria saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Lisäksi lopinaviiri/ritonaviirihoitoon aikana on ilmoitettu harvoin PR-välin suurenemista (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

*Aikuisilla ja lapsilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset:* Haittavaikutuksina on todettu seuraavia tapahtumia. Yleisyysluokitus kattaa kaikki ilmoitetut keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat riippumatta siitä, arvioitiinko kyseisen tapahtuman olleen syy-yhteydessä hoitoon vai ei. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vahvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

### **Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen aikuispotilailla ilmenneet haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Hyvin yleiset	Ylähengitystieinfektiot
	Yleiset	Alahengitystieinfektiot, ihoinfektiot kuten selluliitti, follikuliitti ja furunkkelit
Veri ja imukudos	Yleiset	Anemia, leukopenia, neutropenia, lymfadenopatia
Immuunijärjestelmä	Yleiset	Yliherkkyys, mm. nokkosihottuma ja angioödeema
	Melko harvinaiset	Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä
Umpieritys	Melko harvinaiset	Hypogonadismi
Aineenvaihdunta- ja ravitsemus	Yleiset	Veren glukoositasapainon häiriöt kuten diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, painon lasku, ruokahaluttomuus
	Melko harvinaiset	Painon nousu, ruokahalun suureneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleiset	Ahdistuneisuus
	Melko harvinaiset	Epänormaalit unet, libidon heikkeneminen
Hermosto	Yleiset	Päänsärky (myös migreeni), neuropatia (myös perifeerinen neuropatia), heitehuimaus, unettomuus
	Melko harvinaiset	Aivoverenkierron häiriöt, kouristukset, makuhäiriöt, makuaistin häviäminen, vapina
Silmät	Melko harvinaiset	Näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinaiset	Korvien soiminen, kiertoahuimaus

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Sydän	Melko harvinaiset	Ateroskleroosi (mm. sydäninfarkti), eteis-kammiokatkos, trikuspidaaliläpän vuoto,
Verisuonisto	Yleiset	Hypertensio
	Melko harvinaiset	Syvä laskimotromboosi
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleiset	Ripuli, pahoinvointi
	Yleiset	Haimatulehdus <sup>1</sup> , oksentelu, ruokatorven refluksitauti, gastroenteriitti ja koliitti, vatsakipu (ylä- ja alavatsalla), vatsan pullotus, dyspepsia, peräpukamat, ilmavaivat
	Melko harvinaiset	Ruoansulatuskanavan verenvuodot kuten ruoansulatuskanavan haavaumat, duodeniitti, gastriitti ja verenvuoto peräaukosta, stomatiitti ja suun haavaumat, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ummetus, suun kuivuminen
Maksa- ja sappi	Yleiset	Hepatiitti (mm. ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen suureneminen)
	Melko harvinaiset	Ikterus, rasvamaksa, hepatomegalia, kolangiitti, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma mm. makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus/ihottuma mm. ekseema ja seborrooinen ihottuma, yöhikoilu, kutina
	Melko harvinaiset	Alopesia, hiussuonitulehdus, vaskuliitti
	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset	Lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, mm. nivelkipu ja selkäkipu, lihasten häiriöt mm. heikkous ja spasmit
	Melko harvinaiset	Rabdomyolyysi, osteonekroosi
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinaiset	Alentunut kreatiniinipuhdistuma, nefriitti, hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinaiset	Erektiohäiriö, kuukautishäiriöt – amenorrea, menorragia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset	Uupumus, mm. astenia

<sup>1</sup> Ks. kohta 4.4: haimatulehdus ja rasva-arvot.

### Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Cushingin oireyhtymää on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria ja inhaloitavaa tai nenään annosteltavaa flutikasonipropionaattia. Sitä voi esiintyä myös käytettäessä muita CYP3A-välitteisesti metaboloituvia kortikosteroideja, esim. budesonidia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Proteaasinestäjiä käytettäessä on ilmoitettu kreatiiniinaasiarvon (CK) suurenemista, lihaskipua, myosiittia ja harvinaisina tapauksina rabdomyolyysiä, etenkin, kun proteaasinestäjiä on käytetty yhdessä NRTI-lääkkeiden kanssa.

#### *Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

HIV-positiivisilla potilailla, joilla on antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa vaikea immuunivajaus, voi esiintyä oireettomien tai residuaalisten opportunisti-infektioiden aiheuttamia

tulehdusreaktioita. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktiivissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat käyttäneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkiä aikoja. Ilmiön esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

#### Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusprofiili oli vähintään 2-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohdan b taulukko).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kokemukset lopinaviirin/ritonaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat toistaiseksi vähäisiä.

Koirilla havaittuja haitallisia kliinisiä oireita olivat kuolaaminen, oksentelu ja ripuli/poikkeava uloste. Hiirellä, rotalla tai koiralla havaittuja toksisuusoireita olivat aktiviteetin lasku, ataksia, nälkiintyminen, kuivuminen ja vapinat.

Lopinaviirin/ritonaviirin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Lopinaviirin/ritonaviirin yliannostuksen hoidon tulee käsittää yleiset tukitoimenpiteet mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Tarvittaessa imeytymättömän vaikuttavan aineen eliminaatioon käytetään oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Lääkehiilen antoa voidaan myös käyttää apuna imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamisessa. Koska lopinaviiri/ritonaviiri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä määriä vaikuttavaa ainetta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR10

#### Vaikutusmekanismi

Lopinaviiri saa aikaan lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalisen vaikutuksen. Lopinaviiri on HIV-1- ja HIV-2-proteaasin estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan *gag-pol*-polyproteiinin esiastetta, jolloin muodostuu epäkypsiä, ei-infektiivisiä viruksia.

#### Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 39 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittaus 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurimmat keskimääräiset (95 %:n luottamusvälin yläraja) erot lumelääkkeeseen verrattuna olivat 3,6 (6,3) annoksella 400/100 mg LPV/r kahdesti vuorokaudessa ja

13,1 (15,8) supratherapeuttisella annoksella 800/200 mg LPV/r kahdesti vuorokaudessa. Suurella lopinaviiri/ritonaviiriannoksella (800/200 mg kahdesti vuorokaudessa) indusoitu QRS-välin piteneminen tasolta 6 ms tasolle 9,5 ms vaikutti QT-väliä pidentävästi. Päivänä 3 tutkittavien lopinaviiri/ritonaviiri-altistukset olivat näillä kahdella annostuksella noin 1,5- ja 3-kertaiset verrattuna kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettavilla lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksilla saavutettaviin vakaan tilan altistuksiin. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt  $\geq 60$  ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,6–24,4 ms lääkkeenantoa seuraavien 12 tunnin aikana. Suurin todettu PR-väli oli 286 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen sydämen johtumishäiriötä (ks. kohta 4.4).

### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* tutkittiin HI-viruksen laboratorioskantoihin akuutisti infektoiduissa lymfoblastisolulinjoissa ja kliinisiin kantoihin ääreisveren lymfosyyteissä. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC<sub>50</sub>-keskiarvo viittä eri HIV-1-laboratorioskantaa vastaan oli 19 nM. Jos ihmisen seerumia ei ollut, lopinaviirin IC<sub>50</sub>-keskiarvo HIV-1<sub>IIIB</sub>:ta vastaan MT4-soluissa oli 17 nM, ja ihmisen 50-prosenttisen seerumin läsnä ollessa vastaava luku oli 102 nM. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC<sub>50</sub>-keskiarvo oli 6,5 nM useiden kliinisten HIV-1-isolaattien kohdalla.

### Resistenssi

#### *Resistenssin valikoituminen *in vitro**

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys lopinaviirille on heikentynyt, on valikoitunut *in vitro*. HIV-1-virusta on viljelty *in vitro* käyttäen pelkän lopinaviirin sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käyttäen pitoisuuksia, jotka edustavat Lopinaviiri/ritonaviirihoiton yhteydessä havaittuja vaihtelevia plasman pitoisuuksia. Näissä viljelyissä valikoituneiden virusten genotyyppi- ja fenotyyppianalyysi viittaa siihen, että ritonaviirin läsnäolo ei näillä pitoisuuksilla vaikuta mainittavasti lopinaviirille resistenttien virusten valikoitumiseen. Kaikkiaan fenotyyppien ristiresistenssin selvittäminen *in vitro* lopinaviirin ja muiden proteaasineestäjien välillä viittaa siihen, että lopinaviiriherkkyyden väheneminen korreloi läheisesti ritonaviiri- ja indinaviiriherkkyyden vähenemiseen mutta ei korreloinut läheisesti herkkyuden vähenemiseen amprenaviirille, sakinaviirille ja nelfinaviirille.

#### *Resistenssianalyysi potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa*

Kliinisisä tutkimuksissa, joissa analysoitiin rajallinen määrä virusisolaatteja, lopinaviiri-resistenssin valikoitumista ei ole todettu potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja joilla ei ole lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasineestäjille. Lisätietoja kliinisten tutkimusten kuvausten yhteydessä.

#### *Resistenssianalyysi potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasineestäjähoitoa*

Lopinaviiri-resistenssin valikoitumista potilailla, joiden aiempi proteaasineestäjähoito oli epäonnistunut, tutkittiin analysoimalla eri ajankohtina otettuja virusisolaatteja 19 potilaalta, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasineestäjähoitoa. Nämä potilaat oli kerätty kahdesta faasin II ja yhdestä faasin III tutkimuksesta, ja heillä oli joko saavutettu vain epätäydellinen virologinen suppressio tai virusmäärä oli noussut uudelleen (rebound) alkuvaiheen onnistuneen lopinaviirin/ritonaviirin hoitovasteen jälkeen. Lähtötilanteen ja rebound-ajankohdan välillä *in vitro* resistenssi voimistui (määritelty uusien mutaatioiden kehittymiseksi tai lopinaviirin fenotyyppisen herkkyuden kaksinkertaiseksi muutokseksi). Resistenssin voimistuminen oli yleisintä potilailla, joiden lähtötilanneisolaateissa oli useita proteaasineestäjiin liittyviä mutaatioita, mutta joiden lopinaviiriherkkyys lähtötilanteessa oli alle 40-kertaisesti alentunut. Yleisimmin kehittyvät mutaatiot olivat V82A, I54V ja M46I. Lisäksi havaittiin mutaatioita L33F, I50V ja V32I yhdessä I47V/A-mutaatioiden kanssa. Näiden 19 isolaatin kohdalla IC<sub>50</sub>:n todettiin suurentuneen 4,3-kertaiseksi verrattuna lähtötilanteen isolaatteihin (6,2-kertaisesta 43-kertaiseksi verrattuna villiin HIV-typpiin).



Genotyyppikorrelaatiit, joiden fenotyypin herkkyys lopinaviirille on heikentynyt muiden proteaasinestäjien käytön kautta. Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta arvioitiin *in vitro* kaikkiaan 112 kliinisen isolaatin osalta. Isolaatit olivat peräisin potilailta, joilla yhden tai useamman proteaasinestäjän käyttö oli tuloksetonta. Tässä kartoituksessa seuraaviin HIV-proteaasin mutaatioihin liittyi heikentynyt herkkyys lopinaviirille *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviirin EC<sub>50</sub>:n mediaani sellaisia isolaatteja vastaan, joissa oli 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 ja 8 - 10 mutaatiota yllämainituissa aminohappokohdissa oli vastaavasti 0,8, 2,7, 13,5 ja 44,0 kertaa suurempi kuin viljejä HIV-muotoja vastaan mitattu EC<sub>50</sub>. Kaikissa 16 viruksessa, joiden herkkyuden muutos oli > 20-kertainen, oli mutaatiot kohdissa 10, 54, 63 sekä 82 ja/tai 84. Lisäksi niiden mediaani oli 3 aminohappomutaatiota kohdissa 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Edellä kuvattujen mutaatioiden lisäksi mutaatioita V32I ja I47A on todettu lopinaviiriherkkyydeltään alentuneissa virusisolaateissa, jotka ovat peräisin aiempaa proteaasinestäjähoitoa saaneilta potilailta, joiden virusmäärä nousi (rebound) Lopinaviiri/ritonaviirihoiton aikana. Myös mutaatioita I47A ja L76V on todettu lopinaviiriherkkyydeltään alentuneissa rebound virusisolaateissa lopinaviiri/ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla.

Eri mutaatioiden tai mutaatioprofiilien merkitystä koskevat johtopäätökset muuttuvat, kun aiheesta saadaan lisää tietoa. On suositeltavaa, että resistenssitutkimustulosten analyysissä käytetään aina ajantasaisia tulkintajärjestelmiä.

#### *Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus potilailla aiemman epäonnistuneen proteaasinestäjähoiton jälkeen*

Lopinaviiriherkkyyden heikkenemisen kliinistä merkitystä *in vitro* on tutkittu arvioimalla virologista vastetta lopinaviiri/ritonaviirihoitolle viruksen lähtötason genotyyppiin ja fenotyyppiin nähden 56 potilaalla, joilla aiempi monta proteaasinestäjää käsittävä hoito ei ole tuottanut tulosta. Lopinaviirin EC<sub>50</sub> 56:ta lähtötilanteen virusisolaattia vastaan oli 0,6 – 96 kertaa suurempi kuin villiä HIV-muotoa vastaan. Potilaiden saatua 48 viikon ajan hoitona lopinaviiria/ritonaviiria, efavirentsiä ja nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä, plasman HIV:n RNA-kopioita oli ≤400/ml seuraavasti: 93%:lla (25/27), 73%:lla (11/15) ja 25%:lla (2/8) potilaista, joiden lopinaviiriherkkyyden heikkeneminen lähtötasosta oli vastaavasti < 10-kertainen, 10 - 40-kertainen ja > 40-kertainen. Lisäksi virologinen vaste todettiin 91%:lla (21/23), 71%:lla (15/21) ja 33%:lla (2/6) potilaista, joilla oli 0 - 5, 6 - 7 ja 8 - 10 mutaatiota edellä mainituista HIV-proteaasin mutaatioista, joihin liittyi heikentynyt lopinaviiriherkkyys *in vitro*. Koska nämä potilaat eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiria/ritonaviiria eivätkä efavirentsiä, osa vasteesta voi johtua efavirentsin antiviraalisesta vaikutuksesta etenkin potilailla, joilla on lopinaviirille erittäin resistentti virus. Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää, joka ei saanut lopinaviiria/ritonaviiria.

#### Ristiresistenssi

Muiden proteaasinestäjien teho isolaatteihin, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui lopinaviiri/ritonaviirihoiton aikana potilailla, jotka olivat aiemmin käyttäneet proteaasinestäjiä: Ristiresistenssiä muille proteaasinestäjille analysoitiin tutkimalla aiemmin proteaasinestäjiä käyttäneiltä potilailta saatuja 18 rebound-isolaattia, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui kolmessa lopinaviirilla/ritonaviirilla tehdyssä faasin II ja yhdessä faasin III tutkimuksessa. IC<sub>50</sub> -arvon mediaani lopinaviirille näissä 18 isolaatissa oli lähtötilanteessa 6,9-kertainen ja rebound-hetkellä 63-kertainen verrattuna villin HIV-tyypin IC<sub>50</sub> -arvoon. Yleisesti ottaen rebound-isolaatit säilyivät merkittävästi ristiresistentteinä lopinaviirille, sakinaviirille ja atsanaviirille (jos ristiresistenssiä oli ollut jo lähtötilanteessa) tai niihin kehittyi tällainen ristiresistenssi rebound-ajankohtaan mennessä. Amprenaviirin aktiivisuuden todettiin heikentyneen hieman; sen IC<sub>50</sub> -arvon mediaani oli lähtötilanteessa 3,7-kertainen, mutta rebound-isolaattien kohdalla 8-kertainen. Isolaattien herkkyys tipranaviirille säilyi: IC<sub>50</sub> -arvon mediaani oli lähtötilanteessa 1,9-kertainen verrattuna villiin HIV-tyypin ja rebound-hetkellä 1,8-kertainen. Lisätietoa tipranaviirin käytöstä lopinaviirille resistentin HIV-1-infektion hoidossa (mm. vastetta ennustavista genotyyppitekijöistä), ks. Aptivuksen valmisteyhteenveto.

## Kliinisten tutkimusten tulokset

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksia (muihin antiretrovirusaineisiin yhdistettynä) biologisiin markkereihin (plasman HIV RNA -pitoisuus ja CD<sub>4+</sub>-T-solut) on tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin 48–360 viikon ajan.

### *Aikuiset*

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa

Tutkimus M98-863 oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 653 potilasta, jotka eivät olleet saaneet antiretrovirushoitoa ja jossa verrattiin lopinaviiria/ritonaviiria (400/100 mg kahdesti päivässä) nelfinaviiriin (750 mg kolme kertaa päivässä), kun molempia käytettiin yhdessä stavudiinin ja lamivudiinin kanssa. CD<sub>4+</sub>-T-solujen määrä lähtötilanteessa oli keskimäärin 259 solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli: 2–949 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1-RNA-arvo lähtötilanteessa keskimäärin 4,9 log<sub>10</sub> kopiota/ml (vaihteluväli: 2,6–6,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml).

Taulukko 1

<b>Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-863</b>		
	<b>Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 326)</b>	<b>Nelfinaviiri (N = 327)</b>
HIV-RNA < 400 kopiota/ml*	75%	63%
HIV-RNA < 50 kopiota/ml*†	67%	52%
CD <sub>4+</sub> -T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* hoitoaikomusanalyysi, jossa tietojen puuttuminen on laskettu hoidon virologiseksi epäonnistumiseksi

† p < 0,001

Potilaita, joiden HIV-RNA-arvo oli hoitoviikkojen 24 ja 96 välillä yli 400 kopiota/ml, oli nelfinaviiriryhmässä 113 ja lopinaviiri-/ritonaviiriryhmässä 74. Resistenssitutkimuksia varten pystyttiin monistamaan 96:n nelfinaviiriryhmän potilaan ja 51:n lopinaviiri-/ritonaviiriryhmän potilaan virusisolaatit. Nelfinaviiri-resistenssiä (määritelmä: proteaasissa mutaatio D30N tai L90M) todettiin 41 potilaalla 96:sta (43%). Lopinaviiri-resistenssiä (määritelmä: proteaasissa jokin primaarinen tai aktiivisen kohdan mutaatio, ks. edellä) todettiin 0 potilaalla 51:stä (0%). Lopinaviiri-resistenssin puuttuminen vahvistettiin fenotyypianalysillä.

Tutkimus M05-730 oli satunnaistettu ja avoin monikeskuskoe, jossa vertailtiin hoitoa 800/200 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiriannoksella annettuna kerran päivässä yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti- ja emtrisitabiinilääkityksen kanssa hoitoon 400/100 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiriannoksella annettuna kahdesti päivässä yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti- ja emtrisitabiini-lääkityksen kanssa 664 antiretrovirushoitoa aiemmin saamattomalla potilaalla. Kun otetaan huomioon lopinaviirin/ritonaviirin ja tenofoviirin farmakokineettinen vuorovaikutus (katso kohta 4.5), tämän tutkimuksen tuloksia ei ehkä voi tarkasti yleistää, kun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa käytetään muita tukihoidoja. Potilaat satunnaistettiin 1:1-suhteessa saamaan joko lopinaviiria/ritonaviiria 800/200 mg kerran päivässä (n = 333) tai lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti päivässä (n = 331). Ryhmien sisäinen jatkostratifiointi (tabletit tai pehmeät kapselit) tehtiin suhteessa 1:1 Potilaille annettiin joko tabletteja tai pehmeitä kapseleita 8 viikon ajan, minkä jälkeen kaikille potilaille annettiin tabletteja kerran tai kahdesti päivässä tutkimuksen loppuajan. Potilaille annettiin emtrisitabiinia 200 mg kerran päivässä ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia 300 mg kerran päivässä (vastaten 245 mg tenofoviiridisoproksiilia). Tutkimussuunnitelman mukaan kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun vertailukelpoisuus kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun nähden katsottiin osoitetuksi, mikäli vasteen saaneiden tutkittavien osuuksissa todetun eron (kerran vuorokaudessa miinus kahdesti vuorokaudessa) 95% luottamusvälin alaraja ei ole enemmän kuin miinus 12% viikolla 48. Potilaiden keski-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli: 19–71); 75% oli valkoihoisia ja 78% miehiä. Lähtötilanteessa potilaiden CD<sub>4+</sub>-T-soluarvo oli keskimäärin 216 solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli: 20–

775 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman HIV-1 RNA-arvo keskimäärin 5,0 log<sub>10</sub> kopiota/ml (vaihteluväli: 1,7–7,0 log<sub>10</sub> kopiota/ml).

Taulukko 2

<b>Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 ja viikolla 96</b>						
	<b>Viikko 48</b>			<b>Viikko 96</b>		
	<b>Annostelu kerran päivässä</b>	<b>Annostelu kahdesti päivässä</b>	<b>Ero [95% lv]</b>	<b>Annostelu kerran päivässä</b>	<b>Annostelu kahdesti päivässä</b>	<b>Ero [95% lv]</b>
<b>NC= hoidon epäonnistuminen</b>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3% [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
<b>Havainnot</b>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
<b>CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm<sup>3</sup>)</b>	186	198		238	254	

Viikkoon 96 mennessä saatavilla oli genotyyppitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 25:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 26:lta lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä yhdelläkään potilaalla ei todettu lopinaviiriresistenssiä. Lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä todettiin tutkimuksen aikana kehittyneet lopinaviiriresistenssi yhdellä potilaalla, jolla oli lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasineistäjille.

Pitkäaikainen virologinen vaste lopinaviirille/ritonaviirille (yhdistettynä nukleosidi- tai nukleotidirakenteisiin käänteiskopioijaentsyymien estäjälääkkeisiin) on todettu myös pienessä faasin II tutkimuksessa (M97-720) 360 viikon hoidon aikana. 100 potilasta hoidettiin alun perin lopinaviirilla/ritonaviirilla tutkimuksessa (jossa 51 potilasta sai 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa ja 49 potilasta sai joko 200/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai 400/200 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Kaikki potilaat siirtyivät avoimeen lopinaviiri-/ritonaviiritutkimukseen annoksella 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa viikkojen 48 ja 72 välillä. Tutkimuksen keskeytti 39 potilasta (39%). 16 heistä (16%) keskeytti hoidon haittatapahtumien vuoksi, ja yksi haittatapahtuma oli yhteydessä potilaan kuolemaan. 61 potilasta vei tutkimuksen loppuun (35 potilasta saivat suositellun 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa annoksen koko tutkimuksen ajan).

Taulukko 3

<b>Tulokset viikolla 360: tutkimus M97-720</b>	
	<b>Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 100)</b>
HIV-RNA < 400 kopiota/ml	61%
HIV-RNA < 50 kopiota/ml	59%
CD <sub>4+</sub> -T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	501

360 hoitoviikkoa kestäneessä tutkimuksessa 28 potilaan HIV-RNA-määrä oli vahvistetusti yli 400 kopiota/ml. Näistä 19 potilaan virusisolaatit pystyttiin genotyyppittämään. Tyypityksessä ei havaittu primaarisia eikä aktiivisen kohdan proteaasimutaatioita (aminohapot kohdissa 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90), eikä fenotyypeissä havaittu resistenssiä proteaasineistäjille.

### *Aiemmin antiretrovirushoitoa saaneet potilaat*

M06-802 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa verrattiin lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kerran päivässä ja kahdesti päivässä toteutetun annostelun turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista aktiivisuutta. Tutkimukseen osallistui 599 potilasta, joilla oli havaittavia virusmääriä meneillään olleen hoidon aikana. Potilaita ei ollut aikaisemmin hoidettu lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja joko 800/200 mg kerran päivässä (n = 300) tai 400/100 mg kaksi kertaa päivässä (n = 299). Potilailla oli käytössään vähintään kaksi tutkijan valitsemaa nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijan estäjää. Tutkimukseen osallistunutta potilasjoukkoa oli hoidettu jonkin verran proteaasineistäjillä. Yli puolet potilaista ei ollut koskaan aikaisemmin saanut proteaasineistäjää ja noin 80%:lla potilaista oli viruskanta, jossa oli alle kolme proteaasineistäjiin liittyvää mutaatiota. Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli: 21–73 vuotta), 51% potilaista oli valkoihoisia ja 66% potilaista oli miehiä. Lähtötason CD4+-T-solumäärän keskiarvo oli 254 solua/mm<sup>3</sup> (vaihteluväli: 4–952 solua/mm<sup>3</sup>) ja plasman lähtötason HIV-1 RNA määrän keskiarvo oli 4,3 log<sub>10</sub> kopiota/ml (vaihteluväli: 1,7–6,6 log<sub>10</sub> kopiota/ml). Noin 85%:lla potilaista virusmäärä oli alle 100 000 kopiota/ml.

Taulukko 4

<b>Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 (tutkimus 802)</b>			
	<b>Annostelu kerran päivässä</b>	<b>Annostelu kahdesti päivässä</b>	<b>Ero [95% lv]</b>
NC= hoidon epäonnistuminen	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Havainnot	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Viikkoon 48 mennessä saatavilla oli genotyyppitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 75:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 75:ltä lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Uusia primaarisia proteaasineistäjämutaatioita (kodonit 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) todettiin lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 6 potilaalla 75:stä (8%) ja lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 12 potilaalla 77:stä (16%).

### *Käyttö lapsilla*

M98-940 oli avoin lopinaviirin/ritonaviirin liuosmuotoa koskeva tutkimus, joka käsitti 100 lapsipotilasta, jotka joko eivät olleet saaneet antiretrovirushoitoa (44 %) tai olivat saaneet antiretrovirushoitoa (56 %). Kukaan potilaista ei ollut saanut NNRTI:ta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 230 mg lopinaviiria/57,5 mg ritonaviiria/m<sup>2</sup> tai 300 mg lopinaviiria/75 mg ritonaviiria/m<sup>2</sup>. Aiemmin hoitamattomat potilaat saivat myös nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä. Aiemmin hoidetut potilaat saivat nevirapiinia sekä enimmillään kahta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjää. Näiden kahden annostason turvallisuutta, tehoa ja farmakokineettistä profiilia arvioitiin kolmen hoitoviikon jälkeen kullakin potilaalla. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat annostasolla 300/75 mg/m<sup>2</sup>. Potilaiden keski-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 6 kuukautta – 12 vuotta), ja 14 potilasta oli alle 2-vuotiaita ja 6 potilasta oli vuoden vanhoja tai nuorempia. Lähtötason CD4+-T-soluarvon keskiarvo oli 838 solua/mm<sup>3</sup> ja plasman HIV-1 RNA:n 4,7 log<sub>10</sub> kopiota/ml.

Taulukko 5

<b>Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-940</b>		
	<b>Ei aiempaa antiretroviraalista hoitoa (N = 44)</b>	<b>Aiempiä antiretroviraalisia hoitoja (N = 56)</b>
HIV-RNA < 400 kopiota/ml	84%	75%
CD <sub>4+</sub> -T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kahdesti vuorokaudessa annosteltavien 100 mg/25 mg lopinaviiri/ritonaviiritablettien farmakokineettistä profiilia, tehoa ja turvallisuutta verrattuna annosteluun kerran vuorokaudessa osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (cART) HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio (n = 173). Annostus perustui painoon. Lapset soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat iältään < 18 vuotta, painoivat  $\geq$  15 kg, saivat lopinaviiria/ritonaviiria sisältävää antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, HIV-1-RNA-arvo oli ollut < 50 kopiota/ml vähintään 24 viikon ajan ja jos he pystyivät nielemään tabletteja. Kun 100 mg/25 mg lopinaviiri/ritonaviiritabletteja annosteltiin kahdesti vuorokaudessa pediatriisille potilaille (n = 87), teho ja turvallisuus olivat viikon 48 kohdalla yhdenmukaiset teho- ja turvallisuuslöydösten kanssa, jotka oli tehty aiemmissa aikuisilla ja pediatriisilla potilailla toteutetuissa tutkimuksissa, jotka koskivat lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä kahdesti vuorokaudessa. 48 viikkoa kestävä seurannan aikana virusmäärä nousi vahvistetusti uudelleen ( $\geq$  50 kopiota/ml) useammin niillä pediatriisilla potilailla, jotka saivat lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran vuorokaudessa (12 %) verrattuna kahdesti vuorokaudessa tabletteja saaneisiin potilaisiin (8 %, p=0,19). Tämä johtui pitkälti huonommasta hoitotuloksesta sitoutumisesta tabletteja kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä. Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua puoltavia tehotietoja vahvistaa farmakokineettisten parametrien ero, joka puoltaa merkitsevästi annostelua kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Yhtä aikaa ritonaviirin kanssa annetun lopinaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ja HIV-tartunnan saaneilla potilailla; tuntuja eroja näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu. Lopinaviiri metaboloituu käytännössä täysin CYP3A-isoentsyymin vaikutuksesta. Ritonaviiri estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa lopinaviirin pitoisuutta plasmassa. Eri tutkimuksissa lopinaviirin/ritonaviirin annostasolla 400/100 mg kahdesti päivässä saavutetaan keskimääräinen plasman vakaan tilan lopinaviiripitoisuus, joka on 15 - 20-kertainen ritonaviiriin nähden HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa ovat alle 7% verrattuna ritonaviiriannokseen 600 mg kahdesti päivässä. Lopinaviirin antiviraalinen EC<sub>50</sub> *in vitro* on noin 10-kertaa alhaisempi ritonaviiriin verrattuna. Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus perustuu siis lopinaviiriin.

### Imeytyminen

Annettaessa lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400/100 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan ilman ruokailurajoitusta, keskimääräinen lopinaviirin huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>)  $\pm$  SD oli 12,3  $\pm$  5,4 mikrog/ml, ja se saavutettiin noin 4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen vakaan tilan pienin pitoisuus ennen aamuannosta oli 8,1  $\pm$  5,7 mikrog/ml. Lopinaviirin AUC oli 12 tunnin annosvälillä keskimäärin 113,2  $\pm$  60,5 mikrog•h/ml. Ritonaviirin kanssa samassa valmisteessa olevan lopinaviirin absoluuttista hyötyosuutta ihmisellä ei ole vahvistettu.

### Ruokailun vaikutus oraaliseen imeytymiseen

Lopinaviiri/ritonaviiritablettien (400/100 mg) kerta-annoksen antamiseen aterian jälkeen (runsaasti rasvaa, 872 kcal, joista 56% rasvasta) ei liittynyt merkitseviä C<sub>max</sub>- ja AUC<sub>inf</sub>-arvon muutoksia verrattuna tilanteeseen, jossa lääke annettiin paaston jälkeen. Siksi lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Lopinaviiri/ritonaviiritableteilla todettu

farmakokineettinen vaihtelu on erilaisten aterioiden yhteydessä pienempää kuin lopinaviiri/ritonaviiri pehmeillä kapseleilla.

### Jakautuminen

Vakaassa tilassa lopinaviiri sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98 - 99%:sesti. Lopinaviiri sitoutuu sekä alfa-1 happamaan glykoproteiiniin (AAG) että albumiiniin, mutta sen affiniteetti AAG:hen on suurempi. Vakaassa tilassa lopinaviirin sitoutuminen proteiiniin pysyy vakiona todettujen pitoisuuksien alueella, joka saavutetaan antamalla 400/100 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti päivässä, ja se on samankaltainen terveillä ja HIV-positiivisilla potilailla.

### Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että lopinaviirin metabolia on ensisijaisesti oksidatiivista. Lopinaviiri metaboloituu laajalti maksan sytokromi-P450-järjestelmän kautta, lähes yksinomaan CYP3A-isoentsyymien vaikutuksesta. Ritonaviiri on potentti CYP3A:n estäjä, joka estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa siten plasman lopinaviiripitoisuutta. Ihmisellä <sup>14</sup>C-lopinaviiria käyttäen tehty tutkimus osoitti, että 89% lopinaviirin/ritonaviirin kerta-annoksen 400/100 mg jälkeen mitatusta plasman radioaktiivisuudesta oli peräisin kanta-aineesta. Vähintään 13 lopinaviirin oksidatiivista metaboliittia on tunnustettu ihmisellä. Antiviraalisesti vaikuttavat päämetaboliitit ovat 4-okso- ja 4-hydroksimetaboliitin muodostama epimeerinen pari, mutta ne muodostavat vain vähäisen osan plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ritonaviirin on osoitettu indusoivan metabolisia entsyymejä ja siten omaa metaboliaansa ja todennäköisesti lopinaviirin aineenvaihduntaa. Ennen annosta mitattavat lopinaviiripitoisuudet pienenevät ajan myötä annon jatkuessa ja vakiintuvat noin 10 päivän - 2 viikon kuluttua.

### Eliminaatio

400/100 mg <sup>14</sup>C-lopinaviiri/ritonaviiriannoksen jälkeen noin 10,4 ± 2,3% annetusta <sup>14</sup>C-lopinaviiriannoksesta erittyy virtsaan ja 82,6 ± 2,5% ulosteeseen. Muuttumattoman lopinaviirin osuus oli noin 2,2% annetusta annoksesta virtsassa ja 19,8% ulosteessa. Toistuvassa annostelussa alle 3% lopinaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Lopinaviirin tehokas (ylin - alin) puoliintumisaika 12 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 5 - 6 tuntia, ja lopinaviirin näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) on 6 - 7 l/h.

Kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu: kerran vuorokaudessa otetun lopinaviirin/ritonaviirin farmakokineetiikkaa on tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempia antiretroviraalisia hoitoja. Lopinaviiria/ritonaviiria (annoksena 800/200 mg) annettiin yhdessä emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa. Kaikki lääkkeet otettiin kerran vuorokaudessa. Kun lopinaviiria/ritonaviiria annettiin toistuvasti 800/200 mg annoksina kerran vuorokaudessa ja ilman ateriarajoituksia 2 viikon ajan (n = 16), lopinaviirin huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) -keskiarvo ± keskihajonta oli 14,8 ± 3,5 µg/ml noin 6 tuntia lääkkeenannon jälkeen. Vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus ennen aamuannosta oli 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinaviirin AUC-arvo 24 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 206,5 ± 89,7 µg·h/ml.

Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun verrattuna kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu pienentää C<sub>min</sub>/C<sub>alin</sub>-arvoja noin 50%.

### Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

Alle 2-vuotiaista lapsista farmakokineettistä tietoa on rajoitetusti. Lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuoksen farmakokineetiikkaa annoksella 300/75 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä ja 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä on tutkittu kaikkiaan 53 lapsipotilaalla, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen. Keskimäärin lopinaviirin vakaan tilan AUC oli 72,6 ± 31,1 mikrog·h/ml, C<sub>max</sub> 8,2 ± 2,9 mikrog/ml ja C<sub>min</sub> 3,4 ± 2,1 mikrog/ml sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet lopinaviiri/ritonaviiri-

oraaliliuosta 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä ilman nevirapiinia (n=12); vastaavat tulokset olivat 85,8 ± 36,9 mikrog•h/ml, 10,0 ± 3,3 mikrog/ml ja 3,6 ± 3,5 mikrog/ml sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet 300/75 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä nevirapiinin kera (n=12). Annostasolla 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä ilman nevirapiinia ja 300/75 mg/m<sup>2</sup> kahdesti päivässä nevirapiinin kanssa saavutettiin samanlaiset lopinaviirin pitoisuudet plasmassa kuin aikuispotilailla, jotka saivat 400/100 mg kahdesti päivässä ilman nevirapiinia

#### *Sukupuoli, rotu ja ikä*

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu vanhuksilla. Ikään tai sukupuoleen liittyviä farmakokineetiikan eroja ei ole havaittu aikuispotilailla. Rodusta johtuvia farmakokineetiikan eroja ei ole havaittu.

#### *Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen*

Avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 12 HIV-tartunnan saanutta raskaana olevaa naista, jotka olivat alle 20. raskausviikolla ja joilla oli käytössä kombinaatioantiretroviraalihoito, saivat aluksi lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg / 100 mg (kaksi 200 mg:n / 50 mg:n tablettia) kaksi kertaa päivässä raskausviikolle 30 saakka. Raskausviikolla 30 annosta nostettiin 500/125 mg:aan (kaksi 200 mg:n / 50 mg:n tablettia sekä yksi 100 mg:n / 25 mg:n tabletti) kahdesti päivässä kunnes oli kulunut 2 viikkoa synnytyksestä. Lopinaviirin plasmapitoisuudet mitattiin neljästi 12 tunnin ajalta toisella raskauskolmanneksella (raskausviikoilla 20–24), kolmannella raskauskolmanneksella ennen annoksen kasvattamista (raskausviikolla 30), kolmannella raskauskolmanneksella ennen annosnostoa (raskausviikolla 30), kolmannella raskauskolmanneksella annoksen kasvattamisen jälkeen (raskausviikolla 32) sekä 8 viikon kuluttua synnytyksestä. Annoksen kasvattaminen ei johtanut merkitsevään plasman lopinaviiripitoisuuden nousuun.

Toisessa avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 19 HIV-tartunnan saaneelle raskaana olevalle naiselle annettiin lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg / 100 mg kahdesti päivässä osana kombinaatioantiretroviraalilääkitystä ennen hedelmöitymistä ja raskauden aikana. Plasman kokonaislopinaviiripitoisuuden sekä vapaan pitoisuuden farmakokineettinen analyysi tehtiin verikokeiden avulla. Verikokeet otettiin ennen lääkettä sekä 12 tunnin ajanjaksolta toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella, syntymähetkellä sekä 4–6 viikkoa synnytyksen jälkeen (naisilta, jotka jatkoivat hoitoa synnytyksen jälkeen).

HIV-1-tartunnan saaneiden raskaana olevien naisten, jotka saivat kahdesti päivässä annosteltuja lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg / 100 mg -tabletteja, farmakokineettiset tiedot on esitetty taulukossa 6 (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6

<b>Lopinaviirin keskimääräiset (%CV) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit HIV-tartunnan saaneilla raskaana olevilla naisilla</b>			
<b>Farmakokineettinen parametri</b>	<b>2. raskauskolmanneksen n = 17*</b>	<b>3. raskauskolmanneksen n = 23</b>	<b>Synnytyksen jälkeen n = 17*</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/ml	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>ennen annosta</sub> µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 C <sub>max</sub> -arvolle			
** n = 16 C <sub>ennen annosta</sub> -arvolle			

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska lopinaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, kokonaispuhdistuman vähenemistä ei kuitenkaan ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Moniannostutkimuksessa lopinaviirilla/ritonaviirilla (400/100 mg kahdesti päivässä) verrattiin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien HIV-potilaiden lopinaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametrejä sellaisiin HIV-potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Lopinaviirin kokonaispitoisuuksissa havaittiin rajallista suurenemista (noin 30%), mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvia annoksia käyttäen tehdyt toksisuustutkimukset jrsijöillä ja koirilla osoittivat tärkeimmiksi kohde-elimiksi maksan, munuaiset, kilpirauhasen, pernan ja veren punasolut. Maksaan liittyvinä muutoksina todettiin solujen turpoamista ja fokaalista degeneraatiota. Näitä muutoksia aiheuttavat pitoisuudet olivat verrattavissa kliiniseen pitoisuuteen ihmisellä tai sitä vähäisempiä, mutta eläimillä käytetyt annokset olivat yli 6-kertaisia kliiniseen annossuositukseen nähden. Lievää munuaistubulusten degeneraatiota todettiin hiirillä, joilla lopinaviiri/ritonaviiripitoisuus oli vähintään kaksinkertainen ihmisen pitoisuussuositukseen nähden; rotalla ja koiralla ei munuaisvaikutusta ilmennyt. Seerumin tyroksiinin aleneminen lisäsi TSH:n vapautumista, jolloin seurauksena oli follikkelisolujen hypertrofia rotan kilpirauhasessa. Muutokset korjaantuivat, kun vaikuttavan aineen käyttö lopetettiin, eikä niitä esiintynyt hiirellä eikä koiralla. Coombs-negatiivista anisotsytoosia ja poikilosytoosia esiintyi rotalla mutta ei hiirellä eikä koiralla. Pernan laajentumaa ja histiosytoosia tavattiin rotalla mutta ei muilla lajeilla. Seerumin kolesteroli kohosi jrsijöillä mutta ei koirilla, ja triglyseridit kohosivat vain hiirellä.

In vitro tutkimuksissa kloonatut ihmisen sydämen kaliumkanavat (HERG) salpautuivat 30% :sti lopinaviiri/ritonaviiripitoisuuden ollessa suurin tutkittu. Tämä lopinaviiripitoisuus on 7-kertainen verrattuna tyypilliseen kokonaispitoisuuteen plasmassa ja 15-kertainen verrattuna vapaan lopinaviirin huippupitoisuuteen plasmassa ihmisellä suurinta suositeltavaa hoitoannosta käytettäessä. Nämä lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät kuitenkaan viivästyttäneet repolarisaatiota Purkinjen säikeissä koiralla. Pienemmät lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät salvanneet kaliumkanavia (HERG) merkittävästi. Tutkittaessa jakaantumista kudoksiin, rotalla ei todettu vaikuttavan aineen merkittävä kertymistä sydämeen; sydäimestä 72 tunnin aikana mitattu AUC-arvo oli noin 50% plasmasta mitatusta AUC-arvosta. Tämän perusteella voidaan olettaa, etteivät lopinaviiripitoisuudet sydämessä ole merkittävästi suurempia kuin plasmassa.

Koirilla on EKG-rekisteröinnissä havaittu U-aaltoja PR-välin pitenemisen ja bradykardian yhteydessä. Näiden vaikutusten uskotaan johtuvan elektrolyyttitasapainon häiriöstä. Näiden prekliinisten tietojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tämän lääkkeen mahdollisia sydänvaikutuksia ihmisellä ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Rotilla tavattiin embryofetotoksisuutta (tiineyden keskeytyminen, sikiöiden elinkyvyn heikkeneminen, sikiöiden huono painonkehitys, luustomuutosten lisääntyminen) ja postnataalista kehitystoksisuutta (poikasten eloonjääneisyyden väheneminen) emolle toksisilla annostuksilla. Systemaattinen altistus lopinaviirille/ritonaviirille emolle toksisilla ja kehitystoksisilla annostuksilla oli vähäisempi kuin aiottu terapeuttinen altistus ihmisellä.

Pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset lopinaviiri/ritonaviirilla hiirillä osoittivat ei-perimämyrkyllisen, mitogeenisen induktion maksatumoreissa, millä yleisesti katsotaan olevan vähän merkitystä ihmisen riskin kannalta.

Rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisia vaikutuksia. Lopinaviiri/ritonaviiri ei osoittautunut mutageeniseksi tai klastogeeniseksi useissa in vitro ja in vivo tutkimuksissa, joihin kuuluivat Amesin takaisinmutaatiotesti bakteereilla, hiiren lymfomatesti, hiiren mikrotumatesti ja ihmisen lymfosyyttien kromosomiberraatiotesti.



## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin sisältö

Sorbitaanilauraatti  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Kopovidoni  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Makrogoli  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Talkki  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

HDPE-purkki: Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Katso lääkkeen avatun pakkauksen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

OPA/Al/PVC-alumiini-läpipainopakkaus. Saatavilla olevat pakkauskoot:

- 60 (2 pahvirasiaa, joissa 30 tai 2 pahvirasiaa, joissa 30x1 yksittäispakattua tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa valkoinen, läpinäkymätön, polypropyleenikierrekorkki ja alumiinitiviste sekä kuivausaine. Saatavilla olevat pakkauskoot:

- 1 purkki, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia.

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

OPA/Al/PVC-alumiini-läpipainopakkaus. Saatavilla olevat pakkauskoot:

- 120 (4 pahvirasiaa, joissa 30 tai 4 pahvirasiaa, joissa 30x1 yksittäispakattua tablettia) tai 360 (12 pahvirasiaa, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa valkoinen, läpinäkymätön, polypropyleenikierrekorkki ja alumiinitiviste sekä kuivausaine. Saatavilla olevat pakkauskoot:

- 1 purkki, jossa 120 kalvopäällysteistä tablettia.
- Monipakkaus, jossa 360 (3 purkkia, joissa 120 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 tammikuu 2016  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet) osoitteet

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Rajoitettu reseptilääke (katso liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Vaatimukset tämän lääkevalmisteen määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta määritetään unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja sen päivityksissä, jotka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 (4 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia  
120x1 (4 pakkausta, joissa 30x1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia  
360 (12 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
30x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/004 - 120 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/15/1067/006 - 120x1 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/15/1067/005 - 360 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan SAS

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA (PURKKI)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg /50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/008

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPURKKIPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajan.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 360 (3 purkkia, joissa 120 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/007

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPURKKIPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajan.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.



**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/007

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKKI ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/007

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 (2 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia  
60x1 (2 pakkausta, joissa 30x1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg /25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia  
30x1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/001 - 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/15/1067/002 - 60x1 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Mylan SAS

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PAHVIRASIA (PURKKI)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**PURKKI (ETIKETTI)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
lopinaviiri/ritonaviiri

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg of ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1067/003

**13. ERÄNUMERO**

Erä

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - 2D-VIIVAKOODI**

Ei oleellinen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

Ei oleellinen.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit** lopinaviiri/ritonaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta
3. Miten Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Mylan on ja mihin sitä käytetään**

- Lääkärisi on määrännyt sinulle lopinaviiria/ritonaviiria HIV-infektion hoitoon. Lopinaviiri/ritonaviiri hillitsee HIV-infektion etenemistä elimistössä.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
- Lopinaviiria/ritonaviiria käyttävät vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, joilla on HIV-infektio eli AIDSia aiheuttava virustartunta.
- Lopinaviirin/ritonaviirin vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri. Lopinaviiri/ritonaviiri on antiretroviruslääke. Se kuuluu proteaasineestäjien ryhmään.
- Lopinaviiri/ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi ja päättää, mitkä lääkkeet sopivat sinulle parhaiten.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta**

##### **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta, jos:**

- olet allerginen lopinaviirille, ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
- sinulla on vaikeita maksavaivoja.

##### **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:**

- astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon; näitä lääkkeitä voi ehkä hankkia myös ilman reseptiä);
- suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami (ahdistuneisuuden ja/tai univaikeuksien hoitoon);
- pimotsidi (skitsofrenian hoitoon);
- ketiapiini (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon);
- lurasidoni (masennuksen hoitoon);
- ranolatsiini (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon);

- sisapridi (eräiden mahavaivojen hoitoon);
- ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (päänsärkyjen hoitoon);
- amiodaroni, dronedaroni (rytmihäiriöiden hoitoon);
- lovastatiini, simvastatiini (kolesteroliarvoja alentavia lääkkeitä);
- lomitapidi (kolesteroliarvoja alentava lääke);
- alfutsosiini (käytetään miehillä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon);
- fusidiinihappo (käytetään stafylokokki-bakteerien aiheuttamien ihoinfektioiden, kuten märkärüven ja infektoituneen ihottuman, hoitoon. Fusidiinihappoa voidaan käyttää lääkärin valvonnassa pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolkisiini (kihdin hoitoon) jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasviiri/gratsopreviiri (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV]);
- ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV] );
- neratinibi (rintasyövän hoitoon);
- avanafiili tai vardenafiili (erektiohäiriöiden hoitoon);
- sildenafili keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa); hoitoon. Sildenafilia voidaan käyttää erektiohäiriöiden hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet.

**Tutustu jäljempänä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan” olevaan luetteloon.** Siinä kerrotaan tietyistä muista lääkkeistä, joiden kohdalla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Jos käytät tällä hetkellä jotain näistä lääkkeistä, pyydä lääkäriäsi tekemään tarpeelliset muutokset joko muiden sairauksiesi lääkitykseen tai antiviraalilääkitykseen.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta.

### **Tärkeää tietoa**

- Lopinaviiria/ritonaviriä käyttäville voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä sairauksia. Siksi sinun on pysyttävä edelleen lääkärisi hoidossa lopinaviiri/ritonavirihoiton aikana.
- **Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä.** Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

### **Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi on tai on ollut**

- **Hemofilia** (tyyppi A tai B), sillä lopinaviiri/ritonaviri voi suurentaa verenvuotoriskiä.
- **Diabetes**, sillä lopinaviiri/ritonavirihoiton aikana on ilmoitettu verensokeriarvojen suurenemista.
- Aiempia **maksavaivoja**, sillä potilailla, joilla on aiemmin ollut jokin maksasairaus, esimerkiksi krooninen B- tai C-hepatiitti, on tavallista suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

### **Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi esiintyy jotakin seuraavista**

- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, hengitysvaikeudet tai käsivarsien ja jalkojen voimakas lihasheikkous, sillä nämä voivat olla suurentuneen maitohappomäärän oireita.

- Jano, tiheä virtsaamistarve, näön hämärtyminen tai painon lasku, sillä nämä voivat olla kohonneiden verensokeriarvojen oireita.
- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, sillä korkeat veren rasva-arvot (triglyseridiarvot) ovat haimatulehduksen riskitekijä ja nämä oireet voivat olla haimatulehduksen oireita.
- Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja taustallaan opportunistisia infektioita, voi näiden edellisten infektioiden oireita ja merkkejä ilmetä pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.
- HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi otollisessa tilanteessa ilmenevien opportunisti-infektioiden lisäksi kehittyä myös autoimmuunisairaus (immuunipuolustus käy elimistön omien terveiden kudosten kimppuun).  
Autoimmuunisairaus voi ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos havaitset tulehduksen merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkous, käsistä ja jalkateristä alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous, sydämentykytykset, vapina tai hyperaktiivisuus, kerro niistä välittömästi lääkäriillesi tarvittavan hoidon saamiseksi.
- **Nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua** (etenkin lonkassa, polvessa tai olkapäässä) ja liikkumisvaikeuksia, sillä joillekin potilaille voi kehittyä näiden lääkkeiden käytön aikana luusairaus nimeltä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun verenkierron heikkenemisestä). Sairauden kehittymisriskiä suurentavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon pituus, kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunipuutteisuus (immuunijärjestelmän toiminnan heikkeneminen) ja suuri painoindeksi.
- **Lihaskipu**, -arkuus tai -heikkous etenkin näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia.
- Huimaus, huimauksen tunne, pyörtyminen tai tunne epänormaaleista sydämenlyönneistä. Lopinaviiria/ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia sydämen rytmiin ja sydämen sähköiseen toimintaan. Nämä muutokset voidaan havaita EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä).

## Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan

### Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käytätte, olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä.

- antibiootit (esim. rifabutiini, rifampisiini, klaritromysiini);
- syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, ibrutinibi, venetoklaksi, useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini);
- verenohennuslääkkeet (esim. varfariini, rivaroksabaani, vorapaksaari);
- masennuslääkkeet (esim. tratsodoni, bupropioni);
- epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini, valproaatti);
- sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli);
- kihtilääkkeet (esim. kolkisiini). Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania kolkisiinin kanssa, jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (katso myös kohta '**Älä Lopinavir/Ritonavir Mylania**');
- tuberkuloosilääkkeet (bedakiliini, delamanidi);
- viruslääkkeet aikuisten kroonisen hepatiitti C-virusinfektion (HCV) hoitoon (esim. glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri);
- erektiolääkkeet (esim. sildenafili, tadalafili);
- fusidiinihappo käytettynä pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (esim. luumätä);
- sydänlääkkeet, esim.
  - digoksiini
  - kalsiuminestäjät (esim. felodipiini, nifedipiini, nikardipiini)
  - rytmihäiriölääkkeet (esim. bepridiili, systeeminen lidokaiini, kinidiini);
- HIV CCR5-estäjä (esim. maraviroki);
- HIV-1-integraasin estäjä (esim. raltegraviiri);
- levotyrosiini (käytetään kilpirauhaseen liittyvien ongelmien hoitoon);



- kolesteroliarvoja alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini);
- lääkkeet, joita käytetään astman ja muiden kroonisten keuhkosairauksien, kuten keuhkohtaumataudin (COPD) hoitoon (esim. salmeteroli);
- lääkkeet, joita käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) (esim. bosentaani, riosiguaatti, sildenafili, tadalafili);
- immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (esim. siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini), takrolimuusi);
- tupakoinnin lopettamisessa käytettävät lääkkeet (esim. bupropioni);
- kipulääkkeet (esim. fentanyl);
- morfiinia muistuttavat lääkkeet (esim. metadoni);
- ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet) (esim. efavirensi, nevirapiini);
- ehkäisytabletit tai ehkäisylaastarit raskauden ehkäisyyn (ks. kohta **Ehkäisy** alla);
- proteaasimestäjät (esim. fosamprenaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri);
- rauhoittavat lääkkeet (esim. pistoksena annettava midatsolaami);
- steroidit (esim. budesonidi, deksametasoni, flutikasonipropionaatti, etinyyliestradioli, triamsinoloni).

**Tutustu edellä kohdassa “Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa” olevaan luetteloon.** Siinä annetaan tietoa lääkkeistä, joita ei saa käyttää Lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

#### **Erektiolääkkeet (avanafiili, vardenafiili, sildenafili, tadalafili)**

- **Älä käytä lopinaviiria/ritonaviiria**, jos käytät avanafiilia tai vardenafiilia.
- Lopinaviiria/ritonaviiria ei saa käyttää yhdessä keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) hoitoon käytettävän sildenafilin kanssa (ks. myös kohta **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania** edellä).
- Jos käytät sildenafiliä tai tadalafilia yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, tiettyjen häirtävien vaikutusten riski voi olla tavallista suurempi. Sellaisia ovat esimerkiksi alhainen verenpaine, pyörtyminen, näköhäiriöt ja erektio, joka kestää yli 4 tuntia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, hakeudu **välittömästi** lääkäriin, ettei sinulle tulisi pysyviä penisvaurioita. Lääkärisi voi kertoa sinulle näistä oireista.

#### **Ehkäisy**

- Jos käytät ehkäisytabletteja tai ehkäisylaastaria raskauden ehkäisyyn, käytä lisäksi myös jotakin toista tai toisentyypistä ehkäisymenetelmää (esim. kondomia), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi heikentää ehkäisytablettien ja -laastarien tehoa.
- Lopinaviiri/ritonaviiri ei estä HIV-infektiota tarttumasta sinusta muihin. Huolehdi tarvittavista varotoimista, jotta sairaus ei tartuisi sinusta muihin sukupuolikontaktissa (käytä esim. kondomia).

#### **Raskaus ja imetys**

- Kerro lääkärillesi **välittömästi**, jos suunnittelet lapsen hankkimista, olet tai epäilet olevasi raskaana tai imetät.
- Imettävien äitien ei tule käyttää lopinaviiria/ritonaviiria, ellei lääkäri ole nimenomaan kehottanut heitä tekemään niin.
- Äitien, joilla on HIV-infektio, ei tulisi imettää, sillä lapsi saattaa saada rintamaidosta HIV-tartunnan.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu erikseen. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia), joiden vuoksi sinun on vaikea ajaa tai käyttää koneita turvallisesti. Ota sen sijaan yhteys lääkäriisi.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta käytetään

On tärkeää, että nielaiset Lopinavir/Ritonavir Mylan -tabletit kokonaisena. Niitä ei saa pureskella, rikkoa eikä murskata. Potilaille, joilla on vaikeuksia niellä tabletteja, pitäisi tarkistaa sopivampien muotojen saatavuus.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Miten paljon Lopinavir/Ritonavir Mylania otetaan? Mihin aikaan se otetaan?

#### Aikuiset

- Aikuisten tavanomainen annos on 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa eli 12 tunnin välein yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, voivat ottaa lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran päivässä annoksena 800/200 mg. Lääkärisi kertoo sinulle, montako tablettia otat. Aikuiset potilaat, joilla on aikaisemmin ollut käytössä muita antiviraalisia lääkkeitä, voivat ottaa lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä 800 mg/200 mg annoksena jos lääkäri katsoo tämän tarkoituksenmukaiseksi.
- Lopinaviiria/ritonaviiria ei tule ottaa kerran päivässä yhdessä efavirentsin, nevirapiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa.
- Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

#### Lapset

- Lääkäri laskee lapsille sopivan annoksen (tablettimäärän) lapsen pituuden ja painon perusteella.
- Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Lopinaviiria/ritonaviiria on saatavilla myös 100/25 mg kalvopäällysteisinä tabletteina.

### Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi

- Jos huomaat ottaneesi enemmän lopinaviiria/ritonaviiria kuin sinun piti, ota heti yhteys lääkäriin.
- Jos et saa yhteyttä lääkäriin, mene sairaalaan.

### Jos unohtat tai lapsesi unohtaa ottaa Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta

#### Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kaksi kertaa päivässä

- Jos huomaat unohtaneesi annoksen 6 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.

- Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 6 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä

- Jos huomaat unohtaneesi annoksen 12 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
- Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 12 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

#### **Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmisteen ottamisen**

- Älä lopeta lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä äläkä muuta sen annosta ennen kuin olet puhunut asiasta lääkärisi kanssa.
- Lopinaviiri/ritonaviiri tulee aina ottaa joka päivä, jotta HIV-infektio pysyisi kurissa. Se täytyy ottaa myös siinä tapauksessa, että voitisi tuntua jo oikein hyvältä.
- Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan, sinulla on parhaat mahdollisuudet hidastaa lääkeresistenssin kehittymistä.
- Jos et pysty ottamaan lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan jonkin hättävää vaikutuksen vuoksi, kerro siitä heti lääkäriillesi.
- Huolehdi aina siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria, jotta lääkkeet eivät lopu kesken. Jos matkustat tai joudut sairaalaan, huolehdi siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria siihen saakka, että pystyt hankkimaan lisää lääkettä.
- Jatka lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### **4. Mahdolliset hättävää vaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, myös lopinaviiri/ritonaviiri voi aiheuttaa hättävää vaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joskus voi olla vaikeaa erottaa lopinaviirin/ritonaviirin hättävää vaikutukset muiden käyttämiesi lääkkeiden hättävää vaikutuksista ja HIV-infektion komplikaatioista.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

**Seuraavia hättävää vaikutuksia on raportoitu potilaille, jotka ottivat tätä lääkettä.** Kerro heti lääkäriille, jos sinulle kehittyy tällaisia tai muita oireita. Jos tilanne jatkuu tai pahenee, hakeudu lääkärin hoitoon.

**Hyvin yleiset:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- ripuli;
- pahoinvointi;
- ylähengitystieinfektiot.

**Yleiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- haimatulehdus;
- oksentelu, vatsan pullotus, ala- ja ylävatsakipu, ilmavaivat, ruoansulatusvaivat, ruokahalun heikkeneminen, mahahapon mahdollisesti kivulias nousu ruokatorveen;

- **Kerro lääkärillesi**, jos sinulle kehittyy pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua. Ne saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitista).
- mahalaukun, ohutsuolen tai paksusuolen turvotus tai tulehdus;
- korkeat veren kolesteroliarvot, korkeat veren triglyseridiarvot (tietyt rasva-arvot), korkea verenpaine;
- elimistön sokeritasapainon heikkeneminen (myös diabetes), painon lasku;
- veren punasolujen väheneminen, tulehduksia torjuvien veren valkosolujen väheneminen;
- ihottuma, ekseemaihottuma, rasvaisen ihon karstoittuminen;
- huimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet;
- uupumus, voimattomuus, jaksamattomuus, päänsärky (myös migreeni);
- peräpukamat;
- maksatulehdus, myös maksaentsyymiarvojen suureneminen;
- allergiset reaktiot, myös nokkosihottuma ja suutulehdus;
- alahengitystieinfektiot;
- imusolmukkeiden suureneminen;
- erektiohäiriöt, poikkeavan runsaat tai pitkittyneet kuukautiset tai kuukautisten poisjääminen;
- lihasten häiriöt kuten lihasheikkous ja lihaskrampit, nivelten, lihasten ja selän kipu;
- ääreishermoston vauriot;
- öinen hikoilu, kutina, ihottuma (myös näppylöiden nouseminen iholle), ihon infektio, ihon tai karvatuppien tulehdus, nesteiden kertyminen soluihin tai kudoksiin.

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- poikkeavat unet;
- makuaistin häviäminen tai muutokset;
- hiustenlähtö;
- sydämen toimintaa kuvaavassa EKG-käyrässä näkyvä muutos, ns. eteis-kammiokatkos;
- valtimoiden ahtautuminen, joka voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen;
- verisuonten ja hiussuonten tulehdukset;
- sappitietulehdus;
- hallitsematon vapina;
- ummetus;
- veritulpasta johtuva syvä laskimotulehdus;
- suun kuivuminen;
- ulosteen karkailu;
- pohjukaissuolen tulehdus, ruoansulatuskanavan haavauma, verenvuoto ruoansulatuskanavasta tai peräsuolesta;
- punasolut virtsassa;
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus;
- maksan rasvoittuminen, maksan suureneminen;
- kivesten vajaatoiminta;
- piilevän infektion oireiden paheneminen (elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä);
- ruokahalun voimistuminen;
- poikkeavan korkeat veren bilirubiiniarvot (punasolujen hajoamisessa muodostuva väriaine);
- seksuaalisen halukkuuden väheneminen;
- munuaistulehdus;
- riittämättömän verenkierron aiheuttama paikallinen luukuolio;
- suun haavaumat, mahalaukun ja suolen tulehdus;
- munuaisten vajaatoiminta;
- lihassyiden hajoaminen, jolloin niiden sisältöä (myoglobiinia) vapautuu verenkiertoon;
- jommankumman tai molempien korvien soiminen, esimerkiksi suhina tai vihellys;
- vapina;
- sydämen läppävika (kolmiliuskaläpän vuoto);
- kiertohuimaus;
- silmien häiriöt, näköhäiriöt;
- painon nousu.

**Harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- vaikea tai hengenvaarallinen ihottuma ja ihon rakkalamuodostus (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa tai etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä avattu muovipakkaus 120 päivän sisällä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri.
- Muut aineet ovat sorbitaanilauraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, kopovidoni, natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, polysorbaatti 80.

### **Lopinavir/Ritonavir Mylanin kuvaus ja pakkauskoot**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkintänä ”MLR3” ja toisella puolella ei mitään.

Niitä on saatavilla läpipainopakkausten monipakkauksissa, joissa on 120, 120x1 (4 pahvirasiaa, joissa 30 tai 30x1 tablettia) tai 360 (12 pahvirasiaa, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia, ja muovipurkeissa (jotka sisältävät kuivausaineen, jota ei saa syödä), joissa on 120 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkauksissa, joissa on 360 (3 kpl 120 tabletin purkkeja) kalvopäällysteistä purkkia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

**Valmistajat:**

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**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: +420 274 770 201

**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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit** lopinaviiri/ritonaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Mylan on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta
3. Miten Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Mylan on ja mihin sitä käytetään**

- Lääkärisi on määrännyt sinulle lopinaviiria/ritonaviiria HIV-infektion hoitoon. Lopinaviiri/ritonaviiri hillitsee HIV-infektion etenemistä elimistössä.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
- Lopinaviiria/ritonaviiria käyttävät vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, joilla on HIV-infektio eli AIDSia aiheuttava virustartunta.
- Lopinavir/Ritonavir Mylanin vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri. Lopinaviiri/ritonaviiri on antiretroviruslääke. Se kuuluu proteaasinestäjien ryhmään.
- Lopinaviiri/ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi ja päättää, mitkä lääkkeet sopivat sinulle parhaiten.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta**

##### **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta, jos:**

- olet allerginen lopinaviirille, ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
- sinulla on vaikeita maksavaivoja.

##### **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:**

- astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon; näitä lääkkeitä voi ehkä hankkia myös ilman reseptiä);
- suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami (ahdistuneisuuden ja/tai univaikeuksien hoitoon);
- pimotsidi (skitsofrenian hoitoon);
- ketiapiini (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon);
- lurasidoni (masennuksen hoitoon);
- ranolatsiini (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon);



- sisapridi (eräiden mahavaivojen hoitoon);
- ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (päänsärkyjen hoitoon);
- amiodaroni, dronedaroni (rytmihäiriöiden hoitoon);
- lovastatiini, simvastatiini (kolesteroliarvoja alentavia lääkkeitä);
- lomitapidi (kolesteroliarvoja alentava lääke);
- alfutsosiini (käytetään miehillä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon);
- fusidiinihappo (käytetään stafylokokki-bakteerien aiheuttamien ihoinfektioiden, kuten märkärüven ja infektoituneen ihottuman, hoitoon. Fusidiinihappoa voidaan käyttää lääkärin valvonnassa pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolkisiini (kihdin hoitoon) jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasviiri/gratsopreviiri (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV]);
- ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV]);
- neratinibi (rintasyövän hoitoon);
- avanafiili tai vardenafiili (erektiohäiriöiden hoitoon);
- sildenafili keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) hoitoon. Sildenafilia voidaan käyttää erektiohäiriöiden hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet.

**Tutustu jäljempänä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan” olevaan luetteloon.** Siinä kerrotaan tietyistä muista lääkkeistä, joiden kohdalla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Jos käytät tällä hetkellä jotain näistä lääkkeistä, pyydä lääkäriäsi tekemään tarpeelliset muutokset joko muiden sairauksiesi lääkitykseen tai antiviraalilääkitykseen.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta.

### **Tärkeää tietoa**

- Lopinaviiria/ritonaviiria käyttäville voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä sairauksia. Siksi sinun on pysyttävä edelleen lääkärin hoidossa lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.
- **Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä.** Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varoimenpiteistä.

### **Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi on tai on ollut**

- **Hemofilia** (tyyppi A tai B), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi suurentaa verenvuotoriskiä.
- **Diabetes**, sillä Lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu verensokeriarvojen suurenemista.
- Aiempia **maksavaivoja**, sillä potilailla, joilla on aiemmin ollut jokin maksasairaus, esimerkiksi krooninen B- tai C-hepatiitti, on tavallista suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti kuolemaan johtavia hättävää vaikutuksia.

### **Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi esiintyy jotakin seuraavista**

- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, hengitysvaikeudet tai käsivarsien ja jalkojen voimakas lihasheikkous, sillä nämä voivat olla suurentuneen maitohappomäärän oireita.

- Jano, tiheä virtsaamistarve, näön hämärtyminen tai painon lasku, sillä nämä voivat olla kohonneiden verensokeriarvojen oireita.
- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, sillä korkeat veren rasva-arvot (triglyseridiarvot) ovat haimatulehduksen riskitekijä ja nämä oireet voivat olla haimatulehduksen oireita.
- Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja taustallaan opportunistisia infektioita, voi näiden edellisten infektioiden oireita ja merkkejä ilmetä pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.  
HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi otollisessa tilanteessa ilmenevien opportunisti-infektioiden lisäksi kehittyä myös autoimmuunisairaus (immuunipuolustus käy elimistön omien terveiden kudosten kimppuun). Autoimmuunisairaus voi ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos havaitset tulehduksen merkkejä tai muita oireita kuten lihaskipu, käsistä ja jalkateristä alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous, sydämentykytykset, vapina tai hyperaktiivisuus, kerro niistä välittömästi lääkärillesi tarvittavan hoidon saamiseksi.
- **Nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua** (etenkin lonkassa, polvessa tai olkapäässä) ja liikkumisvaikeuksia, sillä joillekin potilaille voi kehittyä näiden lääkkeiden käytön aikana luusairaus nimeltä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun verenkierron heikkenemisestä). Sairauden kehittymisriskiä suurentavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon pituus, kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunipuutteisuus (immuunijärjestelmän toiminnan heikkeneminen) ja suuri painoindeksi.
- **Lihaskipu**, -arkuus tai -heikkous etenkin näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia.
- Huimaus, huimauksen tunne, pyörtyminen tai tunne epänormaaleista sydämenlyönneistä. Lopinaviiri/ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia sydämen rytmiin ja sydämen sähköiseen toimintaan. Nämä muutokset voidaan havaita EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä).

## Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Mylan

### Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käytätte, olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä.

- antibiootit (esim. rifabutiini, rifampisiini, klaritromysiini);
- syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, ibrutinibi, venetoklaksi, useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini);
- verenohennuslääkkeet (esim. varfariini, rivaroksabaani, vorapaksaari);
- masennuslääkkeet (esim. tratsodoni, bupropioni);
- epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini ja valproaatti);
- sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli);
- kihtilääkkeet (esim. kolkisiini). Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania kolkisiinin kanssa jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. myös kohta **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania**);
- tuberkuloosilääkkeet (bedakiliini, delamanidi);
- viruslääkkeet aikuisten kroonisen hepatiitti C-virusinfektion (HCV) hoitoon (esim. glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri);
- erektiolääkkeet (esim. sildenafili, tadalafili);
- fusidiinihappo käytettynä pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (esim. luumätä);
- sydänlääkkeet, esim.
  - digoksiini
  - kalsiuminestäjät (esim. felodipiini, nifedipiini, nikardipiini)
  - rytmihäiriölääkkeet (esim. bepridiili, systeeminen lidokaiini, kinidiini);
- HIV CCR5-estäjä (esim. maraviroki);
- HIV-1-integraasin estäjä (esim. raltegraviiri);
- levotyrosiini (käytetään kilpirauhaseen liittyvien ongelmien hoitoon);

- kolesteroliarvoja alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini);
- lääkkeet, joita käytetään astman ja muiden kroonisten keuhkosairauksien, kuten keuhkohtaumataudin (COPD) hoitoon (esim. salmeteroli);
- lääkkeet, joita käytetään kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) (esim. bosentaani, riosiguaatti, sildenafili, tadalafili);
- immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (esim. siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini), takrolimuusi);
- tupakoinnin lopettamisessa käytettävät lääkkeet (esim. bupropioni);
- kipulääkkeet (esim. fentanyl);
- morfiinia muistuttavat lääkkeet (esim. metadoni);
- ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet) (esim. efavirensi, nevirapiini);
- ehkäisytabletit tai ehkäisytaastarit raskauden ehkäisyyn (ks. kohta **Ehkäisy** alla);
- proteaasinestäjät (esim. fosamprenaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri);
- rauhoittavat lääkkeet (esim. pistoksena annettava midatsolaami);
- steroidit (esim. budesonidi, deksametasoni, flutikasonipropionaatti, etinyyliestradioli, triamsinoloni).

**Tutustu edellä kohdassa “Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa” olevaan luetteloon.** Siinä annetaan tietoa lääkkeistä, joita ei saa käyttää Lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

#### **Erektiolääkkeet (avanafiili, vardenafiili, sildenafili, tadalafili)**

- **Älä käytä lopinaviiria/ritonaviiria**, jos käytät avanafiilia tai vardenafiilia.
- Lopinaviiri/ritonaviiria ei saa käyttää yhdessä keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) hoitoon käytettävän sildenafilin kanssa (ks. myös kohta **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Mylania edellä**).
- Jos käytät sildenafiliä tai tadalafilia yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, tiettyjen haittavaikutusten riski voi olla tavallista suurempi. Sellaisia ovat esimerkiksi alhainen verenpaine, pyörtyminen, näköhäiriöt ja erektio, joka kestää yli 4 tuntia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, hakeudu **välittömästi** lääkäriin, ettei sinulle tulisi pysyviä penisvaurioita. Lääkärisi voi kertoa sinulle näistä oireista.

#### **Ehkäisy**

- Jos käytät ehkäisytabletteja tai ehkäisytaastaria raskauden ehkäisyyn, käytä lisäksi myös jotakin toista tai toisentyypistä ehkäisymenetelmää (esim. kondomia), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi heikentää ehkäisytablettien ja -laastarien tehoa.
- Lopinaviiri/ritonaviiri ei estä HIV-infektiota tarttumasta sinusta muihin. Huolehdi tarvittavista varotoimista, jotta sairaus ei tartuisi sinusta muihin sukupuolikontaktissa (käytä esim. kondomia).

#### **Raskaus ja imetys**

- Kerro lääkärillesi **välittömästi**, jos suunnittelet lapsen hankkimista, olet tai epäilet olevasi raskaana tai imetät.
- Imettävien äitien ei tule käyttää lopinaviiria/ritonaviiria, ellei lääkäri ole nimenomaan kehottanut heitä tekemään niin.
- Äitien, joilla on HIV-infektio, ei tulisi imettää, sillä lapsi saattaa saada rintamaidosta HIV-tartunnan.

## Ajaminen ja koneiden käyttö

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu erikseen. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia), joiden vuoksi sinun on vaikea ajaa tai käyttää koneita turvallisesti. Ota sen sijaan yhteys lääkäriisi.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta käytetään

On tärkeää, että nielaiset Lopinavir/Ritonavir Mylan -tabletit kokonaisena. Niitä ei saa pureskella, rikkoa eikä murskata. Potilaille, joilla on vaikeuksia niellä tabletteja, pitäisi tarkistaa sopivampien muotojen saatavuus.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### Miten paljon Lopinavir/Ritonavir Mylania otetaan? Mihin aikaan se otetaan?

#### Aikuiset

- Aikuisten tavanomainen annos on 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa eli 12 tunnin välein yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, voivat ottaa lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran päivässä annoksena 800/200 mg. Lääkärisi kertoo sinulle, montako tablettia otat. Aikuiset potilaat, joilla on aikaisemmin ollut käytössä muita antiviraalisia lääkkeitä, voivat ottaa lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä 800 mg/200 mg annoksena jos lääkäri katsoo tämän tarkoituksenmukaiseksi.
- Lopinaviiria/ritonaviiria ei tule ottaa kerran päivässä yhdessä efavirentsin, nevirapiinin, karbamatsapiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa.
- Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

#### 2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset

- Lääkäri laskee lapsille sopivan annoksen (tablettimäärän) lapsen pituuden ja painon perusteella.
- Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Lopinaviiria/ritonaviiria saa myös 200 mg/50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina. Muut tämän lääkkeen muodot voivat sopia lapsille paremmin; kysy lääkäriltä tai apteekista.

### Jos otat tai lapsesi otattaa enemmän Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta kuin sinun pitäisi

- Jos huomaat ottaneesi enemmän lopinaviiria/ritonaviiria kuin sinun piti, ota heti yhteys lääkäriin.
- Jos et saa yhteyttä lääkäriin, mene sairaalaan.

### Jos unohdat tai lapsesi unohdat ottaa Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmistetta

*Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kaksi kertaa päivässä*

- Jos huomaat unohtaneesi annoksen 6 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
- Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 6 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

*Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä*

- Jos huomaat unohtaneesi annoksen 12 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
- Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 12 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

**Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmisteen ottamisen**

- Älä lopeta lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä äläkä muuta sen annosta ennen kuin olet puhunut asiasta lääkärisi kanssa.
- Lopinaviiri/ritonaviiri tulee aina ottaa joka päivä, jotta HIV-infektio pysyisi kurissa. Se täytyy ottaa myös siinä tapauksessa, että vointisi tuntuu jo oikein hyvältä.
- Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan, sinulla on parhaat mahdollisuudet hidastaa lääkeresistenssin kehittymistä.
- Jos et pysty ottamaan lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan jonkin hättävää vaikutuksen vuoksi, kerro siitä heti lääkärillesi.
- Huolehdi aina siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria, jotta lääkkeet eivät loppu kesken. Jos matkustat tai joudut sairaalaan, huolehdi siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria siihen saakka, että pystyt hankkimaan lisää lääkettä.
- Jatka lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

**4. Mahdolliset hättävää vaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, myös lopinaviiri/ritonaviiri voi aiheuttaa hättävää vaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joskus voi olla vaikeaa erottaa lopinaviirin/ritonaviirin hättävää vaikutukset muiden käyttämiesi lääkkeiden hättävää vaikutuksista ja HIV-infektion komplikaatioista.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeri-arvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

**Seuraavia hättävää vaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka ottivat tätä lääkettä.** Kerro heti lääkärillesi, jos sinulle kehittyy tällaisia tai muita oireita. Jos tilanne jatkuu tai pahenee, hakeudu lääkärin hoitoon.

**Hyvin yleiset:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- ripuli;
- pahoinvointi;
- ylähengitystieinfektio.

**Yleiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- haimatulehdus;
- oksentelu, vatsan pullotus, ala- ja ylävatsakipu, ilmavaivat, ruoansulatusvaivat, ruokahalun heikkeneminen, mahahapon mahdollisesti kivulias nousu ruokatorveen;
- **Kerro lääkäriillesi**, jos sinulle kehittyy pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua. Ne saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitista).
- mahalaukun, ohutsuolen tai paksusuolen turvotus tai tulehdus;
- korkeat veren kolesteroliarvot, korkeat veren triglyseridiarvot (tietyt rasva-arvot), korkea verenpaine;
- elimistön sokeritasapainon heikkeneminen (myös diabetes), painon lasku;
- veren punasolujen väheneminen, tulehduksia torjuvien veren valkosolujen väheneminen;
- ihottuma, ekseemaihottuma, rasvaisen ihon karstoituminen;
- huimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet;
- uupumus, voimattomuus, jaksamattomuus, päänsärky (myös migreeni);
- peräpukamat;
- maksatulehdus, myös maksaentsyymiarvojen suureneminen;
- allergiset reaktiot, myös nokkosihottuma ja suutulehdus;
  
- alahengitystieinfektiot;
- imusolmukkeiden suureneminen;
- erektiohäiriöt, poikkeavan runsaat tai pitkittyneet kuukautiset tai kuukautisten poisjääminen;
- lihasten häiriöt kuten lihasheikkous ja lihaskrampit, nivelten, lihasten ja selän kipu;
- ääreishermoston vauriot;
- öinen hikoilu, kutina, ihottuma (myös näppylöiden nouseminen iholle), ihon infektio, ihon tai karvatuppien tulehdus, nesteen kertyminen soluihin tai kudoksiin.

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- poikkeavat unet;
- makuaistin häviäminen tai muutokset;
- hiustenlähtö;
- sydämen toimintaa kuvaavassa EKG-käyrässä näkyvä muutos, ns. eteis-kammiokatkos;
- valtimoiden ahtautuminen, joka voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen;
- verisuonten ja hiussuonten tulehdukset;
- sappitietulehdus;
- hallitsematon vapina;
- ummetus;
- veritulpasta johtuva syvä laskimotulehdus;
- suun kuivuminen;
- ulosteen karkailu;
- pohjukaissuolen tulehdus, ruoansulatuskanavan haavauma, verenvuoto ruoansulatuskanavasta tai peräsuolesta;
- punasolut virtsassa;
- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus;
- maksan rasvoittuminen, maksan suureneminen;
- kivesten vajaatoiminta;
- piilevän infektion oireiden paheneminen (elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä);
- ruokahalun voimistuminen;
- poikkeavan korkeat veren bilirubiiniarvot (punasolujen hajoamisessa muodostuva väriaine);
- seksuaalisen halukkuuden väheneminen;
- munuaistulehdus;
- riittämättömän verenkierron aiheuttama paikallinen luukuolio;
- suun haavaumat, mahalaukun ja suolen tulehdus;
- munuaisten vajaatoiminta;
- lihassyiden hajoaminen, jolloin niiden sisältöä (myoglobiinia) vapautuu verenkiertoon;
- jommankumman tai molempien korvien soiminen, esimerkiksi suhina tai vihellys;
- vapina;

- sydämen läppävika (kolmiliuskaläpän vuoto);
- kiertohuimaus;
- silmien häiriöt, näköhäiriöt;
- painon nousu.

**Harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- vaikea tai hengenvaarallinen ihottuma ja ihon rakkalamuodostus (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme).

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Lopinavir/Ritonavir Mylan -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa tai etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä avattu muovipakkaus 120 päivän sisällä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Lopinavir/Ritonavir Mylan sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri.
- Muut aineet ovat sorbitaanilauraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, kopovidoni, natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, polysorbaatti 80.

### **Lopinavir/Ritonavir Mylanin kuvaus ja pakkauskoot**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkinä ”MLR4” ja toisella puolella ei mitään.

Niitä on saatavilla läpipainopakkausten monipakkauksissa, joissa on 60, 60x1 (2 pahvirasiaa, joissa 30 tai 30x1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia, ja muovipurkeissa (jotka sisältävät kuivausaineen, jota ei saa syödä), joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **Myyntiluvan haltija:**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Ranska

## **Valmistajat:**

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

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

### **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: +420 274 770 201

### **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 EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

### **Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

### **España**

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

### **Polska**

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



**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Tel: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7723

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom**

Generics [UK] Ltd  
Tel: +44 1707 853000

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta  
<http://www.ema.europa.eu/>.