

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete.  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete.

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira, kao farmakokinetičkog pojačivača.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete

Bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta veličine približno 15,0 mm x 8,0 mm s ukošenim rubom i utisnutom oznakom "MLR4" na jednoj strani tablete i bez ikakve oznake na drugoj strani.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

Bijela, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta veličine približno 18,8 mm x 10,0 mm s ukošenim rubom i utisnutom oznakom "MLR3" na jednoj strani tablete i bez ikakve oznake na drugoj strani.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Lopinavir/ritonavir je indiciran za liječenje odraslih, adolescenata i djece starije od 2 godine inficiranih virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima.

Izbor lopinavira/ritonavira za liječenje osoba s HIV-1 infekcijom, koji su prethodno primali inhibitor proteaze, mora se zasnivati na provjeri individualne virusne rezistencije i povijesti liječenja bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 and 5.1).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Lopinavir/ritonavir smiju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcija.

Lopinavir/ritonavir tablete trebalo bi progutati u jednom komadu, bez žvakanja, lomljenja ili usitnjavanja.

## Doziranje

### *Odrasli i adolescenti*

Uobičajena preporučena doza tableta lopinavira/ritonavira je 400/100 mg (dvije tablete od 200/50 mg) koja se daje dva puta dnevno s ili bez hrane.

U odraslih bolesnika, u kojih se doziranje jednom dnevno smatra nužnim za liječenje bolesnika, tablete lopinavira/ritonavira se mogu primijeniti u dozi od 800/200 mg (odnosno četiri tablete od 200/50 mg) jednom dnevno s ili bez hrane. Jednodnevni režim doziranja mora biti ograničen na one odrasle bolesnike koji imaju vrlo malo mutacija povezanih s inhibitorom proteaze (IP) (t.j. manje od 3 mutacije IP u skladu s rezultatima kliničkog ispitivanja, vidjeti dio 5.1 za potpuni opis populacije) te se mora voditi računa o riziku smanjene održivosti supresije virusa (vidjeti dio 5.1) i višim rizikom za dijareju (vidjeti dio 4.8) u usporedbi s preporučenim standardnim režimom davanja dva puta dnevno.

### *Pedijatrijska populacija (djeca u dobi od 2 godine i starija)*

Doza za odrasle (400/100 mg dva puta dnevno) može se dati djeci od 40 kg ili više ili s površinom tijela (PT)\* većom od 1,4 m<sup>2</sup>. Za djecu lakšu od 40 kg i površine tijela od 0,5 do 1,4 m<sup>2</sup> a koja mogu progutati tabletu, odredite dozu sukladno niže priloženim tablicama sa smjernicama za doziranje. Na temelju trenutno dostupnih podataka, lopinavir/ritonavir se ne smije dozirati jednom dnevno kod pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Prije propisivanja 100/25 mg tableta lopinavira/ritonavira, mora se procijeniti mogu li mala djeca progutati cijelu tabletu. Za dojenčad i malu djecu koja ne mogu progutati tablete treba provjeriti dostupnost prikladnijih formulacija koje sadrže lopinavir/ritonavir.

Sljedeća tablica sadrži smjernice za doziranje 100/25 mg tableta lopinavira/ritonavira temeljeno na tjelesnoj težini i površini tijela.

<b>Smjernice za pedijatrijsko doziranje bez istodobne primjene efavirenza i nevirapina*</b>		
Tjelesna težina (kg)	Površina tijela (m <sup>2</sup> )	Preporučeni broj tableta 100/25 mg dva puta dnevno
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tablete (200/50 mg)
> 25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tablete (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablete (400/100 mg)

\*preporuke za doziranje na osnovu tjelesne težine je bazirano na ograničenim podacima

Ukoliko je zgodnije za bolesnike, 200 mg/50 mg tablete lopinavira/ritonavira se mogu razmotriti za primjenu same ili u kombinaciji s 100 mg/25 mg tabletama lopinavira/ritonavira kako bi se postigla potrebna doza.

\* Površina tijela (PT) može se izračunati sljedećom formulom:

$$PT (m^2) = \sqrt{(\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)}) / 3600}$$

### *Djeca mlađa od 2 godine*

Sigurnost i djelotvornost lopinavira/ritonavira u djece mlađe od dvije godine nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### *Istodobna primjena drugih lijekova: efavirenz ili nevirapin*

Sljedeća tablica sadrži smjernice za doziranje 100/25 mg tableta lopinavira/ritonavira, korištenih u djece u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom, temeljene na površini tijela.

<b>Smjernice za pedijatrijsko doziranje s istodobnom primjenom efavirena ili nevirapina</b>	
Površina tijela (m <sup>2</sup> )	Preporučena doza lopinavira/ritonavira (mg) dva puta dnevno. Odgovarajuća doza može se postići s dvije dostupne jačine tableta lopinavira/ritonavira: 100/25 mg i 200/50 mg.*
≥ 0,5 do < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 do < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 do < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\* Tablete se ne smiju žvakati, lomiti ili drobiti.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

U bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, uočena je 30% veća izloženost lopinaviru, no ne očekuje se da bi to bilo klinički značajno (vidjeti dio 5.2). Nema podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Lopinavir/ritonavir se tim bolesnicima ne smije davati (vidjeti dio 4.3).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

S obzirom da je bubrežni klirens lopinavira i ritonavira zanemariv, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega se ne očekuju povišene koncentracije u plazmi. Lopinavir i ritonavir se velikim dijelom vežu za proteine te je malo vjerojatno da će se u značajnoj mjeri ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

#### *Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje*

- Nije potrebna prilagodba doze lopinavira/ritonavira tijekom trudnoće i poslijeporođajnog razdoblja.
- Kod trudnica se primjena lopinavira/ritonavira jednom dnevno ne preporučuje zbog nedostatka farmakokinetičkih i kliničkih podataka.

#### Način primjene

Tablete lopinavira/ritonavira se primjenjuju peroralno i moraju se progutati čitave te se ne smiju žvakati, lomiti ili drobiti. Tablete lopinavira/ritonavira se mogu uzeti s ili bez hrane.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška jetrena insuficijencija.

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablete sadrže lopinavir i ritonavir, koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A. Lopinavir/ritonavir se ne smije davati istodobno s lijekovima čiji je klirens značajno ovisan o CYP3A i čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili za život opasnim događajima. Ti lijekovi uključuju:

<b>Skupina lijekova</b>	<b>Lijek unutar skupine</b>	<b>Objašnjenje</b>
Povišenje razina istodobno uzimanih lijekova		
Alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptor antagonisti	Alfuzosin	Povišena koncentracija alfuzosina u plazmi koja može dovesti do teške hipotenzije. Istodobna primjena s alfuzosinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).

<b>Skupina lijekova</b>	<b>Lijek unutar skupine</b>	<b>Objašnjenje</b>
Antianginici	Ranolazin	Povišena koncentracija ranolazina u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
Antiaritmici	Amiodaron, dronedaron	Povišena koncentracija amiodarona i dronedarona u plazmi. Time je povišen rizik od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava (vidjeti dio 4.5).
Antibiotici	Fusidatna kiselina	Povišena koncentracija fusidatne kiseline u plazmi. Istodobna primjena s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških infekcija (vidjeti dio 4.5).
Protutumorski lijekovi	Neratinib	Povišena koncentracija neratiniba u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Venetoklaks	Povišena koncentracija venetoklaksa u plazmi. Povišen rizik od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećanja doze (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi za giht	Kolhicin	Povišena koncentracija kolhicina u plazmi. Moguće ozbiljne i/ili po život opasne reakcije u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin	Povišena koncentracija astemizola i terfenadina u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio 4.5).
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon	Povišena koncentracija lurasidona u plazmi, što može povećati mogućnost nastupa ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija (vidjeti dio 4.5).
	Pimozid	Povišena koncentracija pimozida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih hematoloških poremećaja i ostalih ozbiljnih nuspojava uzrokovanih ovim tvarima (vidjeti dio 4.5).
	Kvetiapin	Povišena koncentracija kvetiapina u plazmi što može dovesti do kome. Istodobna primjena s kvetiapienom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.5).
Ergot alkaloidi	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povišena koncentracija derivata ergota u plazmi koja vodi do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.5).
Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet	Cisaprid	Povišena koncentracija cisaprida u plazmi. Time je povišen rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih ovom tvari (vidjeti dio 4.5).

<b>Skupina lijekova</b>	<b>Lijek unutar skupine</b>	<b>Objašnjenje</b>
Direktno djelujući antivirotici za liječenje virusa hepatitisa C	Elbasvir/grazoprevir	Povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom ili bez njega	Povišena koncentracija paritaprevira u plazmi; time je povišen rizik od porasta vrijednosti alanin transaminaze (ALT) (vidjeti dio 4.5).
<b>Lijekovi koji modificiraju lipide</b>		
Inhibitori HMG Co-A reduktaze	Lovastatin, simvastatin	Povišena koncentracija lovastatina i simvastatina u plazmi; time je povišen rizik od miopatije, uključujući rabdomiolozu (vidjeti dio 4.5).
Inhibitor mikrosomalnog proteina za prijenos triglicerida (engl. <i>microsomal triglyceride transfer protein</i> , MTTP)	Lomitapid	Povišene koncentracije lomitapida u plazmi (vidjeti dio 4.5).
Inhibitori fosfodiesteraze (PDE5)	Avanafil	Povišena koncentracija avanafila u plazmi (vidjeti dio 4.4 i 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiciran kada se koristi samo za liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Povišena koncentracija sildenafilu u plazmi. Time je povećana mogućnost pojave štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (koje uključuju hipotenziju i sinkopu). Vidjeti dijelove 4.4 i 4.5 za istodobnu primjenu sildenafilu kod bolesnika s erektilnom disfunkcijom.
	Vardenafil	Povišena koncentracija vardenafila u plazmi (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).
Sedativi/hipnotici	Oralni midazolam, triazolam	Povišena koncentracija oralnog midazolama i triazolama u plazmi. Time je povišen rizik od ekstremne sedacije i respiratorne depresije uzrokovane ovim tvarima. Za oprez pri parenteralnoj primjeni midazolama vidjeti dio 4.5.
<b>Smanjenje razina lijeka lopinavir/ritonavir</b>		
Biljni lijekovi	Gospina trava	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ( <i>Hypericum perforatum</i> ) ne smiju se uzimati za vrijeme primjene lopinavira i ritonavira zbog rizika od smanjenja koncentracije lopinavira i ritonavira u plazmi, a time i slabljenja njihovih kliničkih učinaka (vidjeti dio 4.5).

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### *Bolesnici s pratećim bolestima*

##### Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost lopinavira/ritonavira u bolesnika sa znatnim podležecim poremećajima funkcije jetre nisu ustanovljene. Lopinavir/ritonavir je kontraindiciran u bolesnika s vrlo teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C, koji primaju kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, izloženi su povećanom riziku od teških i za život opasnih nuspojava. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, valja pogledati odgovarajuće upute o uporabi tih lijekova.

U bolesnika s već postojećom disfunkcijom jetre, uključivši kronični hepatitis, učestaliji su poremećaji funkcije jetre za vrijeme kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima, te bolesnike se mora pratiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom. Jave li se u tih bolesnika znaci pogoršanja bolesti jetre, valja razmotriti prekid ili ukidanje terapije.

Povišene transaminaze s ili bez povišenih razina bilirubina su zabilježene kod pojedinaca zaraženih samo HIV-om 1 i kod onih liječenih profilaktički nakon izloženosti već od 7. dana nakon započinjanja lopinavira/ritonavira zajedno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. U nekim slučajevima disfunkcija jetre je bila ozbiljna.

Odgovarajuće laboratorijsko testiranje treba biti provedeno prije započinjanja liječenja lopinavirom/ritonavirom te je tijekom liječenja potrebno pomno praćenje.

##### Oštećenje bubrega

Budući da je izlučivanje lopinavira i ritonavira kroz bubrege zanemarivo, u bolesnika s oštećenjem bubrega ne očekuje se povišenje koncentracije lijeka u plazmi. Budući da se lopinavir i ritonavir značajno vezuju na proteine, malo je vjerojatno da bi se znatnije mogli ukloniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

##### Hemofilija

U bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze zabilježeno je pojačano krvarenje, uključujući spontano stvaranje kožnih hematoma i hemartroze. Neki bolesnici su dodatno primali faktor VIII. U više od polovice zabilježenih slučajeva liječenje inhibitorima proteaze je nastavljeno ili je ponovno započeto ako je došlo do prekida. Posumnjalo se na uzročno-posljedičnu vezu, premda mehanizam djelovanja nije rasvijetljen. Stoga se bolesnike s hemofilijom mora obavijestiti da postoji povećani rizik od krvarenja.

##### Pankreatitis

Kod bolesnika liječenih lopinavirom/ritonavirom, uključujući i one koji su oboljeli od hipertrigliceridemije, zabilježena je pojava pankreatitisa. U većini slučajeva ti su bolesnici već bolovali od pankreatitisa i/ili su istodobno primali druge lijekove koji mogu prouzročiti pankreatitis. Izrazito povišena razina triglicerida čimbenik je rizika od pankreatitisa. U bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću može se povećati rizik od povišene razine triglicerida i od pankreatitisa.

Mogućnost pankreatitisa mora se uzeti u obzir ako se pojave klinički simptomi (mučnina, povraćanje ili bolovi u trbuhu), odnosno zapaze promjene laboratorijskih pretraga (npr. povišenje serumskih razina lipaze ili amilaze). Bolesnike s takvim znakovima i simptomima mora se pregledati, a liječenje lopinavirom/ritonavirom obustaviti ako se potvrdi dijagnoza pankreatitisa (vidjeti dio 4.8).

## Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

U bolesnika zaraženih HIV-om i s teškom imunodeficijencijom u vrijeme uvođenja kombinirane terapije antivirusnim lijekovima (CART, *engl. combination antiretroviral therapy*), može nastupiti upalna reakcija na asimptomatski ili rezidualni oportunistički patogen i prouzročiti ozbiljna klinička stanja ili pogoršati simptome. U tipičnom su slučaju takve reakcije uočene tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja CART-a. Mjerodavni su primjeri retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizirane i/ili fokalne infekcije mikobakterijama i upala pluća prouzročena s *Pneumocystis jiroveci*. Mora se evaluirati svaki simptom upale i po potrebi uvesti terapiju.

Prijavljena je pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) u slučajevima imunološke rekonstitucije. Međutim, zabilježeno vrijeme do pojave je vrlo varijabilno i može se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja.

## Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija ove bolesti multifaktorijalna (uključujući upotrebu kortikosteroida, korištenje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase) zabilježeni su slučajevi osteonekroze osobito u bolesnika koji imaju uznapredovalu HIV bolest i/ili su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju (CART) kroz duži vremenski period. Bolesnike se mora savjetovati da potraže liječnički savjet ukoliko osjete bol u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće u kretanju.

## Produljenje PR intervala

Pokazalo se da lopinavir/ritonavir uzrokuje umjerenu asimptomatsku prolongaciju PR intervala u nekih zdravih odraslih osoba. U bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježeni su rijetki slučajevi AV bloka drugog i trećeg stupnja u bolesnika s podležecom strukturalnom bolesti srca i prethodno prisutnim poremećajem sustava provođenja impulsa u srcu ili slučajevi bolesnika koji su uzimali lijekove za koje je poznato da izazvaju prolongaciju PR intervala (poput verapamila ili atazanavira). Lopinavir/ritonavir se mora primjenjivati oprezno u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

## Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

## Interakcije s lijekovima

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablete sadrže lopinavir i ritonavir, a oba su inhibitori P450 izoforme CYP3A. Lopinavir/Ritonavir će vjerojatno povišiti plazmatske koncentracije lijekova koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A. Zbog povišenih koncentracija u plazmi istodobno primijenjenih lijekova može se pojačati ili produžiti njihov terapijski učinak te pojačati nuspojave i produžiti njihovo trajanje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Snažni inhibitori CYP3A4 poput inhibitora proteaza mogu povišiti izloženost bedakilinu što može potencijalno dovesti do povećanog rizika od nuspojava uzrokovanih bedakilinom. Stoga se mora izbjegavati kombinacija bedakilina i lopinavira/ritonavira. Međutim, ukoliko korist nadmašuje rizik, prilikom istodobne primjene bedakilina s lopinavirom/ritonavirom potreban je oprez. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.5 te Sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).

Istodobna primjena delamanida sa snažnim inhibitorom CYP3A (poput lopinavira/ritonavira) može blago povišiti izloženost metabolitu delamanida, koji je povezan s produljenjem QTc intervala. Stoga, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lopinavira/ritonavira smatra nužnom, preporučuje se vrlo



učestalo praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.5 i Sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A poput ritonavira zabilježene su po život opasne i fatalne interakcije lijekova. Istodobna primjena s kolhicinom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kombinacija lopinavira/ritonavira s:

- tadalafilom, indiciranim za liječenje plućne arterijske hipertenzije, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- riocigvatom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- vorapaksarom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- fusidatnom kiselinom kod osteoartikularne infekcije nije preporučljiva (vidjeti dio 4.5);
- salmeterolom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5);
- rivaroksabanom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena lopinavira/ritonavira s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se utvrdi da je primjena atorvastatina nužna, mora se primjeniti najniža moguća doza uz pažljivo nadziranje primjene. Oprez je također nužan te se mora razmotriti smanjenje doze ako se lopinavir/ritonavir daje istodobno s rosuvastatinom. Ako je indicirano davanje inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se pravastatin ili fluvastatin (vidjeti dio 4.5).

#### *PDE5 inhibitori*

Posebna pažnja mora se posvetiti prilikom prepisivanja sildenafilila ili tadalafila za liječenje erektilne disfunkcije kod bolesnika koji uzimaju lopinavir/ritonavir. Istodobna primjena lopinavira/ritonavira s ovim lijekovima može znatno povećati njihove koncentracije u krvi i rezultirati pratećim štetnim događajima kao što su hipotenzija, sinkopa, promjene vida i produžena erekcija (vidjeti dio 4.5). Istodobna primjena avanafila ili vardenafila s lopinavirom/ritonavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena sildenafilila propisanog zbog liječenja plućne arterijske hipertenzije zajedno s lopinavirom/ritonavirom je također kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Nužan je osobit oprez kada se propisuju lopinavir/ritonavir i lijekovi za koje se zna da produžuju QT-interval kao što su: klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Lopinavir/ritonavir može povisiti koncentracije tih istodobno primijenjenih lijekova, zbog čega se može povećati i učestalost srčanih nuspojava povezanih s tim lijekovima. Prijavljena je pojava srčanih nuspojava pri davanju lopinavira/ritonavira u pretkliničkim ispitivanjima; stoga se moguće srčane nuspojave lopinavira/ritonavira zasad ne mogu isključiti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.3).

Ne preporučuje se istovremeno davanje lopinavira/ritonavira s rifampicinom. Rifampicin u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirom može značajno sniziti koncentracije lopinavira i tako znatno smanjiti njegov terapijski učinak. Zadovoljavajuće razine lopinavira/ritonavira mogu se postići uzimanjem većih doza lopinavira/ritonavira, no to je povezano s povećanim rizikom jetrene i gastrointestinalne toksičnosti. Zbog toga se istodobna terapija lopinavira/ritonavira i rifampicina mora izbjegavati ukoliko nije neophodna (vidjeti dio 4.5).

Ne preporučuje se istodobna primjena lopinavira/ritonavira i flutikazona ni drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što su budesonid i triamcinolon, osim ako očekivana korist od liječenja nadmašuje rizik od sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući pojavu Cushingovog sindroma i supresiju nadbubrežne žlijezde (vidjeti dio 4.5).

#### Ostalo

Lopinavir/ritonavir nije lijek za infekciju HIV-om ili AIDS. Iako je dokazano da učinkovita virusna supresija antiretrovirusnom terapijom značajno smanjuje rizik od prijenosa bolesti spolnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba poduzeti mjere opreza za sprječavanje prijenosa bolesti u skladu s nacionalnim smjernicama. Osobe koje uzimaju lopinavir/ritonavir svejedno mogu razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolešću i AIDS-om.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablete sadrže lopinavir i ritonavir, koji su oba inhibitori P450 izoforme CYP3A *in vitro*. Istodobna primjena lopinavira/ritonavira i lijekova koji se metaboliziraju prvenstveno putem CYP3A može izazvati povišenje njihovih koncentracija u plazmi te tako pojačati ili produžiti njihovo djelovanje i nuspojave. Lopinavir/ritonavir pri klinički značajnim koncentracijama ne inhibira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ni CYP1A2 (vidjeti dio 4.3).

Utvrđeno je da lopinavir/ritonavir *in vivo* inducira vlastiti metabolizam i povećava biotransformaciju nekih lijekova koji se metaboliziraju putem enzima citokroma P450 (uključujući CYP2C9 i CYP2C19) i putem glukuronidacije. To može dovesti do sniženih koncentracija u plazmi i mogućeg smanjenja učinkovitosti lijekova koji se uzimaju istodobno s lopinavirom/ritonavirom.

Lijekovi koji su kontraindicirani zbog očekivanog stupnja interakcije i mogućnosti izazivanja ozbiljnih nuspojava navedeni su u dijelu 4.3.

Sve studije interakcija, ukoliko nije drugačije naznačeno, provedene su koristeći lopinavir/ritonavir kapsule, koje pružaju za oko 20% manju izloženost lopinaviru nego 200/50 mg tablete.

Poznate i teoretski moguće interakcije s odabranim antiretroviroticima i lijekovima koji nisu antiretrovirolici navedene su u tablici niže. Ovaj popis interakcija nije sveobuhvatan i ne uključuje sve moguće interakcije. Potrebno je proučiti sažetak opisa svojstava pojedinog lijeka.

#### Tablica interakcija

U tablici su navedene interakcije između lopinavira/ritonavira i istodobno primijenjenih lijekova (povišenje je označeno strelicom „↑“, sniženje strelicom „↓“, bez promjene strelicom „↔“, doziranje jedanput na dan oznakom „QD“, dvaput na dan oznakom „BID“, a triput na dan oznakom „TID“).

Ako nije navedeno drugačije, u ispitivanjima čiji su rezultati potanko prikazani u nastavku, davala se preporučena doza lopinavira/ritonavira (tj. 400/100 mg dvaput na dan).

<b>Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području</b>	<b>Učinci na razine lijeka</b> <b>Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Mehanizam interakcija</b>	<b>Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom</b> <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<b>Antiretrovirolici</b>		
<i>Nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI; engl. nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: koncentracije mogu biti smanjene zbog pojačane glukuronidacije izazvane lopinavirom/ritonavirom.	Klinički značaj smanjenih koncentracija abakavira i zidovudina nije poznat.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze. Veće koncentracije tenofovira mogu pojačati štetne događaje vezane uz tenofovir, uključujući poremećaje bubrega.
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI; engl. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Kada se daje istodobno s efavirenzom, dozu lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan u tabletama treba povećati na 500/125 mg dvaput na dan. U kombinaciji s efavirenzom Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne smije davati jednom dnevno.
Efavirenz, 600 mg QD  (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (U odnosu na 400/100 mg BID primijenjen sam)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Kada se daje istodobno s nevirapinom, doza lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan u tabletama mora se povećati na 500/125 mg dvaput na dan. U kombinaciji s nevirapinom Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne smije davati jednom dnevno.
Etravirin  (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Rilpivirin  (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inhibicija CYP3A enzima)	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s rilpivirinom uzrokuje povišenje koncentracije rilpivirina u plazmi, ali nije potrebno prilagođavanje doze.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>HIV CCR5 antagonisti</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom.	Dozu maraviroka treba smanjiti na 150 mg dvaput na dan prilikom istodobne primjene s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg dvaput na dan.
<i>Inhibitori integraze</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Istodobna primjena s drugim inhibitorima HIV proteaza (PI; engl. protease inhibitor)</i> Prema postojećim smjernicama za liječenje, dvojno liječenje inhibitorima proteaza općenito se ne preporučuje.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ili  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Koncentracije amprenavira značajno su smanjene.	Istodobna primjena većih doza fosamprenavira (1400 mg BID) i lopinavira/ritonavira (533/133 mg BID) kod bolesnika koji su već primali inhibitore proteaza, rezultirala je povećanjem učestalosti gastrointestinalnih štetnih događaja i povišenjem vrijednosti triglicerida dok se virološka djelotvornost pritom nije povećala, u usporedbi sa standardnim dozama fosamprenavira/ritonavira. Istodobna primjena tih lijekova se ne preporučuje.  U kombinaciji s amprenavirom lijek Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne smije davati jednom dnevno.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 puta C <sub>max</sub> : ↓ (u odnosu na indinavir 800 mg TID sam) Lopinavir: ↔ (u odnosu na prethodne usporedbe)	Odgovarajuće doze, s obzirom na djelotvornost i sigurnost, za tu kombinaciju nisu utvrđene.
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Istodobna primjena tih dvaju lijekova se ne preporučuje.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Lijekovi koji smanjuju kiselost želučanog soka</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazole: ↔  Lopinavir: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Ranitidin (150 mg jednokratna doza)	Ranitidine: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptor antagonisti</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirom, očekuje se povećanje koncentracije alfuzosina.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i alfuzosina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povećanja toksičnosti povezane s alfuzosinom, uključujući hipotenziju.
<i>Analgetici</i>		
Fentanil	Fentanil: Povećan rizik od nuspojava (depresija disanja, sedacija) usljed viših koncentracija u plazmi, nastalih zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirom.	Preporučuje se pažljivo promatranje štetnih događaja (prvenstveno depresije disanja ali i sedacije) u slučajevima gdje se fentanil daje zajedno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Antianginici</i>		
Ranolazin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirom, očekuje se povećanje koncentracija ranolazina.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i ranolazina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicije CYP3A4 izazvane lopinavirom/ritonavirom.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i amiodarona ili dronedarona je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3) jer može doći do povišenog rizika od aritmija ili ostalih ozbiljnih nuspojava.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Digoksin	Digoksin: Koncentracije u plazmi mogu biti povećane zbog inhibicije P-glikoproteina lopinavirom/ritonavirovom. Povećana razina digoksina može se s vremenom smanjiti kako se razvija indukcija P-gp-a.	Pri istodobnoj primjeni lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i digoksina nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje koncentracije digoksina, ukoliko je moguće. Osobito je nužan oprez pri propisivanju lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan bolesnicima koji već uzimaju digoksin jer se očekuje da će se značajno povećati razine digoksina zbog akutnog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp. Pri uvođenju digoksina bolesnicima koji već uzimaju Lopinavir/Ritonavir Mylan, koncentracije digoksina vjerojatno će porasti manje nego što se očekuje.
Bepiridil, sistemski lidokain i kinidin	Bepiridil, sistemski lidokain i kinidin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavirovom koncentracije mogu biti povećane.	Nužan je oprez, a preporučuje se i terapijsko praćenje lijekova, ukoliko je moguće.
<i>Antibiotici</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: Očekuje se umjereno povećanje AUC zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjenje doze klaritromicina mora se razmotriti u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4). Kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega nužan je oprez pri istodobnoj primjeni klaritromicina i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Protutumorski lijekovi i inhibitori kinaze</i>		
Abemaciclib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu abemacicliba i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan. Ocijeni li se da je ta istodobna primjena neizbježna, potrebno je vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za abemaciclib za preporuke vezane uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s abemaciclibom.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Apalutamid	Apalutamid je umjeren do snažan induktor CYP3A4 što može dovesti do smanjene izloženosti lopinaviru/ritonaviru.  Serumske koncentracije apalutamida mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Smanjena izloženost lijeku Lopinavir/Ritonavir Mylan može rezultirati potencijalnim gubitkom virološkog odgovora. Dodatno, istodobna primjena apalutamida i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan može dovesti do ozbiljnih štetnih događaja uključujući napadaj zbog povišenih razina apalutamida. Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s apalutamidom se ne preporučuje.
Afatinib  (Ritonavir 200 mg dvaput na dan)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Opseg povećanja ovisi o vremenu primjene ritonavira.  Zbog inhibicije proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistant protein</i> , BCRP/ABCG2) i akutne inhibicije P-gp-a lopinavirom/ritonavirovom	Potreban je oprez kada se afatinib primjenjuje zajedno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za afatinib za preporuke uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s afatinibom.
Ceritinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Potreban je oprez kada se ceritinib primjenjuje zajedno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ceritinib za preporuke uz prilagodbu doze. Nadzirati bolesnike zbog mogućih nuspojava povezanih s ceritinibom.
Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, vinkristin, vinblastin	Većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, također vinkristin i vinblastin: Rizik povećanja štetnih događaja zbog povišenih koncentracija u serumu zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirovom.	Potrebno je pažljivo praćenje podnošljivosti tih protutumorskih lijekova.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Enkorafenib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena enkorafeniba s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan može povećati izloženost enkorafenibu što može povećati rizik od toksičnosti, uključujući rizik od ozbiljnih štetnih događaja kao što je produljenje QT intervala. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Lopinavir/Ritonavir Mylan se mora koristiti, bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog sigurnosti.
Fostamatinib	Povećanje izloženosti metabolitu fostamatiniba R406.	Istodobna primjena fostamatiniba s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan može povećati izloženost metabolitu fostamatiniba R406, što može dovesti do štetnih događaja ovisnih o dozi, kao što su hepatotoksičnost, neutropenija, hipertenzija ili proljev. U slučaju da se ti događaji pojave, vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fostamatinib za preporuke vezane uz smanjenje doze.
Ibrutinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena ibrutiniba i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan može povećati izloženost ibrutinibu što može povećati rizik od toksičnosti uključujući rizik od sindroma tumorske lize. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ibrutiniba i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan. Ukoliko se smatra da korist nadmašuje rizik i lijek Lopinavir/Ritonavir Mylan se mora koristiti, dozu ibrutiniba treba smanjiti na 140 mg i pomno pratiti bolesnika radi toksičnosti.
Neratinib	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena neratiniba i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan je kontraindicirana zbog ozbiljnih i/ili po život opasnih mogućih reakcija, uključujući hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.3).



Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Venetoklaks	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom.	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A, što može povećati rizika od sindroma tumorske lize pri uvođenju liječenja i tijekom razdoblja povećavanja doze (vidjeti dio 4.3 i pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks).  U bolesnika koji su završili razdoblje povećavanja doze i primaju stabilnu dnevnu dozu venetoklaksa, dozu venetoklaksa treba smanjiti za najmanje 75% pri istodobnoj primjeni sa snažnim inhibitorima CYP3A (za upute za doziranje vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za venetoklaks). Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova povezanih s toksičnošću venetoklaksa.
<i>Antikoagulansi</i>		
Varfarin	Varfarin: Pri istodobnoj primjeni s lopinavirom/ritonavirovom moguć je utjecaj na koncentracije varfarina zbog indukcije CYP2C9.	Preporučuje se praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (INR).
Rivaroksaban  (Ritonavir 600 mg dvaput na dan)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Zbog inhibicije CYP3A i Pgp-a lopinavirom/ritonavirovom.	Istodobna primjena rivaroksabana i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan može povećati izloženost rivaroksabanu što može povećati rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primjena rivaroksabana kod bolesnika koji se istodobno liječe lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan (vidjeti dio 4.4).
Vorapaksar	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lijeka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena vorapaksara i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i Sažetak opisa svojstava lijeka za vorapaksar).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Antikonvulzivi</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: Koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže umjereno su se smanjile zbog indukcijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP2C9 i CYP2C19.</p> <p>Lopinavir: Koncentracije su smanjene zbog indukcijskog učinka fenitoina na CYP3A.</p>	<p>Pri istodobnoj primjeni fenitoina i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan nužan je oprez.</p> <p>Razine fenitoina moraju se pratiti pri njegovoj istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan. Pri istodobnoj primjeni s fenitoinom treba razmotriti povećanje doze lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi.</p> <p>U kombinaciji s fenitoinom Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne smije davati jednom dnevno.</p>
Karbamazepin i Fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.</p> <p>Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog indukcijskog učinka karbamazepina i fenobarbitala na CYP3A.</p>	<p>Pri primjeni karbamazepina ili fenobarbitala istodobno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan nužan je oprez.</p> <p>Koncentracije karbamazepina i fenobarbitala moraju se pratiti pri njihovoj istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan. Pri istodobnoj primjeni s karbamazepinom ili fenobarbitalom treba razmotriti povećanje doze lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan. Prilagođavanje doze nije ispitano u kliničkoj praksi.</p> <p>U kombinaciji s karbamazepinom i fenobarbitalom Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne smije davati jednom dnevno.</p>

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Lamotrigin i Valproat	Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Zbog indukcije glukuronidacije lamotrigina  Valproat: ↓	Bolesnike treba pomno pratiti zbog smanjenja učinka VPA kada se istodobno primjenjuju Lopinavir/Ritonavir Mylan i valproična kiselina ili valproat.  <u>Bolesnici koji počinju ili prestaju uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan dok istodobno uzimaju dozu održavanja lamotrigina:</u> Dozu lamotrigina će možda trebati povećati ako se dodaje Lopinavir/Ritonavir Mylan, ili smanjiti ako se Lopinavir/Ritonavir Mylan prestaje uzimati; stoga treba provesti praćenje lamotrigina u plazmi, pogotovo prije i tijekom 2 tjedna nakon započinjanja ili prestanka uzimanja lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan, kako bi se utvrdilo je li potrebna prilagodba doze lamotrigina. <u>Bolesnici koji trenutno uzimaju Lopinavir/Ritonavir Mylan i započinju uzimanje lamotrigina:</u> Vjerojatno neće biti potrebna prilagodba preporučenog povećanja doze lamotrigina.
<i>Antidepresivi i anksiolitici</i>		
Trazodon u jednokratnoj dozi  (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4 puta  Pri istodobnoj primjeni trazodona i ritonavira zamijećene su sljedeće nuspojave: mučnina, omaglica, hipotenzija i sinkopa.	Nije poznato uzrokuje li Lopinavir/Ritonavir Mylan sličan porast izloženosti trazodonu. Ta kombinacija se mora primjenjivati s oprezom i razmotriti primjenu manje doze trazodona.
<i>Antimikotici</i>		
Ketokonazol i itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Ne preporučuju se velike doze ketokonazola ni itraconazola (> 200 mg/dan).
Vorikonazol	Vorikonazol: Njegove koncentracije mogu biti smanjene.	Mora se izbjegavati istodobna primjena vorikonazola i ritonavira u niskoj dozi (100 mg BID) kakvu sadrže tablete lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan, osim ako ocjena omjera koristi/rizika za bolesnika ne opravdava primjenu vorikonazola.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin u jednokratnoj dozi  (Ritonavir 200 mg dvaput dnevno)	Kolhicin: AUC: ↑ 3 puta C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 puta Zbog inhibicijskog učinka ritonavira na P-gp i/ili CYP3A4.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i kolhicina je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre jer može doći do povećanja ozbiljnih i/ili po život opasnih reakcija povezanih s kolhicinom poput neuromuskularne toksičnosti (uključujući rabdomiolizu) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Ukoliko je potrebno liječenje lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre, preporučuje se smanjenje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za kolhicin.
<i>Antihistaminici</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s astemizolom i terfenadinom je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekovima (vidjeti dio 4.3).
<i>Antiinfektivi</i>		
Fusidatna kiselina	Fusidatna kiselina: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s fusidatnom kiselinom je kontraindicirana kod dermatoloških indikacija zbog povećanog rizika od štetnih događaja povezanih s fusidatnom kiselinom, osobito rabdomiolize (vidjeti dio 4.3). Kada se koristi za osteoartikularne infekcije pri čemu je istodobna primjena neizbježna, snažno je preporučeno pomno kliničko praćenje štetnih događaja povezanih s mišićnim sustavom (vidjeti dio 4.4).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Antimikobakterici</i>		
Bedakilin (pojedinačna doza)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, višestruke doze)	Bedakilin: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Mogući je izraženiji učinak na izloženost bedakilinu u plazmi tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavirovom.  Moguća je inhibicija CYP3A4 zbog učinka lopinavira/ritonavira.	Zbog rizika od štetnih događaja povezanih s bedakilinom, kombinacija bedakilina i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan se mora izbjegavati. Ukoliko korist nadmašuje rizik, bedakilin se istodobno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan mora primjenjivati s oprezom. Preporučuje se učestalije praćenje elektrokardiograma i transaminaza (vidjeti dio 4.4 te Sažetak opisa svojstava lijeka za bedakilin).
Delamanid (100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22%  DM-6705 (aktivni metabolit delamanida): AUC: ↑ 30%  Mogući je izraženiji učinak na izloženost DM-6705 tijekom produljene istodobne primjene s lopinavirom/ritonavirovom.	Zbog rizika od produljenja QTc intervala povezanog s DM-6705, ukoliko se istodobna primjena delamanida i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan smatra nužnom, preporučuje se vrlo često praćenje EKG-a bolesnika tijekom cijelog razdoblja liječenja delamanidom (vidjeti dio 4.4 i sažetak opisa svojstava lijeka za delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (matični lijek i djelatni 25-O-dezacetilni metabolit): AUC: ↑ 5,7 puta C <sub>max</sub> : ↑ 3,5 puta	Kada se daje zajedno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan, preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (npr. ponedjeljak-srijeda-petak). Upozorava se na pojačano praćenje nuspojava povezanih s rifabutinom uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Daljnje smanjenje doze rifabutina na 150 mg dvaput tjedno u određene dane se preporučuje kod bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg 3 puta tjedno. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dvaput na tjedan možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu što može dovesti do rezistencije na rifampicin i neuspjeha terapije. Prilagodba doze lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan nije potrebna.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Rifampicin	Lopinavir: Moguće su jako smanjene koncentracije lopinavira zbog induksijskog učinka rifampicina na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s rifampicinom se ne preporučuje jer smanjenje koncentracije lopinavira može značajno smanjiti terapijski učinak lopinavira. Prilagođavanjem doze lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan na 400 mg/400 mg (tj. Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvaput na dan kompenziran je induksijski učinak rifampicina na CYP 3A4. No takvo prilagođavanje doze može biti povezano s porastom razina ALT/AST i s porastom gastrointestinalnih poremećaja. Stoga se istodobna primjena tih lijekova mora izbjegavati, osim ako se ona ne ocijeni doista nužnom. Ocijeni li se da je ta kombinacija neizbježna, povećana se doza lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan od 400 mg/400 mg dvaput na dan smije davati istodobno s rifampicinom uz pažljiv nadzor neškodljivosti i terapijskog djelovanja lijeka tijekom liječenja. Doza lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan smije se povećavati tek nakon uvođenja rifampicina (vidjeti dio 4.4).
<i>Antipsihotici</i>		
Lurasidon	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom, očekuje se povećanje koncentracija lurasidona.	Istodobna primjena s lurasidonom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Pimozid	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom očekuje se povećanje koncentracije pimozida.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i pimozida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih hematoloških abnormalnosti ili drugih ozbiljnih nuspojava tog lijeka (vidjeti dio 4.3).
Kvetiapin	Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom mogu se očekivati povećane koncentracije kvetiapina.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i kvetiapina je kontraindicirana jer može povećati toksičnost povezanu s kvetiapienom.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam	Oralni midazolam: AUC: ↑ 13 puta Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Lopinavir/ritonavir Mylan se ne smije davati istodobno s oralnim midazolamom (vidjeti dio 4.3), a pri istodobnoj primjeni lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s parenteralnim midazolamom nužan je oprez. Daje li se Lopinavir/Ritonavir Mylan istodobno s parenteralnim midazolamom, to se mora činiti u jedinici za intenzivno liječenje (JIL) ili u sličnim uvjetima, u kojima je osigurano pomno kliničko praćenje i primjereno medicinsko zbrinjavanje u slučaju depresije dišnog sustava i/ili produžene sedacije. Mora se razmotriti prilagođavanje doze midazolama, osobito ako se daje više od jedne doze midazolama.
<i>Agonisti Beta<sub>2</sub>-adrenoreceptora (dugodjelujući)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Očekuje se povećanje koncentracija zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija može rezultirati u povećanom riziku od kardiovaskularnih nuspojava povezanih sa salmeterolom, uključujući QT prolongaciju, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Stoga nije preporučena istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i salmeterola (vidjeti dio 4.4).
<i>Blokatori kalcijevih kanala</i>		
Felodipin, nifedipin i nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Pri primjeni ovih lijekova istodobno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan preporučuje se kliničko praćenje liječenja i nuspojava.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Deksametazon	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog induksijskog učinka deksametazona na CYP3A.	Kada se ti lijekovi daju istodobno s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan, preporučuje se kliničko praćenje protuvirusne djelotvornosti.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Inhalacijski, injekcijski ili intranazalni flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon	Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno četiri puta na dan: Plazmatske koncentracije ↑ Razine kortizola ↓ 86%	Jači se učinci mogu očekivati kada se flutikazonpropionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i supresiju adrenalne funkcije, prijavljeni su u bolesnika koji su primali ritonavir i inhalacijski ili intranazalno primjenjen flutikazonpropionat; ti su učinci mogući i pri primjeni drugih kortikosteroida koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. pri primjeni budesonida i triamcinolona. Slijedom toga, ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i tih glukokortikoida, osim ako očekivana korist od liječenja ne nadmašuje rizik od učinaka sistemskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.4). Mora se razmotriti smanjenje doze glukokortikoida i pažljivo pratiti lokalne i sistemske učinke, ili prijeći na primjenu glukokortikoida koji nije supstrat enzima CYP3A4 (npr. beklometazon). Štoviše, u slučaju obustave glukokortikoida možda će dozu trebati progresivno smanjivati tijekom dužeg vremenskog razdoblja.
<i>Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 puta Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirirom.	Primjena avanafila s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).



Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	<u>Za liječenje plućne arterijske hipertenzije:</u> Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i sildenafil je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i tadalafila nije preporučena.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	<u>Za erektilnu disfunkciju:</u> Pri propisivanju sildenafil ili tadalafila bolesnicima koji primaju Lopinavir/Ritonavir Mylan nužni su poseban oprez i pozornije praćenje štetnih događaja koji uključuju hipotenziju, sinkopu, promjene vida i produženu erekciju (vidjeti dio 4.4). Pri istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan, doze sildenafil ne smiju biti veće od 25 mg u 48 sati, a doze tadalafila ne smiju biti veće od 10 mg svaka 72 sata.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A4.	Istodobna primjena vardenafila i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Serumske koncentracije u mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i ergot alkaloida je kontraindicirana jer može dovesti do akutne ergotne toksičnosti, uključujući vazospazam i ishemiju (vidjeti dio 4.3).
<i>Lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet</i>		
Cisaprid	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i cisaprida je kontraindicirana jer može povećati rizik od ozbiljnih aritmija uzrokovanih tim lijekom (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Direktno djelujući antivirolici za HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 puta C<sub>max</sub>: ↑ 1,87 puta C<sub>24</sub>: ↑ 3,58 puta</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 puta C<sub>max</sub>: ↑ 6,31 puta C<sub>24</sub>: ↑ 20,70 puta</p> <p>(kombinacije mehanizama uključujući inhibiciju CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Istodobna primjena elbasvira/grazoprevira i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B (polipeptid za prijenos organskih aniona (engl. <i>organic anion transporting polypeptide</i> )).	Istodobna primjena glekaprevira/pibrentasvira i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne preporučuje zbog povećanog rizika od porasta razine ALT-a koji je povezan s povećanom izloženošću glekapreviru.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID)	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 puta C<sub>max</sub>: ↑ 2,04 puta C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36 puta</p> <p>(inhibicija CYP3/prijenosnika efluksa)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Istodobna primjena je kontraindicirana.  Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD primijenjivao se s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavir u kombinaciji s dasabuvirom ili bez njega. Učinak na direktno djelujuće antivirolike i lopinavir bio je sličan onom opaženom kod primjene lopinavira/ritonavira 400/100 mg BID (vidjeti dio 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir  (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir (400/100 mg BID)	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 puta C<sub>max</sub>: ↑ 4,76 puta C<sub>trough</sub>: ↑ 12,33 puta</p> <p>(inhibicija CYP3/prijenosnika efluksa)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  <b>Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Mehanizam interakcija</b>	<b>Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Serumske koncentracije sofosbuvira, velpatasvira i voksilaprevira mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na P-glikoprotein, BCRP i OATP1B1/3. Međutim, samo se povećanje izloženosti voksilapreviru smatra klinički značajnim.	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira.
<i>Biljni pripravci</i>		
Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Koncentracije mogu biti smanjene zbog inducijskog učinka gospine trave na CYP3A.	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se kombinirati s lopinavirom ni ritonavirirom. Ako bolesnik već uzima gospinu travu, treba ju prestati uzimati i ako je moguće provjeriti razinu virusa. Pri obustavi gospine trave mogu se povisiti razine lopinavira i ritonavira. Možda će trebati prilagoditi dozu lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan. Inducirajući učinak traje najmanje dva tjedna nakon obustave liječenja gospinom travom (vidjeti dio 4.3). Stoga primjenu lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan, da bi bila sigurna, treba početi dva tjedna nakon obustave gospine trave.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamicin) i takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus: Koncentracije mogu biti povećane zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Preporučuju se češće kontrole terapijskih koncentracija, sve dok se koncentracije tih pripravaka u plazmi ne stabiliziraju.
<i>Lijekovi za snižavanje lipida</i>		
Lovastatin i simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Značajno povećane koncentracije u plazmi zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Budući da povećane koncentracije inhibitora reduktaze HMG-CoA mogu prouzročiti miopatiju, uključujući rabdomiolizu, kombinacija tih lijekova s lijekom Lopinavir/Ritonavir Mylan je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Lijekovi koji modificiraju lipide</i>		
Lomitapid	Inhibitori CYP3A4 povećavaju izloženost lomitapidu, s tim da snažni inhibitori povećavaju izloženost približno 27 puta. Zbog inhibicije CYP3A lopinavirom/ritonavirovom, očekuje se povećanje koncentracija lomitapida.	Istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i lomitapida je kontraindicirana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za lomitapid) (vidjeti dio 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 puta C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 puta Zbog inhibicijskog učinka lopinavira/ritonavira na CYP3A.	Kombinacija lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s atorvastatinom se ne preporučuje. Ako se primjena atorvastatina ocijeni doista nužnom, treba ga davati u najmanjoj mogućoj dozi i uz pažljivo praćenje neškodljivosti (vidjeti dio 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 puta C <sub>max</sub> : ↑ 5 puta Iako se rosuvastatin slabo metabolizira putem CYP3A4, uočene je povećanje njegovih koncentracija u plazmi. Mehanizam te interakcije mogla bi objasniti inhibicija transportnih proteina.	Kada se Lopinavir/Ritonavir Mylan daje istodobno s rosuvastatinom nužan je oprez i mora se razmotriti smanjenje doza (vidjeti dio 4.4).
Fluvastatin i pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ne očekuje se klinički značajna interakcija. Pravastatin se ne metabolizira putem CYP450. Fluvastatin se djelomice metabolizira putem CYP2C9.	Ako je indicirana primjena inhibitora reduktaze HMG-CoA, preporučuju se fluvastatin i pravastatin.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Metadon	Metadon: ↓	Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija metadona.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	U slučaju istodobne primjene lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s kontraceptivima koji sadrže etinilestradiol (bez obzira na formulaciju kontraceptiva npr. je li primjena peroralna ili u flasteru), moraju se koristiti dodatne metode kontracepcije.

Istodobno primijenjeni lijek, prema terapijskom području	Učinci na razine lijeka  Geometrijska srednja vrijednost promjene (%) u AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mehanizam interakcija	Klinička preporuka o istodobnoj primjeni s lijekom <b>Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Pripravci za odvikavanje od pušenja</i>		
Bupropion	Bupropion i njegov djelatni metabolit hidroksibupropion: AUC i C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Taj bi učinak mogao biti posljedica indukcije metabolizma bupropiona.	Ako se istodobna primjena lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s bupropionom ocijeni neizbježnom, lijekove treba davati uz pomno kliničko praćenje djelotvornosti bupropiona, pazeći da se unatoč opaženoj indukciji ne prekorače preporučene doze.
<i>Nadomjesna terapija tireoidnog hormona</i>		
Levotiroksin	Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi koji ukazuju na moguću interakciju lijekova koji sadrže ritonavir i levotiroksina.	U bolesnika liječenih levotiroksinom potrebno je pratiti tireostimulirajući hormon (TSH) barem prvi mjesec nakon početka i/ili kraja liječenja lopinavirom/ritonavirirom.
<i>Vazodilatatori</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Mogu se smanjiti plazmatske koncentracije lopinavira/ritonavira zbog indukcije CYP3A4 bosentanom.  Bosentan: AUC: ↑ 5 puta C <sub>max</sub> : ↑ 6 puta Početno, bosentan C <sub>min</sub> : ↑ za otprilike 48 puta Zbog inhibicije CYP3A4 lopinavirom/ritonavirirom.	Oprez je nužan kada se Lopinavir/Ritonavir Mylan primjenjuje s bosentanom. Pri istodobnoj primjeni lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan s <u>bosentanom</u> , mora se pratiti djelotvornost liječenja HIV-a te pomno pratiti bolesnike zbog toksičnosti bosentana, osobito tijekom prvog tjedna istodobne primjene.
Riocigvat	Serumske koncentracije mogu biti povišene zbog inhibicijskog učinka lijeka lopinavira/ritonavira na CYP3A i P-gp.	Istodobna primjena riocigvata i lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4 i Sažetak opisa svojstava lijeka za riocigvat).
<i>Ostali lijekovi</i>		
Na temelju saznanja o metaboličkim profilima, ne očekuju se klinički značajne interakcije između lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan i dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ili flukonazola.		

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Kao opće pravilo, kada se odluči za uporabu antiretrovirusnih lijekova za liječenje HIV infekcije kod trudnih žena i posljedično smanjenje rizika vertikalnog prijenosa HIV-a na novorođenče, moraju se uzeti u obzir podaci dobiveni kod životinja kao i klinička iskustva kod trudnica kako bi se utvrdila sigurnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir je ispitivan u više od 3000 žena tijekom trudnoće, uključujući više od njih 1000 tijekom prvog tromjesečja.

U praćenju nakon stavljanja lijeka u promet kroz Registar trudnoća izloženih antiretroviralnim lijekovima "Antiretroviral Pregnancy Registry" utemeljen u siječnju 1989. nije zabilježen povećan rizik od kongenitalnih oštećenja kod više od 1000 žena koje su bile izložene lopinaviru/ritonaviru tijekom prvog tromjesečja. Prevalencija kongenitalnih oštećenja nakon izloženosti lopinaviru u bilo kojem tromjesečju je usporediva prevalenciji zabilježenoj kod opće populacije. Nije zabilježen uzorak kongenitalnih oštećenja koji bi upućivao na zajedničku etiologiju. Ispitivanja u životinja pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Na osnovu spomenutih podataka, rizik malformacija kod čovjeka nije vjerojatan. Lopinavir se može uzimati tijekom trudnoće ukoliko je klinički potrebno.

### Dojenje

Ispitivanja u štakora pokazala su da se lopinavir izlučuje u mlijeko. Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko u ljudi. Kao opće pravilo, ženama zaraženim HIV-om se ne preporučuje dojenje njihove djece ni u kojim okolnostima kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

### Plodnost

Ispitivanja na životinjama pokazala su da nema učinaka na plodnost. Ne postoje podaci o učinku lopinavira/ritonavira na plodnost kod ljudi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nisu provedene studije utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici moraju biti informirani da je zabilježena mučnina tijekom liječenja lopinavirom/ritonavirrom (vidjeti dio 4.8).

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost primjene lopinavira/ritonavira je ispitana u kliničkim ispitivanjima faze II-IV na preko 2600 bolesnika, od kojih je preko 700 primilo dozu od 800/200 mg (6 kapsula ili 4 tablete) jednom dnevno. Zajedno s nukleozidnim inhibitorom reverzne transkriptaze, u nekim se ispitivanjima lopinavir/ritonavir davao u kombinaciji s efavirenzom ili nevirapinom.

Najčešće nuspojave pri uzimanju lopinavira/ritonavira u kliničkim ispitivanjima bile su proljev, mučnina, povraćanje, hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija. Rizik od proljeva se može povećati s doziranjem lopinavira/ritonavira jednom dnevno. Proljev, mučnina i povraćanje mogu se pojaviti na početku liječenja dok se hipertrigliceridemija i hiperkolesterolemija mogu javiti kasnije. Liječenje hitnih štetnih događaja vodilo je prema preuranjenom obustavljanju ispitivanja faza II-IV kod 7% bolesnika.

Važno je napomenuti da je u bolesnika koji su uzimali lopinavira/ritonavira bilo i prijava pankreatitisa, uključivši i one u kojih je nastupila hipertrigliceridemija. Bilo je, nadalje, i rijetkih prijava produženog PR-intervalu pri uzimanju lopinavira/ritonavira (vidjeti dio 4.4).

### Tablični prikaz nuspojava

*Nuspojave iz kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka na tržište kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika:*

Niže navedeni događaji su zabilježeni kao nuspojave. Kategorija učestalosti uključuje sve zabilježene događaje, po težini umjerene do teške, nevezano za individualnu procjenu povezanosti. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su

prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Nuspojave uočene u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju u odraslih bolesnika

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Vrlo često Često	Infekcije gornjeg dišnog sustava Infekcije donjeg dišnog sustava, infekcije kože uključujući celulitis, folikulitis i furunkulozu
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Poremećaji imunološkog sustava	Često Manje često	Preosjetljivost uključujući urtikariju i angioedem Upalni sindrom imunološke rekonstitucije
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipogonadizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često Manje često	Poremećaj glukoze u krvi, uključujući diabetes mellitus, hipertrigliceridemiju, hiperkolesterolemiju, smanjenje tjelesne težine, smanjenje apetita Povećanje tjelesne težine, povećanje apetita
Psihijatrijski poremećaji	Često Manje često	Anksioznost Neuobičajeni snovi, smanjeni libido
Poremećaji živčanog sustava	Često Manje često	Glavobolja (uključujući migrenu), neuropatija (uključujući perifernu neuropatiju), omaglica, nesаница Cerebrovaskularni incident, konvulzije, disgeuzija, ageuzija, tremor
Poremećaji oka	Manje često	Poremećaj vida
Poremećaj uha i labirinta	Manje često	Tinitus, vrtoglavica
Srčani poremećaji	Manje često	Ateroskleroza kao što je infarkt miokarda, atrioventrikularni blok, insuficijencija trikuspidalne valvule
Krvožilni poremećaji	Često Manje često	Hipertenzija Duboka venska tromboza
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često Često Manje često	Proljev, mučnina Pankreatitis <sup>1</sup> , povraćanje, gastroezofagealna refluksna bolest, gastroenteritis i kolitis, bol u abdomenu (gornji i donji dio), distenzija abdomena, dispepsija, hemoroidi, flatulencija Gastrointestinalno krvarenje, uključujući gastrointestinalni vried, duodenitis, gastritis i rektalno krvarenje, stomatitis, ulceracije usne šupljine, inkontinencija fecesa, konstipacija, suha usta
Poremećaji jetre i žuči	Često	Hepatitis, uključujući povišenje AST-a, ALT-a i GGT-a
	Manje često	Žutica, steatoza jetre, hepatomegalija, kolangitis, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Manje često Rijetko	Osip uključujući makulopapularni osip, dermatitis/osip uključujući ekcem i seboroični dermatitis, noćno znojenje, svrbež Alopecija, kapilaritis, vaskulitis Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često  Manje često	Mijalgija, bol u mišićnokoštanom sustavu uključujući artralgiiju i bol u leđima, poremećaj mišića kao što su slabost i grčevi Rabdomioliza, osteonekroza
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Smanjenje klirensa kreatinina, nefritis, hematurija
	Nepoznato	Nefrolitijaza
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Često	Eretilna disfunkcija, poremećaji menstrualnog ciklusa – amenoreja, menoragija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor uključujući asteniju

<sup>1</sup> Vidjeti dio 4.4: pankreatitis i lipidi

#### Opis izabраниh nuspojava

Chushingov sindrom je zabilježen kod bolesnika kojima je tijekom uzimanja ritonavira davan flutikazonpropionat inhalacijski ili intranazalno; to se također može dogoditi i s ostalim kortikosteroidima, koji se metaboliziraju preko P450 3A npr. budezonid (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Povišenje kreatin fosfokinaze (CPK), mijalgija, miozitis i rijetko rabdomioliza zabilježeni su tijekom primjene inhibitora proteaze, pogotovo u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

#### *Metabolički parametri*

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Kod bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke reakcije. Zabilježena je pojava autoimunih poremećaja (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis), međim, zabilježeno vrijeme do pojave je vrlo varijabilno i može se pojaviti i mnogo mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod bolesnika s opće poznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolesti ili kod dugotrajnog uzimanja kombinirane antiretroviralne terapije (CART). Učestalost ovih slučajeva nije poznata (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Kod djece stare 2 godine ili više, sigurnosni profil lijeka je sličan kao i kod odraslih bolesnika (vidjeti tablicu u dijelu b).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).



## 4.9 Preoziranje

Zasad su iskustva o akutnom preoziranju lopinavirom/ritonavikom u čovjeka ograničena.

Klinički znakovi preoziranja zabilježeni u pasa obuhvaćaju pojačanu salivaciju, povraćanje i proljev/nenormalnu stolicu. Znakovi otrovanja kod miševa, štakora ili pasa obuhvaćaju smanjenu aktivnost, ataksiju, ekstremno mršavljenje, dehidraciju i tremor.

Nema specifičnog antidota za preoziranje lopinavirom/ritonavikom. Liječenje preoziranja lopinavirom/ritonavikom treba se sastojati od općih suportivnih mjera, uključivši praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika. Bude li indicirano, eliminacija neapsorbirane djelatne tvari može se postići povraćanjem ili ispiranjem želuca. Može se dati i aktivni ugljen, kao pomoć pri uklanjanju neapsorbirane djelatne tvari. Budući da je veći dio lopinavira/ritonavira vezan za proteine, dijaliza vjerojatno ne bi znatnije pomogla u uklanjanju djelatne tvari.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, kombinirani antivirusni lijekovi za liječenje infekcije HIV-om, ATK oznaka: J05AR10

#### Mehanizam djelovanja

Za antivirusnu aktivnost lopinavira/ritonavira odgovoran je lopinavir. Lopinavir je inhibitor HIV 1 i HIV 2 proteaza. Inhibicijom proteaze HIV-a sprječava se cijepanje poliproteina *gag-pol*, zbog čega se stvara nezreli, neinfektivni virus.

#### Utjecaj na elektrokardiogram

QTcF interval procijenjen je u randomiziranom, s placebom i aktivnom kontrolom (moksifloksacin 400 mg jednom dnevno) kontroliranoj crossover studiji u 39 zdravih osoba, s 10 mjerenja kroz 12 sati tijekom trećeg dana studije. Najveće razlike srednjih vrijednosti QTcF-a (Interval pouzdanosti uz 95% vjerojatnost) u odnosu na placebo bile su 3,6 (6,3) u bolesnika koji su uzimali 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno i 13,1 (15,8) u bolesnika koji su uzimali suprat terapijsku dozu od 800/200 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno. Visokom dozom lopinavira/ritonavira (800/200 mg dva puta dnevno) inducirana prolongacija QRS intervala sa 6 ms na 9.5 ms pridonosi QT prolongaciji. Ova dva režima uzimanja lopinavira/ritonavira u trećem su danu studije rezultirala izloženošću lijeku koja je 1,5 i 3 puta veća nego ona uočena u bolesnika koji su uzimali preporučenu dozu lopinavira/ritonavira jednom ili dva puta dnevno, u stanju dinamičke ravnoteže. Niti jedna osoba koja je sudjelovala u studiji nije imala povećanje QTcF  $\geq 60$  msec u odnosu na početnu vrijednost ili QTcF interval koji je prešao klinički značajan prag od 500 msec.

Malo produljenje PR intervala također je primijećeno trećeg dana studije u osoba koje su uzimale lopinavir/ritonavir. Srednja vrijednost promjena u odnosu na početne vrijednosti PR intervala bile su od 11,6 ms do 24,4 ms u periodu od 12 sati nakon uzimanja lijeka. Najveći PR interval bio je 286 msec, a srčani blok drugog ili trećeg stupnja nije primijećen (vidjeti dio 4.4).

#### Antivirusna aktivnost *in vitro*

Antivirusna aktivnost lopinavira na laboratorijske i kliničke sojeve HIV-a ispitivano je na akutno inficiranim limfoblastičnim staničnim lozama i limfocitima iz periferne krvi *in vitro*. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC<sub>50</sub> lopinavira prema pet različitih laboratorijskih sojeva HIV-a 1 iznosila je 19 nM. U odsutnosti i prisutnosti 50 % ljudskog seruma, srednje vrijednosti IC<sub>50</sub> lopinavira prema HIV-1<sub>III B</sub> u stanicama MT4 iznosile su, redom, 17 nM i 102 nM. U odsutnosti ljudskog seruma srednja vrijednost IC<sub>50</sub> lopinavira iznosila je 6,5 nM prema nekoliko kliničkih izolata HIV-a 1.

## Rezistencija

### *In vitro izdvojena rezistencija*

Izdvojeni su izolati HIV-a 1 sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. HIV-1 inkubiran je *in vitro* s lopinavirom samim, te s lopinavirom i ritonavirovom u omjerima koncentracija koje su oponašale omjere koncentracija u plazmi izmjerene pri uzimanju lopinavira/ritonavira. Genotipska i fenotipska analiza virusa izdvojenih nakon inkubacija pokazuje da prisutnost ritonavira u tim omjerima koncentracija nije na mjerljiv način utjecala na selekciju virusa rezistentnih na lopinavir. Sveukupno, *in vitro* karakterizacija fenotipske križne rezistencije između lopinavira i ostalih inhibitora proteaze upućuje na zaključak da smanjena osjetljivost na lopinavir pokazuje jasnu korelaciju sa smanjenom osjetljivošću na ritonavir i indinavir, a da nema jasne korelacije sa smanjenom osjetljivošću na amprenavir, sakvinavir ni nelfinavir.

### *Analiza rezistencije u bolesnika koji nisu primali antiretrovirusne lijekove*

U kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem analiziranih izolata, u bolesnika koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove, a bez značajne rezistencije inhibitora proteaza na početku, nije uočena rezistencija na lopinavir. Vidjeti detaljan opis kliničkih ispitivanja u nastavku.

### *Analiza rezistencije u bolesnika liječenih inhibitorima proteaze*

Rezistencija na lopinavir u bolesnika u kojih prethodna terapija inhibitorom proteaze nije uspjela određena je analizom longitudinalnih izolata 19 bolesnika koji su prethodno bili na terapiji inhibitorom proteaze iz dva istraživanja faze II i jednog istraživanja faze III, a u kojih je zamjećena ili nepotpuna virusna supresija ili ponovni porast broja virusa (rebound) nakon početnog odgovora na lopinavir/ritonavir te u kojih je primjećen *in vitro* porast rezistencije u fazi ponovnog porasta broja virusa (definiran kao pojava nove mutacije ili dvostruka promjena fenotipske osjetljivosti na lopinavir) u odnosu na početak. Porast rezistencije bio je češći u bolesnika čiji su početni izolati imali nekoliko uz inhibitora vezanih mutacija, ali početnu osjetljivost na lopinavir manju od četrdeseterostruke. Najčešće su se pojavljivale mutacije V82A, I54V i M46I. Također su zamjećene mutacije L33F, I50V i V32I u kombinaciji s mutacijom I47V/A. Ukupno 19 izolata pokazalo je porast od 4,3 puta u  $IC_{50}$  u usporedbi s početnim izolatima (povećanje od 6,2 puta do 43 puta, u usporedbi s divljim tipom virusa).

Genotipski korelati smanjene fenotipske osjetljivosti na lopinavir u virusa izdvojenih na temelju djelovanja inhibitora proteaze. Procijenjena je protuvirusna aktivnost lopinavira *in vitro* u 112 kliničkih izolata izdvojenih u bolesnika koji nisu reagirali na prethodnu terapiju jednim ili više inhibitora proteaze. U tom rasponu virusnih izolata sljedeće su mutacije HIVproteaze bile povezane sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Medijan  $EC_{50}$  lopinavira prema izolatima s 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 mutacija na mjestima gore navedenih aminokiselina bio je, redom, 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0 puta veći u odnosu na  $EC_{50}$  divljeg tipa HIV-a. Svih 16 virusa koji su pokazali > 20 puta promjenu u osjetljivosti sadržavalo je mutacije na položajima 10, 54, 63 plus 82 i/ili 84. Uz to su sadržavali u prosjeku medijan od 3 mutacije na položajima aminokiselina 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Vezano uz gore navedene mutacije, mutacije V32I i I47A su primjećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa uz smanjenu osjetljivost na lopinavir u odnosu na bolesnike koji su bili liječeni inhibitorima proteaze i uzimali lopinavir/ritonavir, a mutacije I47A i L76V su primjećene u izolatima kod ponovnog porasta broja virusa sa smanjenom osjetljivosti na lopinavir u bolesnika koji uzimaju lopinavir/ritonavir.

Zaključci o nekoj mutaciji ili mutacijskom uzorku mijenjaju se s pojavom dodatnih podataka i preporučuje se uvijek u analizi rezultata testa rezistencije konzultirati sustav interpretacije koji je u tom trenutku u uporabi.

### *Antivirusna aktivnost lopinavira/ritonavira u bolesnika koji nisu reagirali na terapiju inhibitorima proteaze*

Klinički značaj smanjene osjetljivosti na lopinavir *in vitro* određen je procjenom virološkog odgovora na terapiju lopinavirom/ritonavirovom u odnosu na početni virusni genotip i fenotip u 56 bolesnika koji prethodno nisu reagirali na terapiju s više inhibitora proteaze.  $EC_{50}$  lopinavira prema 56 virusnih

izolata izdvojenih na početku bila je 0,6 do 96 puta veća od EC<sub>50</sub> prema divljem tipu HIV-a. Nakon 48 tjedana terapije lopinavirom/ritonaviro, efavirenzom i nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze, ≤ 400 kopija HIV RNA/ml plazme nađeno je, redom, u 93% (25/27), 73% (11/15), i 25% (2/8) bolesnika s < 10 puta manjom, 10-40 puta manjom, i > 40 puta manjom početnom osjetljivošću na lopinavir. Uz to, virološki je odgovor uočen u, redom, 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) bolesnika s 0 – 5, 6 – 7 i 8 – 10 gore navedenih mutacija proteaze HIV-a povezanih sa smanjenom osjetljivošću na lopinavir *in vitro*. Budući da bolesnici dotad nisu primali ni lopinavir/ritonavir ni efavirenz, odgovor se djelomice može pripisati i protuvirusnoj aktivnosti efavirenza, osobito u bolesnika zaraženih virusom izrazito rezistentnim na lopinavir. U ispitivanju nije bilo kontrolne skupine bolesnika bez terapije lopinavirom/ritonaviro.

### Križna rezistencija

Aktivnost ostalih inhibitora proteaze kod izoliranih sojeva koji su razvili pojačanu otpornost na lopinavir nakon terapije lopinavirom/ritonaviro u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze: Prisutnost križne rezistencije na druge inhibitore proteaze je analizirana u 18 izoliranih sojeva u bolesnika s ponovnim porastom broja virusa. Pokazana je evolucija rezistencije tijekom 3 istraživanja faze II i jednog istraživanja faze III primjene lopinavira/ritonavira u bolesnika koji su već uzimali inhibitore proteaze. Medijan povećanja IC<sub>50</sub> lopinavira za ovih 18 izoliranih sojeva na početku i nakon ponovnog porasta broja virusa bio je povećanje od 6,9 puta odnosno 63 puta u odnosu na divlji soj virusa. Izolirani sojevi kod porasta broja virusa su, uglavnom, sadržavali (ako su bili križno rezistentni na početku) ili razvili značajnu križnu rezistenciju na indinavir, sakvinavir i atazanavir. Umjerenja sniženja aktivnosti amprenavira su primjećena s medijanom porasta IC<sub>50</sub> od 3,7 puta u sojeva izoliranih na početku do 8 puta u izoliranih sojeva nakon ponovnog porasta broja virusa. Izolirani sojevi zadržali su osjetljivost na tipranavir s medijanom porasta IC<sub>50</sub> od 1,9 puta u sojeva na početku i 1,8 puta u izoliranih sojeva kod ponovnog porasta broja virusa u odnosu na divlje sojeve virusa. Za detaljnije podatke o primjeni tipranavira, uključujući genotipske prediktore odgovora, u terapiji HIV-1 infekcija otpornih na lopinavir, pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za Aptivus.

### Klinički rezultati

Učinci lopinavira/ritonavira (u kombinaciji s ostalim antiretrovirusnim lijekovima) na biološke biljege (razinu HIV RNA u plazmi i broj CD4+ T stanica) ispitivani su u nadziranom ispitivanju lopinavira/ritonavira u trajanju od 48 do 360 tjedana.

#### *Primjena u odraslih*

Bolesnici bez ranije terapije antiretrovirusnim lijekovima

Studija M98-863 bila je randomizirano, dvostrukoslijepo ispitivanje lopinavira/ritonavira (400/100 mg dvaput na dan) u usporedbi s nelfinavirom (750 mg triput na dan) plus stavudin i lamivudin u 653 bolesnika bez prethodne antiretrovirusne terapije. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T stanica je bila 259 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon 2 do 949 stanica/mm<sup>3</sup>) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi je bila 4,9 log<sub>10</sub> kopija/ml (raspon: 2,6 do 6,8 log<sub>10</sub> kopija/ml).

Tablica 1

<b>Rezultati u 48. tjednu: studija M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
HIV RNA < 400 kopija/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopija/ml*†	67%	52%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* analiza svih bolesnika koji su predviđeni za liječenje u ispitivanju (intent to treat analysis), u kojoj su bolesnici s nedostajućim vrijednostima smatrani kao virološki neuspjeh

† p < 0.001

113 bolesnika liječenih nelfinavirom i 74 bolesnika liječenih lopinavirom/ritonavirovom imali su HIV RNA iznad 400 kopija/ml tijekom liječenja od 24 do 96 tjedna. Od prethodno navedenih, izolati 96 bolesnika liječenih nelfinavirom i 51 liječenih lopinavirom/ritonavirovom mogli su se pojačati za testiranje rezistencije. Rezistencija na nelfinavir, definirana kao prisustvo D30N ili L90M mutacije u proteazi je zabilježena kod 41/96 (43%) bolesnika. Rezistencija na lopinavir, definirana kao prisustvo bilo kojeg primarnog ili aktivnog mjesta mutacije u proteazi (vidjeti gore), je zabilježena kod 0/51 (0%) bolesnika. Izostanak rezistencije na lopinavir je potvrđen fenotipskom analizom.

Studija M05-730 je bila randomizirano, otvoreno ("open-label"), multicentrično ispitivanje, u kojem se uspoređivalo liječenje lopinavirom/ritonavirovom 800/200 mg jednom dnevno plus tenofovir DF i emtricitabinom naspram lopinavira/ritonavira 400/100 mg dva puta dnevno plus tenofovir DF i emtricitabin u 664 bolesnika koji prethodno nisu koristili antiretrovirusnu terapiju. Obzirom na farmakokinetičku interakciju lopinavira/ritonavira i tenofovira (vidjeti dio 4.5), rezultati ove studije možda nisu doslovno primjenjivi kada se u kombinaciji s lopinavirom/ritonavirovom primjenjuju drugi lijekovi. Bolesnici su bili podijeljeni u grupe u omjeru 1:1 na taj način da su jedni primali 800/200 mg lopinavira/ritonavira jednom dnevno (n = 333), a drugi 400/100 mg lopinavira/ritonavira dva puta dnevno (n = 331). Daljna podjela svake grupe bila je također u omjeru 1:1 (tablete naspram kapsula). Bolesnicima je davana ili formulacija tableta ili formulacija mekih kapsula kroz 8 tjedana, nakon čega je svim bolesnicima davana samo formulacija tableta jednom dnevno ili dva puta dnevno u preostalom djelu studije. Bolesnicima su također davani emtricitabin 200 mg jednom dnevno i tenofovir DF 300 mg jednom dnevno. Protokolom definirana neinferiornost doziranja jednom dnevno naspram doziranja dva puta dnevno pokazana je ako donja granica 95%-nog intervala pouzdanosti za razliku u proporciji odgovora ispitanika (jednom dnevno minus dva puta dnevno) ne prelazi -12 % u 48. tjednu. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 39 godina (raspon od 19 do 71); 75% su bili bijelci i 78% su bili muškarci. Srednja početna vrijednost broja -stanica CD4+ bila je 216 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon od 20 do 775 stanica/mm<sup>3</sup>), a srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 5,0 log<sub>10</sub> kopija/ml (raspon od 1,7 do 7,0 log<sub>10</sub> kopija/ml).

Tablica 2

Virološki odgovor ispitanika u 48. i 96. tjednu						
	48.tjedan			96.tjedan		
	QD	BID	Razlika [95% CI]	QD	BID	Razlika [95% CI]
<u>NC= neuspjeh</u>	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]
<u>Uočeni podaci</u>	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]
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

U 96. tjednu rezultati testiranja genotipske rezistencije su bili dostupni od 25 bolesnika iz QD grupe i 26 bolesnika iz BID grupe koji su imali nepotpun virološki odgovor. U QD grupi nije zabilježena rezistencija na lopinavir niti kod jednog bolesnika, dok je u BID grupi kod 1 bolesnika, koji je na početku pokazivao značajnu rezistenciju na inhibitor proteaze, zabilježena je dodatna rezistencija na lopinavir u studiji.

Održani virološki odgovor na lopinavir/ritonavir (u kombinaciji s nukleozidnim/nukleotidnim inhibitorima reverzne transkriptaze) zabilježen je i u malom ispitivanju II. faze (M97-720), u kojem su bolesnici primali terapiju 360 tjedana. U početku studije ukupno je 100 bolesnika liječeno lopinavirom/ritonavirovom (51 bolesnik primao je 400/100 mg dva puta dnevno, a 49 bolesnika primalo je 200/100 mg dva puta dnevno ili 400/200 mg dva puta dnevno). Između 48. i 72. tjedna svi bolesnici prešli su na lopinavir/ritonavir 400/100 mg dva puta dnevno. 39 bolesnika (39%) je prekinulo

ispitivanje uključujući 16 (16%) prekida zbog nuspojava, od kojih je jedna povezana sa smrću. 61 bolesnik završio je studiju (35 bolesnika primalo je preporučenu dozu od 400/100 mg dva puta dnevno tijekom cijelog ispitivanja).

Tablica 3

<b>Rezultati u 360. tjednu: studija M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 100)</b>
HIV RNA < 400 kopija/ml	61%
HIV RNA < 50 kopija/ml	59%
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	501

Kroz 360 tjedana liječenja genotipska analiza virusnih izolata, koja je uspješno provedena u 19 od 28 bolesnika kod kojih je potvrđen HIV RNA iznad 400 kopija/ml, je otkrila nepostojanje primarnih ili aktivnih mjesta mutacija u proteazi (amino kiseline na pozicijama 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ili fenotipsku rezistenciju inhibitora proteaze.

*Bolesnici koji su već ranije primali antiretrovirusnu terapiju*

M06-802 je bilo randomizirano, otvoreno ispitivanje koje je uspoređivalo sigurnost, podnošljivost i antivirusnu aktivnost kod doziranja lopinavir/ritonavir tableta jednom dnevno i doziranja dva puta dnevno kod 599 ispitanika s mjerljivom količinom virusa za vrijeme primanja njihove antivirusne terapije. Bolesnici nisu bili na ranijoj terapiji lopinavirom/ritonavikom. Bili su randomizirani u omjeru 1:1 te su primali 800/200 mg lopinavir/ritonavira jednom dnevno (n = 300), odnosno 400/100 mg lopinavir/ritonavira dva puta dnevno (n = 299). Prema odabiru ispitivača bolesnicima su davana najmanje dva nukleozidna/nukletidna inhibitora reverzne transkriptaze. Uključena populacija bila je umjereno izložena inhibitorima proteaze (IP) s više od pola bolesnika koji nikad nisu primali IP i oko 80% bolesnika u kojih je bio pristuan virusni soj s manje od 3 IP mutacije. Srednja dob uključenih bolesnika bila je 41 godina (raspon od 21 do 73); 51 % su bili bijelci i 66% muškarci. Srednja početna vrijednost CD4+ T-stanica je bila 254 stanica/mm<sup>3</sup> (raspon: 4 do 952 stanica/mm<sup>3</sup>) i srednja početna vrijednost HIV-1 RNA u plazmi bila je 4,3 log<sub>10</sub> kopija/ml (raspon: 1,7 do 6,6 log<sub>10</sub> kopija/ml). Oko 85% bolesnika je imalo količinu virusa manju od 100.000 kopija/ml.

Tablica 4

<b>Virološki odgovor ispitanika u 48. tjednu studije 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Razlika [95% CI]</b>
NC= neuspjeh	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Uočeni podaci	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3.8% [-4,3%, 11,9%]
Srednja vrijednost porasta od početnog broja CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Nakon 48 tjedana rezultati testiranja genotipske rezistencije su dostupni od 75 bolesnika iz QD grupe i 75 bolesnika iz BID grupe koji su imali nepotpun virološki odgovor. U QD grupi kod 6/75 (8%) bolesnika je zabilježene nove primarne mutacije inhibitora proteaze (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) kao i kod 12/77 (16%) bolesnika iz BID grupe.

*Primjena u pedijatriji*

M98-940 bilo je otvoreno ispitivanje lopinavira/ritonavira u tekućem obliku u 100 pedijatrijskih bolesnika, od kojih neki prethodno nisu primali antiretrovirusne lijekove (44 %), a neki jesu (56 %). Nijedan bolesnik nije prethodno primao nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici su

randomizirani u dvije skupine, od kojih je jedna primala 230 mg lopinavira/57,5 mg ritonavira po m<sup>2</sup>, a druga 300 mg lopinavira/75 mg ritonavira po m<sup>2</sup>. Bolesnici bez prethodne terapije primali su i nukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze. Bolesnici koji su prethodno već bili liječeni, primali su nevirapin plus i do dva nenukleozidna inhibitora reverzne transkriptaze. U svakog su bolesnika nakon 3 tjedna liječenja procijenjeni sigurnost, djelotvornost i farmakokinetički profil sheme od dvije doze dnevno. Potom su svi bolesnici nastavili primati dozu od 300/75 mg/m<sup>2</sup>. Srednja dob bolesnika bila je 5 godina (raspon: od 6 mjeseci do 12 godina), pri čemu je 14 bolesnika bilo mlađe od 2 godine, a njih 6 bilo je u dobi od jedne godine ili mlađe. Srednja početna vrijednost broja CD4+ T-stanica limfocita iznosila je na početku terapije 838 stanica/mm<sup>3</sup>, a srednja početna vrijednost broja kopija HIV-1 RNA iznosila je 4,7 log<sub>10</sub> kopija/ml.

Tablica 5

<b>Rezultati u 48. tjednu: studija M98-940</b>		
	<b>Bolesnici koji nisu primali antiretrovirusnu terapiju (N = 44)</b>	<b>Bolesnici koji su primali antiretrovirusnu terapiju (N = 56)</b>
HIV RNA < 400 kopija/ml	84%	75%
Srednja vrijednost porasta od početne vrijednosti u broju CD4+ T-stanica (stanica/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivno, multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u kojem je ocijenjen farmakokinetički profil, djelotvornost i sigurnost doziranja dvaput na dan u odnosu na doziranje jednom dnevno lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletama doziranim na temelju tjelesne težine kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima (cART, engl. *combination antiretroviral therapy*) u virološki suprimirane djece s HIV-1 infekcijom (n = 173). Djeca su morala biti < 18 godina, ≥ 15 kg tjelesne težine, primati cART koje uključuje lopinavir/ritonavir, imati HIV-1 ribonukleinsku kiselinu (RNK) < 50 kopija/ml najmanje 24 tjedna te su morala moći progutati tablete. U 48. tjednu su djelotvornost i sigurnost pri doziranju dvaput na dan (n = 87) tabletama lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kod pedijatrijske populacije bili u skladu s rezultatima dosadašnjih ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika lopinavirom/ritonavirovom dvaput na dan. Postotak bolesnika s potvrđenim ponovnim porastom broja virusa (rebound) ≥ 50 kopija/ml tijekom 48 tjedana praćenja je bio viši u pedijatrijskih bolesnika koji su primali lopinavir/ritonavir tablete jednom dnevno (12%) u odnosu na bolesnike koji su primali lopinavir/ritonavir dvaput na dan (8%, p = 0,19), uglavnom zbog slabije suradljivosti radi neredovitijeg uzimanja lijeka u skupini koja je primala lijek jednom dnevno. Podaci o učinkovitosti govore u prilog doziranju dvaput na dan kao i razlike u farmakokinetičkim parametrima koji značajno govore u prilog doziranju dvaput na dan (vidjeti dio 5.2).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička svojstva lopinavira, primijenjenog u kombinaciji s ritonavirovom, ocijenjena su u zdravih odraslih dragovoljaca i bolesnika zaraženih HIV-om; između dviju skupina nije uočena znatnija razlika. Lopinavir se gotovo posve metabolizira putem CYP3A. Ritonavir inhibira metabolizam lopinavira, čime povećava razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanja su pokazala da se u bolesnika zaraženih HIV-om pri primjeni lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan postižu, srednje vrijednost plazmatske koncentracije lopinavira, koje su u stanju ravnoteže 15-20 puta veće od koncentracija ritonavira. Koncentracije ritonavira u plazmi su manje od 7 % od onih koje se postižu pri dozi ritonavira od 600 mg dvaput na dan. Antivirusna EC<sub>50</sub> lopinavira oko 10 puta je manja od one ritonavira *in vitro*. Stoga lopinavir/ritonavir djeluje antivirusno zahvaljujući lopinaviru.

## Apsorpcija

Pri uzimanju lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan tijekom 2 tjedna, bez ograničenja uzimanja hrane, vršna je koncentracija lopinavira u plazmi ( $C_{max}$ ) postignuta oko 4 sata nakon uzimanja, a iznosila je  $12,3 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$  (srednja vrijednost  $\pm$  SD). Srednja vrijednost najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže, prije jutarnje doze, iznosila je  $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$ . AUC lopinavira pri doziranju u razmacima po 12 sati iznosila je  $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Apsolutna bioraspoloživost lopinavira, primijenjenog s ritonavirovom u kombiniranom pripravku, u čovjeka još nije određena.

## Utjecaji hrane na apsorpciju nakon peroralne primjene

Primjena jedne 400/100 mg doze tableta lopinavira/ritonavira u uvjetima nakon obroka (hrana s visokim sadržajem masti, 872 kcal, 56% iz masti) u usporedbi sa stanjem na tašte nije pokazala značajne promjene u  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$ . Iz toga proizlazi da se tablete lopinavira/ritonavira mogu uzimati s ili bez hrane. Tablete lopinavira/ritonavira su također pokazale manju farmakokinetičku varijabilnost u svim uvjetima obroka u odnosu na meke kapsule lopinavira/ritonavira.

## Distribucija

U stanju dinamičke ravnoteže, oko 98 – 99% lopinavira vezano je na serumske proteine. Lopinavir se veže i na alfa-1-kiselu glikoprotein (AAG) i na albumin, no ima veći afinitet za AAG. U stanju dinamičke ravnoteže, vezanje lopinavira ostaje konstantno u rasponu koncentracija koje se postižu pri uzimanju lopinavira/ritonavira u dozi od 400/100 mg dvaput na dan, i istovjetno je između zdravih dragovoljaca i bolesnika s HIV-om.

## Biotransformacija

*In vitro* pokusi s ljudskim mikrosomima iz jetre pokazuju da se lopinavir metabolizira prvenstveno oksidacijskim metabolizmom. Lopinavir se ekstenzivno metabolizira sustavom citokroma P450 iz jetre i to gotovo isključivo putem izoenzima CYP3A. Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A, koji koči metabolizam lopinavira i stoga povisuje razinu lopinavira u plazmi. Ispitivanje provedeno u ljudi s  $^{14}\text{C}$ -lopinavirskom pokazalo je da je 89% radioaktivnosti izmjerene u plazmi nakon jednokratne doze lopinavira/ritonavira od 400/100 mg pripadalo nepromijenjenom lijeku. U čovjeka je otkriveno najmanje 13 metabolita koji su proizvod oksidacijskog metabolizma lopinavira. Epimerni par 4-okso- i 4-hidroksimetabolita glavni su metaboliti s antivirusnim djelovanjem, no njihov je udio u ukupno izmjerenoj radioaktivnosti u plazmi neznatan. Pokazalo se da ritonavir inducira metaboličke enzime, čime inducira i svoj vlastiti metabolizam, a vjerojatno i metabolizam lopinavira. Pri višekratnom doziranju, koncentracije lopinavira prije davanja sljedeće doze se s vremenom smanjuju i stabiliziraju nakon otprilike 10 dana do 2 tjedna.

## Eliminacija

Nakon jednokratne doze od 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -lopinavira/ritonavira, oko  $10,4 \pm 2,3\%$  primijenjene doze  $^{14}\text{C}$ -lopinavira nađeno je u urinu, a oko  $82,6 \pm 2,5\%$  u fecesu. U nepromijenjenom se obliku u urin izlučilo oko 2,2%, a u feces oko 19,8% lopinavira. Nakon višekratnog se doziranja u nepromijenjenom obliku u urin izlučilo manje od 3% lopinavira. Efektivno poluvrijeme lopinavira (od najviše do najniže koncentracije), pri doziranju u razmacima po 12 sati, iznosilo je u prosjeku 5-6 sati, a prividni klirens lopinavira nakon peroralno uzete doze ( $CL/F$ ) iznosio je 6 do 7 l/h.

Doziranje jednom dnevno: procijenjivana je farmakokinetika doziranja lopinavira/ritonavira jednom dnevno kod bolesnika zaraženih HIV-om koji nisu prethodno primali antiretrovirusne lijekove. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg je davana u kombinaciji s 200 mg emtricitabina i 300 mg tenofovera DF kao dio liječenja jednom dnevno. Višekratne doze lopinavira/ritonavira 800/200 mg jednom dnevno kroz 2 tjedna bez ograničavanja jela ( $n = 16$ ) proizvele su srednje vrijednosti  $\pm$  SD maksimalne koncentracije lopinavira u plazmi ( $C_{max}$ ) od  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ , koje se postižu otprilike 6 sati nakon primjene. U stanju dinamičke ravnoteže srednja najniža koncentracija prije jutarnje doze

bila je  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Vrijednost AUC lopinavira je tijekom 24 satnog doziranja prosječno bila  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

U usporedbi s BID režimom, doziranje jednom dnevno je povezano sa smanjenjem  $C_{\text{min}}/C_{\text{trough}}$  vrijednostima za otprilike 50%.

### Posebne populacije

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Ograničeni su farmakokinetički podaci u djece mlađe od 2 godine. Farmakokinetika oralne otopine lopinavira/ritonavira u dozi od  $300/75$   $\text{mg/m}^2$  dvaput na dan i  $230/57,5$   $\text{mg/m}^2$  dvaput na dan ispitana je u ukupno 53 pedijatrijska bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 12 godina. Srednje vrijednosti AUC,  $C_{\text{max}}$ , i  $C_{\text{min}}$  lopinavira u ravnotežnom stanju pri uzimanju oralne otopine lopinavira/ritonavira u dozi od  $230/57,5$   $\text{mg/m}^2$  dvaput na dan bez nevirapina ( $n=12$ ) iznosile su, redom,  $72,6 \pm 31,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9$   $\mu\text{g/ml}$  i  $3,4 \pm 2,1$   $\mu\text{g/ml}$ , dok su pri uzimanju oralne otopine lopinavira/ritonavira u dozi od  $300/75$   $\text{mg/m}^2$  dvaput na dan s nevirapinom ( $n=12$ ) iznosile, redom,  $85,8 \pm 36,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3$   $\mu\text{g/ml}$  i  $3,6 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ . Pri dozama od  $230/57,5$   $\text{mg/m}^2$  dvaput na dan bez nevirapina i  $300/75$   $\text{mg/m}^2$  dvaput na dan s nevirapinom koncentracije lopinavira u plazmi bile su slične onima u odraslih bolesnika koji su primali dozu od  $400/100$   $\text{mg}$  dvaput na dan bez nevirapina.

#### *Spol, rasa i dob*

Farmakokinetika lopinavira/ritonavira u starijih ljudi nije ispitana. U odraslih bolesnika nisu uočene razlike u farmakokinetici s obzirom na dob niti s obzirom na spol. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici s obzirom na rasu.

#### *Trudnoća i poslijeporođajno razdoblje*

U otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 12 trudnica inficiranih HIV-om, koje su bile trudne manje od 20 tjedana i uzimale kombiniranu terapiju antiretrovirusnim lijekovima, početno uzimalo  $400$   $\text{mg}/100$   $\text{mg}$  lopinavira/ritonavira (dvije  $200/50$   $\text{mg}$  tablete) dvaput na dan do gestacijske dobi od 30 tjedana. U gestacijskoj dobi od 30 tjedana doza je povećana na  $500/125$   $\text{mg}$  (dvije  $200/50$   $\text{mg}$  tablete i jedna  $100/25$   $\text{mg}$  tableta) dvaput na dan do razdoblja od 2 tjedna nakon poroda. Plazmatske koncentracije lopinavira mjerene su tijekom četiri 12-satna razdoblja u drugom tromjesečju (20-24 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju prije povećanja doze (30 tjedana trudnoće), trećem tromjesečju nakon povećanja doze (32 tjedna trudnoće) i 8 tjedana nakon poroda. Povećanje doze nije dovelo do značajnog povećanja plazmatskih koncentracija lopinavira.

U drugom otvorenom farmakokinetičkom ispitivanju je 19 trudnica inficiranih HIV-om uzimalo  $400$   $\text{mg}/100$   $\text{mg}$  lopinavira/ritonavira dvaput na dan kao dio kombinirane terapije antiretrovirusnim lijekovima tijekom trudnoće, a koja je započeta prije začeća. Sakupljena je serija uzoraka krvi prije početka liječenja te u vremenskim razmacima tijekom 12 sati u 2. tromjesečju i 3. tromjesečju, pri porodu, te od 4. - 6. tjedna nakon poroda (kod žena koje su nastavile liječenje nakon poroda) za farmakokinetičku analizu ukupne i nevezane koncentracije lopinavira u plazmi.

Farmakokinetički podaci trudnica s HIV-1 infekcijom koje su uzimale  $400/100$   $\text{mg}$  tablete lopinavira/ritonavira dvaput na dan prikazani su u Tablici 6 (vidjeti dio 4.2).

Tablica 6

<b>Srednji (%CV) farmakokinetički parametar lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže u trudnica s HIV infekcijom</b>			
<b>Farmakokinetički parametar</b>	<b>2. tromjesečje n = 17*</b>	<b>3. tromjesečje n = 23</b>	<b>Nakon poroda n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
$C_{\text{max}}$	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{\text{prije početka liječenja}}$ $\mu\text{g/mL}$	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for $C_{\text{max}}$			
** n = 16 for $C_{\text{prije početka liječenja}}$			



### *Insuficijencija bubrega*

Farmakokinetika lopinavira/ritonavira u bolesnika s insuficijencijom bubrega nije ispitana; ali, budući da je bubrežni klirens lopinavira zanemarivo malen, u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa lopinavira.

### *Insuficijencija jetre*

Farmakokinetički pokazatelji lopinavira u stanju dinamičke ravnoteže, u ispitivanju pri višekratnim dozama lopinavira/ritonavira od 400/100 mg dvaput na dan u bolesnika zaraženih HIV-om, s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre uspoređeni su s onim u bolesnika zaraženih HIV-om u kojih je funkcija jetre bila uredna. Uočen je ograničeni porast ukupnih koncentracija lopinavira od oko 30%, no ne očekuje se da bi to moglo biti od kliničkog značaja (vidjeti dio 4.2).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ispitivanjem toksičnosti višekratnih doza u glodavaca i pasa pokazalo se da su glavni ciljni organi jetra, bubrezi, štitnjača, slezena i eritrociti u cirkulaciji. Promjene u jetri uputile su na otekuću stanica praćeno fokalnom degeneracijom. Dok je izloženost koja je izazvala te promjene bila usporediva s kliničkom izloženošću u ljudi ili je bila manja, doze su u životinja bile više od šest puta veće od preporučenih kliničkih doza. Blaga degeneracija bubrežnih kanalića uočena je u miševa u kojih je izloženost bila najmanje dvostruko veća od one preporučene u ljudi; ni u štakora ni u pasa nije bilo učinaka na bubrege. Snižena razina serumskog tiroksina prouzročila je pojačano oslobađanje TSH, čija je posljedica bila hipertrofija folikularnih stanica štitnjače u štakora. Te su promjene bile reverzibilne i stanje se normaliziralo nakon obustave davanja djelatne tvari, a u miševa i pasa te se promjene nisu javile. U štakora, no ne i u miševa i pasa, uočene su anizocitoza i poikilocitoza negativne na Coombsov test. U štakora, ali ne i u drugih vrsta, uočena je povećana slezena praćena histiocitozom. Razina serumskog kolesterola bila je povišena u glodavaca, no ne i u pasa, dok je razina triglicerida bila povišena samo u miševa.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da su lopinavir/ritonavir pri najvećim koncentracijama inhibirali klonirane kalijeve kanale ljudskog srca (HERG) za 30 %, a te su koncentracije bile 7 puta veće od ukupnih koncentracija lopinavira i 15 puta veće od vršnih koncentracija lopinavira, koje se postižu u plazmi ljudi pri najvećim preporučenim terapijskim dozama. Nasuprot tome, lopinavir/ritonavir u tim istim koncentracijama nisu odgodili repolarizaciju Purkinjeovih vlakana iz psećeg srca. Lopinavir/ritonavir u manjim koncentracijama nisu izazvali znatniju blokadu struje kalija (HERG). Ispitivanja distribucije u tkivima, provedena u štakora, nisu uputila na znatnije zadržavanje lijeka u srcu; AUC u srcu nakon 72 sata bila je otprilike 50 % od AUC izmjerene u plazmi. Stoga ima razloga očekivati da razine lopinavira u srcu neće biti znatno više od onih u plazmi.

U pasa su uočeni izraženi U-valovi na elektrokardiogramu, povezani s produženim PR-intervalom, te bradikardijom. Drži se da su ti učinci bili prouzročeni poremećenom ravnotežom elektrolita.

Klinički značaj tih pretkliničkih podataka nije poznat, no ne mogu se isključiti mogući kardijalni učinci ovog lijeka u čovjeka (vidjeti također dijelove 4.4 i 4.8).

U štakora je, pri dozama koje izazivaju materinsku toksičnost, uočena embriofetotoksičnost (pobačaj, smanjena životnost ploda, smanjena tjelesna težina ploda, povećana učestalost promjena skeleta) i toksičnost tijekom postnatalnog razvoja (smanjeno preživljenje mladunčadi). Sistemska izloženost lopinaviru/ritonaviru pri dozama koje su izazvale materinsku i razvojnu toksičnost, bila je manja od one koja se pri terapijskim dozama očekuje u ljudi.

U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti lopinavira/ritonavira u miševa uočena je indukcija tumora jetre, koja nije bila ni genotoksična ni mitogena, i općenito se drži da nema mnogo veze s rizikom u ljudi.

U ispitivanjima kancerogenosti u štakora nisu nađeni dokazi o tumorogenosti. Serija *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, uključujući i Amesov bakterijski test reverzne mutacije, test mišjeg limfoma, test mišjih mikronukleusa i test kromosomskih aberacija ljudskih limfocita, nije pokazala mutagenost niti klastogenost lopinavira/ritonavira.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Sadržaj tablete:

sorbitanlaurat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
kopovidon  
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol  
hidroksipropilceluloza  
talk  
silicijev dioksid, koloidni bezvodni  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE): nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon otvaranja lijeka pogledajte dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete

Blister (OPA/Al/PVC-aluminij). Dostupne veličine pakiranja:

- 60 (2 kutije s 30 ili 2 kutije s 30 x 1 jediničnih doza) filmom obloženih tableta.

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim neprozirnim propilenskim zatvaračem s navojem, s aluminijskom indukcijski zavarenom pokrovnom folijom i sredstvom za sušenje. Dostupne veličine pakiranja:

- 1 bočica sa 60 filmom obloženih tableta.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete

Blister (OPA/Al/PVC-aluminij). Dostupne veličine pakiranja:

- 120 (4 kutije s 30 ili 4 kutije s 30 x 1 jediničnih doza) ili 360 (12 kutija s 30) filmom obloženih tableta.

Bočice od polietilena visoke gustoće (HDPE) s bijelim neprozirnim propilenskim zatvaračem s navojem, s aluminijskom indukcijski zavarenom pokrovnom folijom i sredstvom za sušenje. Dostupne veličine pakiranja:

- 1 bočice sa 120 filmom obloženih tableta.
- Višestruka pakiranja koje sadrži 360 (3 bočice sa 120) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 14. siječanj 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. studenog 2020.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek navedeni su na referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom(RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

120 (4 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta  
120 x 1 (4 pakiranja s 30 x 1) filmom obloženih tableta  
360 (12 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP



**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

30 x 1 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/004 – 120 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1067/006 – 120x1 filmom obloženih tableta  
EU/1/15/1067/005 – 360 filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. OSTALO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (BOČICA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

120 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne gutajte sredstvo za sušenje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/008

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA BOČICE (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

Višestruko pakiranje: 360 (3 kutije sa 120) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Kroz usta.  
Ne gutajte sredstvo za sušenje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/007

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA BOČICE (BEZ PLAVOGA OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta  
120 filmom obloženih tableta

Dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.  
Ne gutajte sredstvo za sušenje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH  
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/007

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOČICE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg lopinavira u kombinaciji s 50 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

120 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/007

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 (2 pakiranja s 30) filmom obloženih tableta  
60 x 1 (2 pakiranja s 30 x 1) filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA BLISTERA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta

30 x 1 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/001 – 60 Film-coated tablets  
EU/1/15/1067/002 – 60x1 Film-coated tablets

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. OSTALO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA (BOČICA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Ne gutajte sredstvo za sušenje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BOČICA (NALJEPNICA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg lopinavira u kombinaciji s 25 mg ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

60 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

Nakon prvog otvaranja iskoristiti u roku od 120 dana.

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA UKLANJANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/15/1067/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVU PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Nije primjenjivo.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

Nije primjenjivo.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete lopinavir/ritonavir

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lopinavir/Ritonavir Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Kako uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lopinavir/Ritonavir Mylan i za što se koristi

- Liječnik Vam je propisao lopinavir/ritonavir kako bi Vam pomogao u kontroli infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV; engl. Human Immunodeficiency Virus). Lopinavir/ritonavir to čini usporavajući širenje infekcije u Vašem tijelu.
- Lopinavir/ritonavir neće izliječiti HIV infekciju ili AIDS.
- Lopinavir/ritonavir je namijenjen za liječenje djece s navršene 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. acquired immunodeficiency syndrome).
- Lopinavir/Ritonavir Mylan sadrži djelatne tvar lopinavir i ritonavir. Lopinavir/ritonavir je antiretrovirusni lijek i spada u skupinu lijekova koje nazivamo inhibitorima proteaze.
- Lopinavir/ritonavir se koristi u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima. Liječnik će odrediti koji od tih lijekova su najbolji za Vas.

#### 2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan

##### Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan ako:

- ste alergični na lopinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (pogledajte dio 6.)
- imate teške jetrene tegobe

##### Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- astemizol ili terfenadin (lijekovi koji se obično koriste za liječenje simptoma alergija – ovi lijekovi mogu se dobiti bez recepta);
- midazolam primijenjen peroralno (uzet kroz usta), triazolam (lijek za liječenje tjeskobe i/ili smetnji spavanja);
- pimoqid (lijek za liječenje shizofrenije);
- kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- cisaprid (lijek za ublažavanje određenih želučanih tegoba);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (lijekovi za liječenje glavobolje);

- amiodaron, dronedaron (lijekovi za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja);
- lovastatin, simvastatin (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- lomitapid (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (lijek za liječenje simptoma povećane prostate kod muškaraca (benigna hiperplazija prostate, BHP));
- fusidatnu kiselinu (za liječenje kožnih infekcija uzrokovanih bakterijom roda *Staphylococcus* kao što su impetigo i infektivni dermatitis. Kada se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova, fusidatna kiselina se može uzimati pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolhicin (lijek za liječenje gihta) – ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji s dasubavirom ili bez njega (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (lijek za liječenje raka dojke);
- avanafil ili vardenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil koji se koristi za plućnu arterijsku hipertenziju (visok krvni tlak u plućnoj arteriji). Sildenafil koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije može se koristiti samo pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

**Pročitajte popis lijekova niže u poglavlju "Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan" za informacije o posebnim upozorenjima kod uporabe s drugim lijekovima.**

Ako uzimate bilo koji od spomenutih lijekova, zamolite svog liječnika da napravi nužne izmjene u liječenju drugih bolesti ili u antiretrovirusnom liječenju.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Lopinavir/Ritonavir Mylan.

#### **Važne informacije**

- Ljudi koji uzimaju lopinavir/ritonavir mogu ipak razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolesti i AIDS-om. Stoga je važno da budete pod nadzorom liječnika za vrijeme liječenja lopinavirom/ritonavirovom.
- **HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek**, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

#### **Kažite svome liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete imali/imate**

- **Hemofiliju** tip A ili tip B jer lopinavir/ritonavir može povećati rizik od krvarenja.
- **Dijabetes** (šećernu bolest) jer je u bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježena povećana razina šećera u krvi.
- **Jetrene tegobe** jer u bolesnika koji imaju ili su imali jetrene tegobe, uključujući kronični hepatitis B ili C, postoji povećan rizik od pojave teških i po život opasnih nuspojava vezanih za jetru.

#### **Kažite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete iskusite**

- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje i tešku slabost mišića u nogama i rukama jer ti simptomi mogu upućivati na povećanu koncentraciju mliječne kiseline.
- Žeđ, učestalo mokrenje, zamućenje vida ili gubitak težine jer to može upućivati na povišene razine šećera u krvi.
- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, jer to može upućivati na pankreatitis (upalu gušterače) za koji povećana koncentracija triglicerida (masnoće u krvi) predstavlja rizičan faktor.



- Kod nekih bolesnika s uznapređovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, znakovi i simptomi upale od prethodno preboljelih infekcija mogu se pojaviti ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Pretpostavlja se da se ti simptomi javljaju zbog poboljšanja u odgovoru imunološkog sustava omogućavajući organizmu da se bori protiv infekcije koja je bila prisutna bez jasnih simptoma.
- Nakon početka uzimanja lijeka za liječenje Vaše infekcije HIV-om, uz oportunističke infekcije dodatno se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanja koja se događaju kada imunološki sustav napadne zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja.  
Ukoliko primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja započinje u rukama i stopalima te se širi gore prema trupu, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo da odmah obavijestite svog liječnika kako bi dobili potrebno liječenje.
- **Ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanja** (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i teškoće u kretanju jer neki bolesnici koji uzimaju ove lijekove mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju zbog gubitka opskrbe krvlju). Neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti mogu biti i duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, uporaba kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija (smanjenje aktivnosti imunološkog sustava), povišen indeks tjelesne mase i dr.
- **Mišićnu bol**, osjetljivost ili slabost, osobito prilikom uzimanja ovih lijekova. U rijetkim slučajevima ovi su mišićni poremećaji bili ozbiljni.
- Simptome omaglice, ošamućenost, nesvjesticu ili osjećaj nepravilnih otkucaja srca.  
Lopinavir/ritonavir može uzrokovati promjene u Vašem srčanom ritmu i u električnoj aktivnosti srca. Te promjene se mogu vidjeti na EKG-u (elektrokardiogram).

## Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan

### Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- antibiotici (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- lijekovi za liječenje tumora (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, ali i vinkristin i vinblastin);
- antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- antidepresivi (npr. trazodon, bupropion);
- lijekovi za liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin i valproat);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- lijekovi za liječenje gihta (npr. kolhicin). Ne smijete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan s kolhicinom ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte i dio "**Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan**" iznad);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- antivirusni lijekovi za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir i sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil i tadalafil);
- fusidatna kiselina koja se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova (npr. osteomijelitis);
- lijekovi za srce uključujući:
  - digoksin;
  - antagonist kalcijevih kanala (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
  - lijekove za ispravljanje srčanog ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- HIV CCR5 antagonisti (npr. maravirok);
- HIV-1 inhibitori integraza (npr. raltegravir);
- lijekovi za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatinib);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- lijekovi za sniženje razine kolesterola u krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin);

- lijekovi za liječenje astme i ostalih problema povezanih s plućima kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (npr. salmeterol);
- lijekovi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (npr. bosentan, riocigvat, sildenafil, tadalafil);
- lijekovi koji djeluju na imunološki sustav (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- lijekovi koji se koriste kod prestanka pušenja (npr. bupropion);
- lijekovi za ublažavanje bolova (npr. fentanil);
- lijekovi slični morfinu (npr. metadon);
- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. efavirenz, nevirapin);
- oralni kontraceptivi ili flaster kontraceptivi za prevenciju trudnoće (pogledajte dio **Kontraceptivi**);
- inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- sedativi (npr. midazolam primjenjen putem injekcije);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinil estradiol, triamcinolon).

**Pročitajte popis lijekova gore pod "Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan ako istodobno uzimate neke od sljedećih lijekova"** za informacije o lijekovima koje ne smijete uzimati dok uzimate lopinavir/ritonavir.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez recepta.

#### **Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Ne uzimajte lopinavir/ritonavir** ako trenutno uzimate avanafil ili vardenafil.
- Ne smijete uzimati lopinavir/ritonavir sa sildenafilom koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (pogledajte dio **Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan** gore u tekstu).
- Ako uzimate sildenafil ili tadalafil i lopinavir/ritonavir zajedno, možete riskirati pojavu nuspojava poput sniženog krvnog taha, gubitka svijesti, promjene vida i erekcije dulje od 4 sata. Ukoliko erekcija traje dulje od 4 sata, **odmah** potražite pomoć liječnika kako bi izbjegli trajno oštećenje penisa. Liječnik Vam može objasniti ove simptome.

#### **Kontraceptivi**

- Ukoliko koristite oralne ili flaster kontraceptive za prevenciju trudnoće, morali biste koristiti i dodatnu kontracepciju ili drugi oblik kontracepcije (npr. kondom) jer lopinavir/ritonavir može smanjiti učinkovitost oralnih i flaster kontraceptiva.
- Lopinavir/ritonavir ne smanjuje rizik prenošenja HIV-a na druge osobe. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza (npr. kondomi) kako bi se spriječilo prenošenje bolesti spolnim putem.

#### **Trudnoća i dojenje**

- Ako planirate imati dijete, ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite **odmah** o tome obavijestite svog liječnika.
- Dojilje ne smiju uzimati lopinavir/ritonavir, osim ako im to izričito ne kaže liječnik.
- Ne preporučuje se HIV pozitivnim ženama da doje jer postoji mogućnost zaraze djeteta HIV-om putem majčinog mlijeka.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije posebno proučavan učinak lopinavira/ritonavira na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ne vozite i ne upravljate strojem ukoliko primijetite bilo koju nuspojavu (npr. mučninu) koja može utjecati na Vašu sposobnost sigurne vožnje vozila ili upravljanje strojem. Umjesto toga se javite svom liječniku.

Lopinavir/Ritonavir Mylan sadrži natrij  
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan

Važno je da tablete Lopinavir/Ritonavir Mylan progutate cijele, nemojte ih žvakati, lomiti ili drobiti. Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, treba provjeriti dostupnost prikladnijih formulacija.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako biste trebali uzimati Vaš lijek.

#### Kada i koliko Lopinavir/Ritonavir Mylan treba uzimati?

##### Odrasli

- Uobičajena doza za odrasle je 400 mg/100 mg dva puta dnevno, tj. svakih 12 sati u kombinaciji s drugim anti- HIV lijekovima. Odrasli bolesnici koji prethodno nisu uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati tablete lopinavira/ritonavira jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg. Liječnik će Vam savjetovati broj tableta koje trebate uzimati. Odrasli bolesnici koji su prethodno uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati tablete lopinavira/ritonavira jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg ako je njihov liječnik tako odlučio.
- Lopinavir/ritonavir se ne smije uzimati jednom dnevno s efavirenzom, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom.
- Tablete lopinavira/ritonavira mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

##### Primjena u djece

- Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi (broju tableta) za dijete, na temelju djetetove težine i visine.
- Tablete lopinavira/ritonavira mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Lopinavir/ritonavir je također dostupan u obliku 100 mg/25 mg filmom obloženih tableta.

#### Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan nego što ste trebali

- Ako shvatite da ste uzeli više lopinavira/ritonavira nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.
- Ako ne možete obavijestiti svog liječnika, javite se u bolnicu.

#### Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti Lopinavir/Ritonavir Mylan

##### Ako uzimate lopinavir/ritonavir dvaput na dan

- Ako unutar 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

### Ako uzimate lopinavir/ritonavir jedanput na dan

- Ako unutar 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

### **Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Ne prekidajte uzimanje i ne mijenjajte dnevnu dozu lopinavira/ritonavira bez prethodne konzultacije s liječnikom.
- Bez obzira koliko se bolje počnete osjećati, lopinavir/ritonavir morate uzimati svaki dan kako bi pomogla u kontroli Vaše HIV infekcije.
- Uzimanje lopinavira/ritonavira sukladno preporukama daje najveće šanse za odgađanjem razvoja otpornosti na lijek.
- Ukoliko zbog nuspojave ne možete nastaviti uzimati lopinavir/ritonavir, recite to svom liječniku odmah.
- Pazite da uvijek imate dovoljno lopinavira/ritonavira kako Vam ne bi ponestalo lijeka. Ukoliko putujete ili ostajete neko vrijeme u bolnici, uzmite dovoljnu količinu lopinavira/ritonavira koja će potrajati dok ne dobijete novu količinu lopinavira/ritonavira.
- Uzimajte ovaj lijek dok Vam liječnik ne kaže suprotno.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i drugi lijekovi, lopinavir/ritonavir može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Katkada je teško razlikovati nuspojave koje uzrokuje lopinavir/ritonavir od onih koje mogu biti uzrokovane drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lopinavirom/ritonavirom, odnosno od komplikacija same infekcije HIV-om.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

**Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika koji su uzimali ovaj lijek.** Odmah obavijestite liječnika o ovim ili bilo kojim drugim simptomima. Ukoliko simptomi potraju ili se pogoršaju, potražite medicinsku pomoć.

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev;
- mučnina;
- infekcija gornjeg dišnog sustava.

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala gušterače;
- povraćanje, povećanje trbuha, bol u donjem i gornjem području trbuha, vjetrovi, probavne tegobe, smanjen apetit, povrat sadržaja iz želuca u jednjak što može uzrokovati bol;
  - **Recite svom liječniku** ako se pojavi mučnina, povraćanje ili bol u trbuhu jer to mogu biti simptomi pankreatitisa (upale gušterače).
- oticanje ili upala trbuha, tankog i debelog crijeva;

- povećane razine kolesterola u krvi, povećane razine triglicerida (oblik masnoće) u krvi, visoki krvni tlak;
- smanjena sposobnost tijela da regulira šećer uključujući šećernu bolest (diabetes mellitus), gubitak tjelesne težine;
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u obrani organizma od infekcije;
- osip, ekcem, nakupljanje ljuskica masne kože;
- omaglica, tjeskoba, poteškoće sa spavanjem;
- osjećaj umora, manjak snage i energije, glavobolja uključujući migrenu;
- hemoroidi;
- upala jetre uključujući povišenje jetrenih enzima;
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i upale u ustima;
- infekcije donjih dišnih puteva;
- povećanje limfnih čvorova;
- impotencija, preobilno ili produženo menstrualno krvarenje ili izostanak menstruacije;
- poremećaj mišića kao što su slabosti i grčevi, bol u zglobovima, mišićima i leđima;
- oštećenje živaca perifernog živčanog sustava;
- noćno znojenje, svrbež, osip uključujući ispućenja na koži, kožne infekcije, upalu kože ili pora dlačica, nakupljanje tekućine u stanicama ili tkivima.

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeni snovi;
- gubitak ili promjena osjeta okusa;
- gubitak kose;
- promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje se zovu atrioventrikularni blok;
- stvaranje plakova na stijenkama arterija koje mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara;
- upala krvnih žila i kapilara;
- upala žučnog kanala;
- nekontrolirano drhtanje tijela;
- zatvor;
- duboka venska upala povezana s krvnim ugruškom;
- suha usta;
- nemogućnost kontrole crijeva;
- upala početnog dijela tankog crijeva koje se nastavlja odmah na želudac, rana ili čir probavnog trakta, krvarenje iz probavnog trakta ili rektuma (završni dio debelog crijeva);
- crvene krvne stanice u urinu;
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica);
- masne nakupine u jetri, povećana jetra;
- oslabljena funkcija testisa;
- pojava simptoma povezanih s neaktivnom infekcijom u Vašem tijelu (imunološka rekonstitucija);
- povećan apetit;
- neuobičajeno visoka razina bilirubina (pigmenta koji nastaje raspadanjem crvenih krvnih stanica) u krvi
- smanjena seksualna želja;
- upala bubrega;
- odumiranje kosti uzrokovano njenom slabom prokrvljenošću;
- rane i čirevi u usnoj šupljini, upala želuca i crijeva;
- zatajenje bubrega;
- pucanje mišićnih vlakana što rezultira oslobađanjem sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok;
- zvuk u jednom ili oba uha, kao što je zujanje, zvonjenje ili zviždanje;
- nevoljno drhtanje;
- nepravilno zatvaranje jednog od zalistaka (trikuspidalni zalistak u srcu);

- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- poremećaj oka, poremećen vid;
- povećanje tjelesne težine.

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teški ili po život opasni osipi i mjehurići na koži (Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme).

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte uzimati ovaj lijek nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Za plastične spremnike, iskoristiti u roku od 120 dana nakon prvog otvaranja.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lopinavir/Ritonavir Mylan sadrži**

- Djelatne tvari su lopinavir i ritonavir.
- Drugi sastojci su sorbitanlaurat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, kopovidon, natrijev stearilfumarate, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, hidroksipropilceluloza, talk, polisorbat 80.

### **Kako Lopinavir/Ritonavir Mylan izgleda i sadržaj pakiranja**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obložene tablete bijele su, filmom obložene, ovalne, bikonveksne tablete s ukošenim rubom i utisnutom oznakom “MLR3” na jednoj strani tablete i bez ikakve oznake na drugoj strani.

Dostupne su blister višestruka pakiranja sa 120, 120 x 1 (4 kutije s 30 ili 30 x 1) ili 360 (12 kutija sa 30) filmom obloženih tableta i u plastičnim bočicama (koje sadrže sredstvo za sušenje koji se **ne smije** jesti) sa 120 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koje sadrži 360 (3 bočice sa 120) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

## Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Mylan Healthcare 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

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

### Magyarország

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

### Danmark

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

### Malta

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

### Deutschland

Viatrix 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

Viatrix 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

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
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 Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u:**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete lopinavir/ritonavir

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lopinavir/Ritonavir Mylan i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Kako uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Lopinavir/Ritonavir Mylan i za što se koristi

- Liječnik Vam je propisao lopinavir/ritonavir kako bi Vam pomogao u kontroli infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV; engl. Human Immunodeficiency Virus). Lopinavir/ritonavir to čini usporavajući širenje infekcije u Vašem tijelu.
- Lopinavir/ritonavir neće izliječiti HIV infekciju ili AIDS.
- Lopinavir/ritonavir je namijenjen za liječenje djece s navršene 2 godine ili starije, adolescenata i odraslih koji su zaraženi HIV-om, tj. virusom koji uzrokuje sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS; engl. acquired immunodeficiency syndrome).
- Lopinavir/ritonavir sadrži djelatne tvari lopinavir i ritonavir. Lopinavir/ritonavir je antiretrovirusni lijek i spada u skupinu lijekova koje nazivamo inhibitorima proteaze.
- Lopinavir/ritonavir se koristi u kombinaciji s drugim antivirusnim lijekovima. Liječnik će odrediti koji od tih lijekova su najbolji za Vas.

#### 2. Što morate znati prije nego vi ili vaše dijete počnete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan

##### Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan ako:

- ste alergični na lopinavir, ritonavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (pogledajte dio 6.)
- imate teške jetrene tegobe.

##### Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan ako uzimate neke od sljedećih lijekova:

- astemizol ili terfenadin (lijekovi koji se obično koriste za liječenje simptoma alergija – ovi lijekovi mogu se dobiti bez recepta);
- midazolam primijenjen peroralno (uzet kroz usta), triazolam (lijek za liječenje tjeskobe i/ili smetnji spavanja);
- pimoqid (lijek za liječenje shizofrenije);
- kvetiapin (lijek za liječenje shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja);
- lurasidon (lijek za liječenje depresije);
- ranolazin (lijek za liječenje kronične boli u prsištu [angine]);
- cisaprid (lijek za ublažavanje određenih želučanih tegoba);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (lijekovi za liječenje glavobolje);

- amiodaron, dronedaron (lijekovi za liječenje nepravilnih srčanih otkucaja);
- lovastatin, simvastatin (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- lomitapid (lijek za snižavanje kolesterola u krvi);
- alfuzosin (lijek za liječenje simptoma povećane prostate kod muškaraca (benigna hiperplazija prostate, BHP));
- fusidatnu kiselinu (za liječenje kožnih infekcija uzrokovanih bakterijom roda *Staphylococcus* kao što su impetigo i infektivni dermatitis. Kada se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova, fusidatna kiselina se može uzimati pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolhicin (lijek za liječenje gihta) – ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, u kombinaciji s dasubavirom ili bez njega (za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (lijek za liječenje raka dojke);
- avanafil ili vardenafil (lijek za liječenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil koji se koristi za plućnu arterijsku hipertenziju (visok krvni tlak u plućnoj arteriji). Sildenafil koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije može se koristiti samo pod liječničkim nadzorom (pogledajte dio **Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- pripravke koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

**Pročitajte popis lijekova niže u poglavlju "Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan" za informacije o posebnim upozorenjima kod uporabe s drugim lijekovima.**

Ako uzimate bilo koji od spomenutih lijekova, zamolite svog liječnika da napravi nužne izmjene u liječenju drugih bolesti ili u antiretrovirusnom liječenju.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Lopinavir/Ritonavir Mylan.

#### **Važne informacije**

- Ljudi koji uzimaju lopinavir/ritonavir mogu ipak razviti infekcije ili druge bolesti povezane s HIV bolesti i AIDS-om. Stoga je važno da budete pod nadzorom liječnika za vrijeme liječenja lopinavirom/ritonavirovom.
- **HIV virus možete prenijeti čak i dok uzimate ovaj lijek**, iako je tada rizik od prijenosa manji zbog učinkovite antiretrovirusne terapije. Razgovarajte sa svojim liječnikom o mjerama opreza koje morate poduzeti kako ne biste zarazili druge osobe.

#### **Kažite svome liječniku ako ste Vi ili Vaše dijete imali/imate**

- **Hemofiliju** tip A ili tip B jer lopinavir/ritonavir može povećati rizik od krvarenja.
- **Dijabetes** (šećernu bolest) jer je u bolesnika koji su uzimali lopinavir/ritonavir zabilježena povećana razina šećera u krvi.
- **Jetrene tegobe** jer u bolesnika koji imaju ili su imali jetrene tegobe, uključujući kronični hepatitis B ili C, postoji povećan rizik od pojave teških i po život opasnih nuspojava vezanih za jetru.

#### **Kažite svom liječniku ako Vi ili Vaše dijete iskusite**

- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje i tešku slabost mišića u nogama i rukama jer ti simptomi mogu upućivati na povećanu koncentraciju mliječne kiseline.
- Žeđ, učestalo mokrenje, zamućenje vida ili gubitak težine jer to može upućivati na povišene razine šećera u krvi.
- Mučninu, povraćanje, bol u trbuhu jer to može upućivati na pankreatitis (upalu gušterače) za koji povećana koncentracija triglicerida (masnoće u krvi) predstavlja rizičan faktor.

- Kod nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i oportunističkom infekcijom u povijesti bolesti, znakovi i simptomi upale od prethodno preboljelih infekcija mogu se pojaviti ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Pretpostavlja se da se ti simptomi javljaju zbog poboljšanja u odgovoru imunološkog sustava omogućavajući organizmu da se bori protiv infekcije koja je bila prisutna bez jasnih simptoma.
- Nakon početka uzimanja lijeka za liječenje Vaše infekcije HIV-om, uz oportunističke infekcije dodatno se mogu pojaviti autoimuni poremećaji (stanja koja se događaju kada imunološki sustav napadne zdravo tkivo). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja.  
Ukoliko primijetite bilo koji simptom infekcije ili druge simptome kao što su mišićna slabost, slabost koja započinje u rukama i stopalima te se širi gore prema trupu, lupanje srca, nevoljno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo da odmah obavijestite svog liječnika kako bi dobili potrebno liječenje.
- **Ukočenost zglobova, tupi bolovi i probadanja** (osobito u kuku, koljenu i ramenu) i teškoće u kretanju jer neki bolesnici koji uzimaju ove lijekove mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju zbog gubitka opskrbe krvlju). Neki od brojnih čimbenika rizika za razvoj ove bolesti mogu biti i duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, uporaba kortikosteroida, konzumacija alkohola, teška imunosupresija (smanjenje aktivnosti imunološkog sustava), povišen indeks tjelesne mase i dr.
- **Mišićnu bol**, osjetljivost ili slabost, osobito prilikom uzimanja ovih lijekova. U rijetkim slučajevima ovi su mišićni poremećaji bili ozbiljni.
- Simptome omaglice, ošamućenost, nesvjesticu ili osjećaj nepravilnih otkucaja srca.  
Lopinavir/ritonavir može uzrokovati promjene u Vašem srčanom ritmu i u električnoj aktivnosti srca. Te promjene se mogu vidjeti na EKG-u (elektrokardiogram).

## Drugi lijekovi i Lopinavir/Ritonavir Mylan

### Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

- antibiotici (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- lijekovi za liječenje tumora (npr. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, većina inhibitora tirozin kinaze kao što su dasatinib i nilotinib, ali i vinkristin i vinblastin);
- antikoagulansi (npr. varfarin, rivaroksaban, vorapaksar);
- antidepresivi (npr. trazodon, bupropion);
- lijekovi za liječenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin i valproat);
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol);
- lijekovi za liječenje gihta (npr. kolhicin). Ne smijete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan s kolhicinom ako imate tegobe s bubrezima i/ili jetrom (pogledajte i dio "**Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan**" iznad);
- lijek za liječenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- antivirusni lijekovi za liječenje kronične infekcije virusom hepatitisa C (HCV) kod odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasviri sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil i tadalafil);
- fusidatna kiselina koja se koristi za liječenje dugotrajnih infekcija kostiju i zglobova (npr. osteomijelitis);
- lijekovi za srce uključujući:
  - digoksin;
  - antagonist kalcijevih kanala (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
  - lijekove za ispravljanje srčanog ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- HIV CCR5 antagonisti (npr. maravirok);
- HIV-1 inhibitori integraza (npr. raltegravir);
- lijekovi za liječenje niskog broja trombocita (npr. fostamatinib);
- levotiroksin (koristi se za liječenje problema štitnjače);
- lijekovi za sniženje razine kolesterola u krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ili simvastatin);

- lijekovi za liječenje astme i ostalih problema povezanih s plućima kao što je kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) (npr. salmeterol);
- lijekovi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (npr. bosentan, riocigvat, sildenafil, tadalafil);
- lijekovi koji djeluju na imunološki sustav (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);
- lijekovi koji se koriste kod prestanka pušenja (npr. bupropion);
- lijekovi za ublažavanje bolova (npr. fentanil);
- lijekovi slični morfinu (npr. metadon);
- nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. efavirenz, nevirapin);
- oralni kontraceptivi ili flaster kontraceptivi za prevenciju trudnoće (pogledajte dio **Kontraceptivi**);
- inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, tipranavir);
- sedativi (npr. midazolam primjenjen putem injekcije);
- steroidi (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinil estradiol, triamcinolon).

**Pročitajte popis lijekova gore pod "Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan ako istodobno uzimate neke od sljedećih lijekova"** za informacije o lijekovima koje ne smijete uzimati dok uzimate lopinavir/ritonavir.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez recepta.

#### **Lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Ne uzimajte lopinavir/ritonavir** ako trenutno uzimate avanafil ili vardenafil.
- Ne smijete uzimati lopinavir/ritonavir sa sildenafilom koji se koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak u plućnoj arteriji) (pogledajte dio **Nemojte uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan** gore u tekstu).
- Ako uzimate sildenafil ili tadalafil i lopinavir/ritonavir zajedno, možete riskirati pojavu nuspojava poput sniženog krvnog tiska, gubitka svijesti, promjene vida i erekcije dulje od 4 sata. Ukoliko erekcija traje dulje od 4 sata, **odmah** potražite pomoć liječnika kako bi izbjegli trajno oštećenje penisa. Liječnik Vam može objasniti ove simptome.

#### **Kontraceptivi**

- Ukoliko koristite oralne ili flaster kontraceptive za prevenciju trudnoće, morali biste koristiti i dodatnu kontracepciju ili drugi oblik kontracepcije (npr. kondom) jer lopinavir/ritonavir može smanjiti učinkovitost oralnih i flaster kontraceptiva.
- Lopinavir/ritonavir ne smanjuje rizik prenošenja HIV-a na druge osobe. Moraju se poduzeti odgovarajuće mjere opreza (npr. kondomi) kako bi se spriječilo prenošenje bolesti spolnim putem.

#### **Trudnoća i dojenje**

- Ako planirate imati dijete, ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili dojite **odmah** o tome obavijestite svog liječnika.
- Dojilje ne smiju uzimati lopinavir/ritonavir, osim ako im to izričito ne kaže liječnik.
- Ne preporučuje se HIV pozitivnim ženama da doje jer postoji mogućnost zaraze djeteta HIV-om putem majčinog mlijeka.

#### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nije posebno proučavan učinak lopinavira/ritonavira na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ne vozite i ne upravljajte strojem ukoliko primijetite bilo koju nuspojavu (npr. mučninu) koja može utjecati na Vašu sposobnost sigurne vožnje vozila ili upravljanje strojem. Umjesto toga se javite svom liječniku.

Lopinavir/Ritonavir Mylan sadrži natrij  
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj zanemarive količine natrija.

### **3. Kako uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Važno je da tablete Lopinavir/Ritonavir Mylan progutate cijele, nemojte ih žvakati, lomiti ili drobiti. Za bolesnike koji ne mogu progutati tablete, treba provjeriti dostupnost prikladnijih formulacija.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni kako biste trebali uzimati Vaš lijek.

#### **Kada i koliko Lopinavir/Ritonavir Mylan treba uzimati?**

##### **Odrasli**

- Uobičajena doza za odrasle je 400 mg/100 mg dva puta dnevno tj. svakih 12 sati u kombinaciji s drugim anti- HIV lijekovima. Odrasli bolesnici koji prethodno nisu uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati tablete lopinavira/ritonavira jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg. Liječnik će Vam savjetovati broj tableta koje trebate uzimati. Odrasli bolesnici koji su prethodno uzimali druge antivirusne lijekove mogu uzimati tablete lopinavira/ritonavira jednom dnevno u dozi od 800 mg/200 mg ako je njihov liječnik tako odlučio.
- Lopinavir/ritonavir se ne smije uzimati jednom dnevno s efavirenzom, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom.
- Tablete lopinavira/ritonavira mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

##### **Djeca u dobi od 2 godine i starija**

- Liječnik će odlučiti o odgovarajućoj dozi (broju tableta) za dijete, na temelju djetetove težine i visine.
- Tablete lopinavira/ritonavira mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

Lopinavir/ritonavir je dostupan i u obliku 200 mg/50 mg filmom obloženih tableta. Drugi oblici ovog lijeka mogu biti prikladniji za djecu; pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

#### **Ako Vi ili Vaše dijete uzmete više lijeka Lopinavir/Ritonavir Mylan nego što ste trebali**

- Ako shvatite da ste uzeli više lopinavira/ritonavira nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika.
- Ako ne možete obavijestiti svog liječnika, javite se u bolnicu.

#### **Ako Vi ili Vaše dijete zaboravite uzeti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

##### *Ako uzimate lopinavir/ritonavir dvaput na dan*

- Ako unutar 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 6 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

### Ako uzimate lopinavir/ritonavir jedanput na dan

- Ako unutar 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, što prije uzmite propuštenu dozu, a potom nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu kako Vam je propisao Vaš liječnik.
- Ako primijetite da ste propustili uzeti jednu dozu, a prošlo je više od 12 sati od vremena kada ste trebali uzeti lijek, nemojte uzeti propuštenu dozu. Uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu.

### **Ako Vi ili Vaše dijete prestanete uzimati Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Ne prekidajte uzimanje i ne mijenjajte dnevnu dozu lopinavira/ritonavira bez prethodne konzultacije s liječnikom.
- Bez obzira koliko se bolje počnete osjećati, lopinavir/ritonavir morate uzimati svaki dan kako bi pomogao u kontroli Vaše HIV infekcije.
- Uzimanje lopinavira/ritonavira sukladno preporukama daje najveće šanse za odgađanjem razvoja otpornosti na lijek.
- Ukoliko zbog nuspojave ne možete nastaviti uzimati lopinavir/ritonavir, recite to svom liječniku odmah.
- Pazite da uvijek imate dovoljno lopinavira/ritonavira kako Vam ne bi ponestalo lijeka. Ukoliko putujete ili ostajete neko vrijeme u bolnici, uzmite dovoljnu količinu lopinavira/ritonavira koja će potrajati dok ne dobijete novu količinu lopinavira/ritonavira.
- Uzimajte ovaj lijek dok Vam liječnik ne kaže suprotno.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

### **4. Moguće nuspojave**

Kao i drugi lijekovi, lopinavir/ritonavir može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga. Katkada je teško razlikovati nuspojave koje uzrokuje lopinavir/ritonavir od onih koje mogu biti uzrokovane drugim lijekovima koje uzimate istovremeno s lopinavirom/ritonaviirom, odnosno od komplikacija same infekcije HIV-om.

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

**Sljedeće nuspojave zabilježene su kod bolesnika koji su uzimali ovaj lijek.** Odmah obavijestite liječnika o ovim ili bilo kojim drugim simptomima. Ukoliko simptomi potraju ili se pogoršaju, potražite medicinsku pomoć.

**Vrlo česte:** mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev;
- mučnina;
- infekcija gornjeg dišnog sustava.

**Česte:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- upala gušterače;
- povraćanje, povećanje trbuha, bol u donjem i gornjem području trbuha, vjetrovi, probavne tegobe, smanjen apetit, povrat sadržaja iz želuca u jednjak što može uzrokovati bol;
  - **Recite svom liječniku** ako se pojavi mučnina, povraćanje ili bol u truhu jer to mogu biti simptomi pankreatitisa (upale gušterače).
- oticanje ili upala trbuha, tankog i debelog crijeva;

- povećanje razine kolesterola u krvi, povećane razine triglicerida (oblik masnoće) u krvi, visoki krvni tlak;
- smanjena sposobnost tijela da regulira šećer uključujući šećernu bolest (diabetes mellitus), gubitak tjelesne težine;
- nizak broj crvenih krvnih stanica, nizak broj bijelih krvnih stanica koje sudjeluju u obrani organizma od infekcije;
- osip, ekcem, nakupljanje ljuskica masne kože;
- omaglica, tjeskoba, poteškoće sa spavanjem;
- osjećaj umora, manjak snage i energije, glavobolja uključujući migrenu;
- hemoroidi;
- hpala jetre uključujući povišenje jetrenih enzima;
- alergijske reakcije uključujući koprivnjaču i upale u ustima;
- infekcije donjih dišnih puteva;
- povećanje limfnih čvorova;
- impotencija, preobilno ili produženo menstrualno krvarenje ili izostanak menstruacije;
- poremećaj mišića kao što su slabosti i grčevi, bol u zglobovima, mišićima i leđima;
- oštećenje živaca perifernog živčanog sustava;
- noćno znojenje, svrbež, osip uključujući ispućenja na koži, kožne infekcije, upalu kože ili pora dlačica, nakupljanje tekućine u stanicama ili tkivima.

**Manje česte:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- neuobičajeni snovi;
- gubitak ili promjena osjeta okusa;
- gubitak kose;
- promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje se zovu atrioventrikularni blok;
- stvaranje plakova na stjenkama arterija koje mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara;
- upala krvnih žila i kapilara;
- upala žučnog kanala;
- nekontrolirano drhtanje tijela;
- zatvor;
- duboka venska upala povezana s krvnim ugruškom;
- suha usta;
- nemogućnost kontrole crijeva;
- upala početnog dijela tankog crijeva koje se nastavlja odmah na želudac, rana ili čir probavnog trakta, krvarenje iz probavnog trakta ili rektuma (završni dio debelog crijeva);
- crvene krvne stanice u urinu;
- žutilo kože ili bjeloočnica (žutica);
- masne nakupine u jetri, povećana jetra;
- oslabljena funkcija testisa;
- pojava simptoma povezanih s neaktivnom infekcijom u Vašem tijelu (imunološka rekonstitucija);
- povećan apetit;
- neuobičajeno visoka razina bilirubina (pigmenta koji nastaje raspadanjem crvenih krvnih stanica) u krvi
- smanjena seksualna želja;
- upala bubrega;
- odumiranje kosti uzrokovano njenom slabom prokrvljenošću;
- rane i čirevi u usnoj šupljini, upala želuca i crijeva;
- zatajenje bubrega;
- pucanje mišićnih vlakana što rezultira oslobađanjem sadržaja mišićnih vlakana (mioglobina) u krvotok;
- zvuk u jednom ili oba uha, kao što je zujanje, zvonjenje ili zviždanje;
- nevoljno drhtanje;
- nepravilno zatvaranje jednog od zalistaka (trikuspidalni zalistak u srcu);

- vrtoglavica (osjećaj vrtnje);
- poremećaj oka, poremećen vid;
- povećanje tjelesne težine.

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teški ili po život opasni osipi i mjehurići na koži (Stevens-Johnsonov sindrom i erythema multiforme).

**Nepoznato:** učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka

- bubrežni kamenci.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte uzimati ovaj lijek nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Za plastične spremnike, iskoristiti u roku od 120 dana nakon prvog otvaranja.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite.

Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Lopinavir/Ritonavir Mylan sadrži**

- Djelatne tvari su lopinavir i ritonavir.
- Drugi sastojci su sorbitanlaurat, koloidni bezvodni silicijev dioksid, kopovidon, natrijev stearilfumarate, hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol, hidroksipropilceluloza, talk, polisorbat 80.

### **Kako Lopinavir/Ritonavir Mylan izgleda i sadržaj pakiranja**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obložene tablete bijele su, filmom obložene, ovalne, bikonveksne tablete s ukošenim rubom i utisnutom oznakom “MLR4” na jednoj strani tablete i bez ikakve oznake na drugoj strani.

Dostupne su blister višestruka pakiranja sa 60 ili 60 x 1 (2 kutije s 30 ili 30 x 1) filmom obloženih tableta i u plastičnim bočicama (koje sadrže sredstvo za sušenje koji se **ne smije** jesti) sa 60 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.



## Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
Irska

## Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

**Magyarország**  
Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**  
Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

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

**Deutschland**  
Viatrix 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**  
Viatrix 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**  
Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u:**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:

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