

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta

100 mg lopinavirt tartalmaz filmtablettánként, 25 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatáserősítővel.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta

200 mg lopinavirt tartalmaz filmtablettánként, 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatáserősítővel.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta

Kb. 15,0 mm × 8,0 mm méretű, fehér, ovális, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „MLR4” mélynyomással, másik oldalán sima felülettel.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta

Kb. 18,8 mm × 10,0 mm méretű, fehér, ovális, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „MLR3” mélynyomással, másik oldalán sima felülettel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A lopinavir/ritonavir más antiretrovirális gyógyszerekkel együtt adva, humán immundeficiencia vírussal (HIV-1) fertőzött felnőttek, serdülők és 2 évesnél idősebb gyermekek kezelésére javallt.

A lopinavir/ritonavir-kezelést proteáz-inhibitorral már kezelt HIV-1 fertőzött betegek esetében az egyéni vírusrezisztencia teszt és az előzetesen használt gyógyszerek ismerete alapján kell választani (lásd: 4.4 pont és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A lopinavirt/ritonavirt csak HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosok írhatják fel.

A lopinavir/ritonavir filmtablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, szétörtni vagy összetörni.

Adagolás

Felnőttek és serdülők

A lopinavir/ritonavir tabletta standard ajánlott adagja 400/100 mg (két, 200/50 mg-os) tabletta naponta kétszer, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve. Felnőtt betegeknek, azokban az esetekben, amikor a beteg kezeléséhez a napi egyszeri adagolást tartják szükségesnek, a lopinavir/ritonavir tabletta adható naponta egyszer, 800/200 mg-os adagban (négy, 200/50 mg-os tabletta), étkezés közben vagy attól függetlenül. A napi egyszeri adagolást csak azokra a felnőtt betegekre szabad korlátozni, akiknél csak nagyon kevés proteáz-inhibitorral (PI) összefüggő mutáció (azaz a klinikai vizsgálati eredményekkel összhangban kevesebb mint 3 PI-mutáció – a populáció teljes jellemzését lásd az 5.1 pontban), figyelhető meg, és számításba kell venni egy alacsonyabb szintű virológiai szuppresszió fenntartásának kockázatát (lásd: 5.1 pont), valamint a hasmenés magasabb kockázatát (lásd: 4.8 pont), mint az ajánlott, standard, napi kétszeri adagolás esetén.

Gyermekek és serdülők (2 éves és idősebb életkor)

Legalább 40 kg testtömegű, illetve 1,4 m² feletti testfelületű* gyermekek és serdülők esetében a lopinavir/ritonavir tabletta felnőtt adagja (400/100 mg naponta kétszer) alkalmazható. 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű vagy 0,5–1,4 m² testfelületű, és a tabletták lenyelésére képes gyermekek esetében az adagolási irányelveket tartalmazó, alábbi táblázatokat kell figyelembe venni. A jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján gyermekeknek és serdülőknek a lopinavir/ritonavir nem adható napi egyszeri adagolásban (lásd: 5.1 pont).

A lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletta felírása előtt fel kell mérni, hogy a csecsemők, illetve a kisgyermekek képesek-e egészben lenyelni a tablettát. Ellenőrizni kell, hogy a tabletta lenyelésére nem képes csecsemők és kisgyermekek számára rendelkezésre állnak-e lopinavir/ritonavir kombinációt tartalmazó alkalmasabb gyógyszerformák.

Az alábbi táblázat a lopinavir/ritonavir 100/25 mg tablettára vonatkozó adagolási irányelveket tartalmazza a testtömeg és a testfelület alapján.

Gyermekgyógyászati adagolási irányelvek efavirenz vagy nevirapin együttdása nélkül*		
Testtömeg (kg)	Testfelület (m ²)	A 100 mg/25 mg tabletták ajánlott száma, naponta kétszer
15–25	≥ 0.5 to < 0.9	2 tabletta (200 mg/50 mg)
> 25–35	≥ 0.9 to < 1.4	3 tabletta (300 mg/75 mg)
> 35	≥ 1.4	4 tabletta (400 mg/100 mg)

*a testtömeg alapján történő adagolási javaslat korlátozott adatokon alapszik

Ha a beteg számára kényelmesebb, a lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletta monoterápiás, vagy a lopinavir/ritonavir 100/25 mg tablettával történő kombinált alkalmazása is mérlegelhető az ajánlott dózis elérésére.

* A testfelület a következő egyenlet alapján számítható ki:

$$\text{Testfelület (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{magasság (cm)} \times \text{testtömeg (kg)} / 3600)}$$

2 évesnél fiatalabb gyermekek

A lopinavir/ritonavir biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Egyidejűleg alkalmazott terápia: efavirenz vagy nevirapin

Az alábbi táblázat a lopinavir/ritonavir tablettára vonatkozó adagolási irányelveket tartalmazza a testfelület alapján olyan gyermekeknek, akik kombinált kezelésként efavirenzt vagy nevirapint kapnak.

Gyermekgyógyászati adagolási irányelvek efavirenzzel vagy nevirapinnal történő egyidejű kezelés esetén

Testfelület (m ²)	A lopinavir/ritonavir ajánlott adagolása (mg), naponta kétszer. A megfelelő adagolás a lopinavir/ritonavir tabletták két rendelkezésre álló hatáserősségével érhető el: 100/25 mg és 200/50 mg.*
≥ 0,5 – < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 – < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 – < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* A tablettát nem szabad szétrágni, eltörni vagy összetörni.

Májkárosodás

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a lopinavir expozíciójában körülbelül 30%-os emelkedést észleltek, amelynek azonban várhatóan nincs klinikai jelentősége (lásd: 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazással kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. A lopinavirt/ritonavirt ezen betegek kezelésére tilos alkalmazni (lásd: 4.3 pont).

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir renális clearance-e elhanyagolható, ezért a károsodott veseműködésű betegeknél nem várhatók emelkedett plazmakoncentrációk. Mivel a lopinavir és a ritonavir fehérjekötődése erős, nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritoneális dialysis jelentős mértékben eltávolítaná azokat.

Terhesség és post partum

- A lopinavir/ritonavir dózisát nem szükséges módosítani a terhesség során és a szülést követően.
- A lopinavir/ritonavir napi egyszeri adagolása terhes nők esetében a farmakokinetikai és klinikai adatok hiánya miatt nem ajánlott.

Az alkalmazás módja

A lopinavir/ritonavir tablettát szájon át adagolják, és egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, eltörni vagy összetörni. A lopinavir/ritonavir tabletták étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májelégtelenség.

A Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletták lopinavirt és ritonavirt tartalmaz, mindkét hatóanyag a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A lopinavir/ritonavir nem adható együtt olyan gyógyszerekkel, amelyeknek a clearance-e erősen CYP3A-függő, és amelyek esetében a megnövekedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatásokat okoznak. E gyógyszerek a következők:

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Gyógyszerek, melyek szintje egyidejű alkalmazáskor magasabb lesz		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonisták	Alfuzozin	Az alfuzozin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami súlyos hypotensiót eredményezhet. Az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd: 4.5 pont).
Antianginás szerek	Ranolazin	A ranolazin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antiarrhythmias szerek	Amiodaron, dronedaron	Az amiodaron és a dronedaron plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért a ritmuszavarok és egyéb súlyos mellékhatások kockázata megnő (lásd 4.5 pont).
Antibiotikum	Fuzidinsav	A fuzidinsav plazmakoncentrációja magasabb lesz. Bőrgyógyászati fertőzések esetén a fuzidinsav egyidejű adása ellenjavallt (lásd: 4.5 pont).
Daganatellenes szerek	Neratinib	A megemelkedett neratinib plazmakoncentrációja növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont)
	Venetoklax	Megnő a venetoklax plazmakoncentrációja. Fokozódik a tumorlízis szindróma kockázata az adagolás kezdetén és a dózistitrálás fázisában (lásd 4.5 pont).
Köszvényellenes szerek	Kolchicin	A kolchicin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél előfordulhatnak súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások (lásd 4.4 és 4.5 pont).
Antihisztaminok	Asztemizol, terfenadin	Az asztemizol és a terfenadin plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények fokozzák a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Antipszichotikumok / Neuroleptikumok	Lurazidon	A lurazidon plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami növelheti a súlyos és/vagy életveszélyes reakciók kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Pimozid	A pimozid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény fokozza a súlyos vérképzőszervi rendellenességek vagy egyéb, súlyos mellékhatások kockázatát (lásd 4.5 pont).
	Kvetiapin	Megnövekedett kvetiapin plazmakoncentráció, ami comához vezethet. A kvetiapin egyidejű adása ellenjavallt (lásd: 4.5 pont).

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Ergot alkaloidok	Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	Az ergotszármazékok plazmakoncentrációja magasabb lesz, ami akut ergot-intoxikációhoz, ezen belül vasospasmushoz és ischaemiahoz vezethet (lásd 4.5 pont).
Gasztrointesztinális motilitást fokozó anyagok	Ciszaprid	A ciszaprid plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ez a készítmény növeli a súlyos ritmuszavarok kockázatát (lásd 4.5 pont).
Hepatitis C-vírusra direkt ható antivirális szerek	Elbasvir/grazoprevir	Növekszik az glutamát-piruvát transzamináz- (GOT [ALAT]) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
	Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral vagy anélkül	A paritaprevir plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezáltal fokozódik glutamát-piruvát transzamináz- (GOT [ALAT]) szint emelkedésének kockázata (lásd 4.5 pont).
Lipidszint-módosító szerek HMG-CoA-reduktáz gátlók	Lovasztatin, szimvasztatin	A lovasztatin és a szimvasztatin plazmakoncentrációja magasabb lesz, ezért megnő a myopathia, beleértve a rhabdomyolysis kockázata (lásd: 4.5 pont).
Mikroszomális triglicerid transzfer fehérje (MTTP) inhibitor	Lomitapid	Megnő a lomitapid plazmakoncentrációja (lásd 4.5 pont).
Foszfodiészteráz (PDE5) gátlók	Avanafil	Megnövekedett avanafil plazmakoncentráció (lásd: 4.4 és 4.5 pont).
	Szildenafilfil	Ellenjavallt, ha csak pulmonális artériás hipertónia (PAH) kezelésére alkalmazzák. A sildenafilfil plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért nagyobb valószínűséggel alakulhat ki sildenafilfil alkalmazásával kapcsolatos nemkívánatos esemény (beleértve a hypotoniát és az ájulást). Lásd a 4.4 és 4.5 pontot a sildenafilfil egyidejű alkalmazásáról erectilis dysfunctióban szenvedő betegeknél.
	Vardenafil	A vardenafil plazmakoncentrációja magasabb lesz (lásd: 4.4 és 4.5 pont).
Szedatívumok, altatószerek	Orális midazolám, triazolám	Az orális midazolám és triazolám plazmakoncentrációja magasabb lesz. Ezért ezek a készítmények a nagyfokú szedáció és légzésdepresszió kockázatát fokozzák. A parenteralisan alkalmazott midazolám egyéb veszélyével kapcsolatban lásd a 4.5 pontot.
Lopinavir/ritonavir gyógyszerek szintje alacsonyabb lesz		

Gyógyszerosztályok	Gyógyszerek az osztályon belül	Magyarázat
Gyógynövények	Orbánfü	Az orbánfüvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmények a lopinavir- és a ritonavir-plazmakoncentráció csökkenésének és a klinikai hatásosságuk csökkenésének kockázata miatt (lásd: 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Egyéb betegségben is szenvedő betegek

Májkárosodás

A lopinavir/ritonavir hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták súlyos májbetegségben szenvedőkben. A lopinavir/ritonavir használata súlyos májelégtelenségben ellenjavallott (lásd: 4.3 pont). Krónikus hepatitis B- és C-vírus-fertőzésben szenvedő és kombinált retrovirális kezelésben részesülő betegeknél nagyobb a súlyos és potenciálisan halálos hepaticus mellékhatások előfordulásának kockázata. Egyidejűleg alkalmazott hepatitis B vagy C elleni antivirális kezelés esetén kérjük olvassa el e készítmények Alkalmazási előírásait.

Régebb óta fennálló májbetegségekben (beleértve a krónikus hepatitiszt is) szenvedő betegek kombinált antiretrovirális kezelése alatt nagyobb gyakorisággal fordulhatnak elő májfunkciós rendellenességek, ezért a szokásos gyakorlatnak megfelelően ezen esetekben a májfunkció ellenőrzése szükséges. Ha ezen betegek májfunkciójának rosszabbodását tapasztaljuk, a kezelés megszakítása vagy végleges felfüggesztése megfontolandó.

A más antiretrovirális szerekkel együtt adott lopinavir/ritonavir elkezdése után már 7 nappal a transzaminázszint bilirubinszint emelkedésével vagy anélkül járó emelkedéséről számoltak be a kizárólag HIV-1 vírussal fertőzötteknél, és a postexpozíciós profilaxis céljából kezelt személyeknél. Néhány esetben a májműködési zavar súlyos volt.

A lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése előtt megfelelő laboratóriumi vizsgálatokat kell végezni, és a kezelés ideje alatt szoros monitorozást kell folytatni.

Vesekárosodás

Mivel a lopinavir és a ritonavir vese clearance-e jelentéktelen, vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a plazmakoncentráció megemelkedése nem várható. A lopinavir és ritonavir erősen kötődik a proteinekhez, ezért nem valószínű, hogy jelentős mennyiségben eltávolítható hemo- vagy peritoneális dialízissel.

Hemofília

Proteáz-inhibitorokkal kezelt, A és B típusú hemofiliában szenvedő betegek esetében a vérzés fokozódásáról, többek között spontán bőrhaematomákról és haemarthrosisokról számoltak be. Egyes betegek esetében további VIII-as faktor adására került sor. A jelentett esetek több mint felében a proteáz-inhibitorokkal való kezelést tovább folytatták, vagy a kezelés megszakítása után újakezdték. A proteázgátló-kezelés és a fenti jelenségek között ok-okozati kapcsolatot állapítottak meg, noha a hatásmechanizmust nem sikerült tisztázni. A hemofiliás betegek figyelmét ezért fel kell hívni a fokozott vérzés lehetőségére.

Pancreatitis

A lopinavirt/ritonavirt szedő betegek körében pancreatitis előfordulásáról számoltak be, beleértve azokat is, akiknél hypertriglycerideamia alakult ki. Az esetek többségében a betegek kórelőzményében

előfordult pancreatitis és/vagy egyéb, pancreatitissel összefüggésbe hozható gyógyszeres kezelés. A jelentős trigliceridszint-emelkedés a pancreatitis kialakulásának kockázati tényezője. Előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél fennállhat a nagy trigliceridszint és a pancreatitis kialakulásának kockázata.

Pancreatitis-szel akkor kell számolni, ha a klinikai tünetek (émelygés, hányás, hasi fájdalom) vagy a laboratóriumi értékek eltérései (mint pl. megnövekedett szérumban lipáz- vagy amiláz-értékek) pancreatitis lehetőségére utalnak. Ilyen jelek vagy tünetek esetén a beteget ki kell vizsgálni és amennyiben a pancreatitis diagnózisa igazolódott, a lopinavir/ritonavir-terápiát fel kell függeszteni (lásd: 4.8 pont).

Immunrekonstitúciós gyulladási szindróma

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénnel szemben gyulladási reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia. Bármilyen gyulladási tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell.

Az immunrekonstitúciós szindróma keretében autoimmun betegségek (például Graves-kór és autoimmun hepatitisz) kialakulásáról is beszámoltak, mindazonáltal a betegség kialakulásáig eltelt idő a jelentések szerint eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget érzelnek.

A PR-szakasz megnyúlása

A lopinavir/ritonavir szedése során néhány egészséges felnőtt egyénél a PR-szakasz csekély, tünetmentes megnyúlását mutatták ki. Strukturális szívbetegségben és korábban fennálló ingerületvezetési-zavarban szenvedő, illetve a PR-szakaszt ismert módon megnyújtó gyógyszereket (mint pl. verapamil vagy atazanavir) szedő, lopinavir/ritonavir-kezelés alatt álló betegek körében ritkán II. és III. fokú atrioventricularis blokkot jelentettek. A lopinavir/ritonavir csak óvatosan alkalmazható ilyen betegeknél (lásd: 5.1 pont).

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Gyógyszerkölsönhatások

A Lopinavir/Ritonavir Mylan tablettá lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. Mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A lopinavir/ritonavir megemelheti azon gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyeket főként a CYP3A enzim metabolizál. Az együttesen alkalmazott gyógyszerek e

plazmakoncentráció emelkedései a terápiás- és a mellékhatások fokozódásához vagy megnyúlásához vezethetnek (lásd: 4.3 pont és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-inhibitorok, mint például a proteázgátlók, megnövelhetik a bedakvilin expozícióját, ami potenciálisan növelheti a bedakvilinnel összefüggő mellékhatások előfordulásának kockázatát. Ezért a bedakvilin és lopinavir/ritonavir együttes adását kerülni kell. Amennyiben azonban az együttes alkalmazás előnye felülmúlja a kezelés kockázatát, a bedakvilint és a lopinavir/ritonavirt körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.5 pont, valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).

A delamanid és egy erős CYP3A-inhibitor (pl. a lopinavir/ritonavir) együttes adása növelheti a delamanid metabolit expozícióját, amit összefüggésbe hoztak a QTc szakasz megnyúlásával. Következésképpen, amennyiben a delamanid és a lopinavir/ritonavir együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG-monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírását).

Életveszélyes és halálos gyógyszerkölsönhatásokat jelentettek kolchicinnel és erős CYP3A-inhibitorokkal (pl. ritonavir) kezelt betegeknél. A kolchicinnel történő együttadás ellenjavallt csökkent vese- vagy májfunkciójú betegeknél (lásd: 4.5 pont).

A lopinavir/ritonavir kombinációja:

- nem ajánlott tadalafillel, amit pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmaznak (lásd: 4.5 pont);
- nem ajánlott riociguattal (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott vorapaxárral (lásd 4.5 pont);
- nem ajánlott fuzidinsavval osteoarticularis fertőzésekben (lásd: 4.5 pont);
- nem ajánlott szalmeterollal (lásd: 4.5 pont);
- nem ajánlott rivaroxabánnal (lásd: 4.5 pont).

A lopinavir/ritonavir és az atorvasztatin kombinációja nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a biztonságosság gondos monitorozása mellett az atorvasztatin lehető legalacsonyabb dózisát kell alkalmazni. Óvatosság szükséges, ill. fontolóra kell venni a dózis csökkentését lopinavir/ritonavir és rozuvasztatin együttadásakor. Amennyiben HMG-CoA-reduktáz-inhibitorral történő kezelés javasolt, pravasztatin vagy fluvasztatin alkalmazása ajánlott (lásd: 4.5 pont).

PDE5-inhibitorok

Különleges elővigyázatosság szükséges, ha a lopinavirt/ritonavirt kapó betegeknek szildenafilfil vagy tadalafilt rendelnek az erectilis dysfunctio kezelésére. A lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása ezen gyógyszerekkel várhatóan jelentősen növeli azok koncentrációját, és olyan nemkívánatos eseményekkel jár, mint a hypotonia, az ájulás, a látászavarok és az elhúzódó erectio (lásd: 4.5 pont). Az avanafil, vagy a vardenafil és a lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd: 4.3 pont). A pulmonalis arteriás hypertonia kezelésére rendelt szildenafilfil lopinavir/ritonavir kombinációal történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd: 4.3 pont).

Különös óvatosság szükséges lopinavir/ritonavir és egyéb, a QT-intervallum megnyúlását tudottan előidéző gyógyszerek (mint pl. klórfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin) együttadása esetén. A lopinavir/ritonavir megnövelheti az együttesen alkalmazott gyógyszerek koncentrációját, ezzel fokozhatja azok cardialis mellékhatásait. A lopinavirral/ritonavirral folytatott preklinikai vizsgálatok során beszámoltak cardialis eseményekről, ezért a lopinavir/ritonavir potenciális cardialis hatásait jelenleg nem lehet kizárni (lásd: 4.8 pont és 5.3 pont).

A lopinavir/ritonavir rifampicinnal való együttadása nem ajánlott. Rifampicint nem szabad a lopinavirral/ritonavirral együttesen alkalmazni, mivel az nagymértékben csökkentheti a lopinavir koncentrációját, melynek következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. Megfelelő lopinavir/ritonavir expozíció érhető el, ha a lopinavirt/ritonavirt nagyobb dózisban alkalmazzák, de ez

a máj- és a gastrointestinalis toxicitás nagyobb kockázatával jár. Ezért ezt az egyidejű alkalmazást kerülni kell, hacsak szigorúan szükségesnek nem ítélik (lásd: 4.5 pont).

A lopinavir/ritonavir és a flutikazon, illetve egyéb, a CYP3A4-en metabolizálódó glükokortikoidok, mint pl. budenozid, és triamcinolon egyidejű alkalmazása nem ajánlott, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatásokból eredő kockázatokat, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese-működés szuppresszióját (lásd: 4.5 pont).

Egyéb

A lopinavir/ritonavir nem gyógyítja a HIV-fertőzést és az AIDS-et. Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

A készítményt szedő betegeknél kialakulhatnak fertőzések vagy a HIV-hez társuló más betegségek és az AIDS.

A Lopinavir/Ritonavir Mylan nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Lopinavir/Ritonavir Mylan tablettá lopinavirt és ritonavirt tartalmaz. *In vitro* mindkettő a P450 CYP3A izoenzim inhibitora. A lopinavir/ritonavir együttes alkalmazása elsődlegesen a CYP3A által metabolizálódó gyógyszerekkel megnövelheti ezen gyógyszerek plazmakoncentrációját, ami fokozhatja vagy megnyújthatja a terápiás- és a mellékhatásokat. Klinikailag alkalmazott koncentrációban a lopinavir/ritonavir nem gátolja a CYP2D6, a CYP2C9, a CYP2C19, a CYP2E1, a CYP2B6 vagy a CYP1A2 izoenzimet (lásd: 4.3 pont).

A lopinavir/ritonavir *in vivo* bizonyítottan indukálja saját metabolizmusát, és megnöveli néhány, a citokrom P450 enzimek (köztük a CYP2C9 és a CYP2C19) által és glukuronidációval metabolizálódó gyógyszer biotranszformációját. Ez alacsonyabb plazmakoncentrációkat és az együttesen alkalmazott gyógyszereknél a hatékonyság potenciális csökkenését eredményezheti.

Azok a gyógyszerek, amelyek konkrétan a várható jelentős kölcsönhatások és a potenciálisan súlyos mellékhatások fellépése miatt ellenjavalltak, a 4.3 pontban kerültek felsorolásra.

Az összes interakciós vizsgálatot, hacsak külön nem hívják fel a figyelmet ennek ellenkezőjére, a lopinavir/ritonavir lágy kapszulával végezték, melynél a lopinavir expozíciója 20%-kal alacsonyabb, mint a 200/50 mg tablettá esetén.

Az egyes antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel való ismert és teoretikus kölcsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel. A lista nem feltétlenül teljes és nem feltétlenül tartalmaz minden információt. El kell olvasni az adott gyógyszerek alkalmazási előírását.

Interakciós táblázat

A lopinavir/ritonavir és a vele együtt alkalmazott gyógyszerek közti gyógyszerkölsönhatásokat az alábbi táblázat sorolja fel (az emelkedést a „↑”, a csökkenést a „↓”, míg azt, hogy nincs változás, a „↔” jelzi).

Ha másképpen nem kerül jelzésre, akkor az alább részletezett vizsgálatokat a lopinavir/ritonavir javasolt adagolásával végezték (azaz 400/100 mg, naponta kétszer).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Antiretrovirális szerek		
<i>Nukleozid/Nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)</i>		
Sztavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: A lopinavir/ritonavir fokozott glükuronidációja következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	A csökkent abakavir- és zidovudin-koncentrációk klinikai jelentősége nem ismert.
Tenofovir-dizoproxil-fumarát (DF), 300 mg naponta egyszer (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges. A magasabb tenofovir-koncentrációk potenciálhatják a tenofovirral járó nemkívánatos eseményeket, köztük a vesebetegségeket.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)</i>		
Efavirenz, 600 mg naponta egyszer	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Efavirenzzel történő együttes alkalmazás esetén a Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletta adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. A Lopinavir/Ritonavir Mylant - efavirenzzel együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Efavirenz, 600 mg naponta egyszer (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg naponta kétszer)	Lopinavir: ↔ (az önmagában adott naponta kétszer 400/100 mg-hoz viszonyítva)	
Nevirapine, 200 mg naponta kétszer	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Nevirapinnel történő együttes alkalmazás esetén a Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletta adagját naponta kétszer 500/125 mg-ra kell emelni. A Lopinavir/Ritonavir Mylant - nevirapinnel együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tabletta 400/100 mg naponta kétszer)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Rilpivirin	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29%	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a rilpivirin együttes adása megnöveli a rilpivirin plazmakoncentrációját, de dózismódosítás nem szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
(Lopinavir/ritonavir kapszula 400/100 mg naponta kétszer)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (a CYP3A enzimek gátlása)	
<i>HIV CCR 5 antagonisták</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% A lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A-gátlás miatt	A maravirok dózist naponta kétszer 150 mg-ra kell csökkenteni naponta kétszer 400/100 mg Lopinavir/Ritonavir Mylan egyidejű adása esetén.
<i>Integráz inhibitorok</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<p><i>Egyéb HIV-proteáz-inhibitorokkal (PI-k) történő egyidejű alkalmazás</i> A jelenleg érvényben lévő terápiás ajánlásoknak megfelelően a proteáz inhibitorokkal végzett kettős terápia általában nem javasolt.</p>		
<p>Fozamprenavir/ritonavir (700/100 mg naponta kétszer) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer)</p> <p>vagy</p> <p>Fozamprenavir (1400 mg naponta kétszer) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg naponta kétszer)</p>	<p>Fozamprenavir: Az amprenavir koncentrációk jelentősen csökkennek.</p>	<p>Proteáz-inhibitorokat már kapott betegeknél a megemelt fozamprenavir (1400 mg naponta kétszer) és lopinavir/ritonavir (533/133 mg naponta kétszer) dózisok együttes alkalmazása a nemkívánatos gastrointestinalis események magasabb előfordulási gyakoriságát és a triglyceridek szintjének növekedését eredményezte, miközben a kombinációs rezsim nem növelte a virológiai hatásosságot, ha a fozamprenavir/ritonavir standard dózisaival hasonlították össze. Ezeknek a gyógyszereknek az egyidejű alkalmazása nem javasolt.</p> <p>A lopinavir/ritonavirt – amprenavirral együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.</p> <p>A Lopinavir/Ritonavir Mylan nem adható együtt naponta egyszer amprenavirral.</p>
<p>Indinavir, 600 mg naponta kétszer</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-szeres C_{max}: ↓ (az önmagában adott naponta háromszor 800 mg indinavirhoz viszonyítva) Lopinavir: ↔ (korábbi összehasonlításokhoz viszonyítva)</p>	<p>A hatásosság és a biztonságosság tekintetében ennek a kombinációnak a megfelelő dózisait nem állapították meg.</p>
<p>Szakinavir 1000 mg naponta kétszer</p>	<p>Szakinavir: ↔</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg naponta kétszer)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%</p>	<p>Ezeknek a gyógyszereknek az együttes alkalmazása nem javasolt.</p>
<p><i>Savcsökkentő szerek</i></p>		
<p>Omeprazol (40 mg naponta egyszer)</p>	<p>Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges.</p>

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Ranitidin (egyszeri 150 mg-os adag)	Ranitidin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Alfa₁-adrenoreceptor gátlók</i>		
Alfuzozin	Alfuzozin: a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt az alfuzozin koncentrációja várhatóan megnő.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és az alfuzozin együttes adása ellenjavallt (lásd: 4.3 pont), mivel megnő az alfuzozin adásával összefüggő toxicitás, beleértve a hypothensiot.
<i>Analgetikumok</i>		
Fentanil	Fentanil: a mellékhatások fokozott kockázata (légzésdepresszió, szedáció) a lopinavir/ritonavir CYP3A4 gátlása által okozott nagyobb plazma-koncentrációk miatt	A mellékhatások (különösen a légzésdepresszió, de a szedáció is) gondos monitorozása javasolt, ha a fentanil és a Lopinavir/Ritonavir Mylan egyidejű alkalmazására kerül sor.
<i>Antianginás szerek</i>		
Ranolazin	A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a ranolazin koncentrációja várhatóan megnő.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és ranolazin egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Antiarrhythmias szerek</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: a lopinavir/ritonavir CYP3A4-gátló hatása miatt a plazmakoncentrációk növekedhetnek.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és amiodaron egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont), mivel az arrhythmia és egyéb súlyos mellékhatások kockázata fokozódhat.
Digoxin	Digoxin: A lopinavir/ritonavir P-glikoprotein gátlása következtében a plazmakoncentrációk növekedhetnek. Ahogy a Pgp-indukció kialakul, az emelkedett digoxin-szint idővel csökkenhet.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és digoxin egyidejű alkalmazása esetén elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a digoxin-koncentrációk terápiás gyógyszer szint-monitorozása javasolt. Rendkívüli óvatosság szükséges, ha a Lopinavir/Ritonavir Mylant digoxint szedő betegeknek írják fel, mivel a ritonavir Pgp-re gyakorolt akut gátló hatása várhatóan jelentősen emeli a digoxin-szintet. A már lopinavirt/ritonavirt szedő betegeknél a digoxin elkezdése a digoxin-koncentrációknak a vártnál valószínűleg kisebb emelkedését eredményezi.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Bepiridil, szisztémás lidokain és kinidin	Bepiridil, szisztémás lidokain, kinidin A lopinavirral/ritonavirral történő egyidejű alkalmazáskor a koncentrációk nőhetnek.	Elővigyázatosság indokolt, és amennyiben rendelkezésre áll, a terápiás gyógyszer-koncentrációk monitorozása javasolt.
<i>Antibiotikumok</i>		
Klaritromicin	Klaritromicin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a klaritromicin-AUC közepes mértékű emelkedése várható.	A vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/min) mérlegelni kell a klaritromicin adagjának csökkentését (lásd: 4.4 pont). Óvatosnak kell lenni, ha a klaritromicint a Lopinavir/Ritonavir Mylannal együtt károsodott máj- vagy veseműködésű betegeknél adják.
<i>Daganatellenes szerek</i>		
Abemaciklib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció emelkedhet.	Az abemaciklib és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes alkalmazását kerülni kell. Ha az együttes alkalmazás elkerülhetetlen, az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az abemaciklib Alkalmazási előírásában. Az abemaciklibbel összefüggő mellékhatásokat monitorozni kell.
Apalutamid	Az apalutamid közepes-erős CYP3A4-induktor, ennek következtében csökkenhet a lopinavir/ritonavir expozíciója. A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt az apalutamid szérumkoncentrációja emelkedhet.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan csökkent expozíciója miatt megszűnhet a virológiai válasz. Ezenkívül az apalutamid és a Lopinavir/Ritonavir Mylan egyidejű alkalmazása a magasabb apalutamidszintek miatt súlyos mellékhatásokhoz – például görcsrohamokhoz – vezethet. A Lopinavir/Ritonavir Mylan apalutamiddal történő együttes alkalmazása nem javasolt.
Afatinib (naponta kétszer 200 mg ritonavir)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ A növekedés nagysága a ritonavir alkalmazásának időzítésétől függ. A lopinavir/ritonavir BCRP- (emlő carcinoma rezisztencia fehérje/ABCG2) és akut P-gp-gátló hatása miatt.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan afatinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd az afatinib alkalmazási előírásában. Az afatinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Ceritinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan ceritinibbel való együttes alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Az adagolás módosítására vonatkozó ajánlást lásd a ceritinib alkalmazási előírásában. A ceritinibbel kapcsolatos mellékhatásokat monitorozni kell.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin	A legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin is: a fokozottabb mellékhatások kockázata a lopinavir/ritonavir CYP3A4 gátlása által okozott nagyobb szérumszintek miatt	E daganatellenes szerek toleranciájára irányuló gondos monitorozása ajánlott.
Enkorafenib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumszintek emelkedhetnek.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan-nel történő egyidejű alkalmazáskor megnőhet az enkorafenib szérumszintje, ami növelheti a toxicitás kockázatát, beleértve a súlyos mellékhatások – például megnyúlt QT-intervallum – kockázatát is. Az enkorafenib és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes alkalmazását kerülni kell. Ha úgy ítélik meg, hogy a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Lopinavir/Ritonavir Mylan használata szükséges, a beteget gondosan monitorozni kell a biztonságosság tekintetében.
Ibrutinib	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumszintek növekedhetnek.	Az ibrutinib és a Lopinavir/Ritonavir Mylan egyidejű alkalmazása megemeli az ibrutinib szérumszintjét, ami fokozhatja a toxicitás, köztük a tumorlízis szindróma kockázatát is. Az ibrutinib és a Lopinavir/Ritonavir Mylan egyidejű alkalmazását kerülni kell. Ha a terápiás előny meghaladja a kockázatot, és a Lopinavir/Ritonavir Mylant feltétlenül alkalmazni kell, az ibrutinib dózisát 140 mg-ra kell csökkenteni, és a betegeknél szorosabban monitorozni kell a toxicitására utaló jeleket.
Neratinib	A ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumszintek emelkedhetnek.	A neratinib és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes alkalmazása ellenjavallt a lehetséges súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. májtoxicitás miatt (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölesönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Venetoklax	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	<p>A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt, amely a tumorlízis szindróma kockázatának növekedéséhez vezet az adagolás kezdetén és a dózisztitrálás fázisában (lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása).</p> <p>Azoknál a betegeknél, akik túl vannak a dózisztitrálás fázisán és állandó napi venetoklax adagot kapnak, a venetoklax dózisének legalább 75%-kal csökkenteni kell, ha erős CYP3A-gátlóval együtt alkalmazzák (az adagolási utasításokért lásd 4.3 pont és a venetoklax Alkalmazási előírása). A betegeknél szorosan monitorozni kell a venetoklax toxicitására utaló jeleket.</p>
<i>Antikoagulánsok</i>		
Warfarin	Warfarin: A lopinavirral/ritonavirral történő együttes alkalmazáskor a CYP2C9-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az INR (nemzetközi normalizált arány) ellenőrzése javasolt.
Rivaroxabán (naponta kétszer 600 mg ritonavir)	Rivaroxabán: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% A lopinavir/ritonavir által okozott CYP3A- és P-gp-gátlás miatt.	A rivaroxabán és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes adása megemelheti a rivaroxabán szintjét, ami fokozhatja a vérzés kockázatát. A rivaroxabán alkalmazása nem javasolt egyidejűleg Lopinavir/Ritonavir Mylan-kezelésben részesülő betegeknél (lásd: 4.4 pont).
Vorapaxár	A lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A vorapaxár és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a vorapaxár alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Antikonvulzív szerek</i>		
Fenitoin	<p>Fenitoin: A dinamikus egyensúlyi állapotú koncentrációk a lopinavir/ritonavir okozta CYP2C9- és CYP2C19-indukció következtében közepes mértékben csökkentek.</p> <p>Lopinavir: A fenitoin okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkennek.</p>	<p>A fenitoin Lopinavir/Ritonavir Mylannal történő együttes alkalmazása esetén óvatosan kell eljárni.</p> <p>A Lopinavir/Ritonavir Mylan kombinációval történő együttes alkalmazás esetén a fenitoinszintet monitorozni kell.</p> <p>Fenitoinnal történő együttes alkalmazás esetén a Lopinavir/Ritonavir Mylan adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték.</p> <p>A Lopinavir/Ritonavir Mylant fenitoinnal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni.</p>
Karbamazepin és fenobarbitál	<p>Karbamazepin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumkoncentrációk növekedhetnek.</p> <p>Lopinavir: A koncentrációk a karbamazepin és fenobarbitál okozta CYP3A-indukció következtében csökkenhetnek.</p>	<p>A Lopinavir/Ritonavir Mylan karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság szükséges.</p> <p>A karbamazepin- és a fenobarbitál-szinteket a Lopinavir/Ritonavir Mylannal történő együttes adás esetén monitorozni kell.</p> <p>Karbamazepinnel vagy fenobarbitállal történő együttes alkalmazás esetén a Lopinavir/Ritonavir Mylan adagjának emelésére lehet szükség. A dózismódosítást a klinikai gyakorlatban nem értékelték.</p> <p>A Lopinavir/Ritonavir Mylant - karbamazepinnel és fenobarbitállal együtt alkalmazva – nem szabad naponta egyszer adni</p>

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Lamotrigin és valproát	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>A lamotrigin glukuronidációjának indukciója miatt.</p> <p>Valproát: ↓</p>	<p>A betegeket szorosan ellenőrizni kell a csökkent valproinsav-hatás miatt, ha a Lopinavir/Ritonavir Mylant együttesen alkalmazzák valproinsavval vagy valproáttal.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Mylan-kezelést kezdő vagy abbahagyó betegek, akik egyidejűleg fenntartó dózisban lamotrigint szednek: szükséges lehet a lamotrigin dózisának emelése a Lopinavir/Ritonavir Mylan megkezdésekor, illetve csökkentése a Lopinavir/Ritonavir Mylan abbahagyásakor, ezért a lamotrigin plazmakoncentrációját monitorozni kell, különösen a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése vagy abbahagyása előtt és további két hétig annak eldöntésére, hogy szükséges-e a lamotrigin dózismódosítása. Lopinavir/Ritonavir Mylant szedő betegeknél, akiknél lamotrigint kezdenek: valószínűleg nem szükséges a lamotrigin ajánlott dózistitrálásának módosítása.</p>
<i>Antidepresszánsok és anxiolitikumok</i>		
<p>Trazodon, egyszeri adag</p> <p>(Ritonavir, 200 mg naponta kétszer)</p>	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-szeres</p> <p>A trazodon és a ritonavir egyidejű adását követően nemkívánatos eseményként hányingert, szédülést, hypotóniát és ájulást észleltek.</p>	<p>Nem ismert, hogy a Lopinavir/Ritonavir Mylan kombináció a trazodon-expozíció hasonló emelkedését okozza-e. A kombinációt óvatosan kell alkalmazni, és mérlegelni kell alacsonyabb trazodon dózis alkalmazását.</p>
<i>Gombaellenes szerek</i>		
Ketokonazol és itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a szérumban koncentrációk növekedhetnek.	A ketokonazol és itraconazol magas dózisa (> 200 mg/nap) nem ajánlottak.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Vorikonazol	Vorikonazol: A koncentrációk csökkenhetnek.	A vorikonazol és az alacsony dózisu ritonavir (100 mg naponta kétszer), ahogy azt a Lopinavir/Ritonavir Mylan is tartalmazza, együttes adását kerülni kell, kivéve, ha a haszon/kockázat arány értékelése az adott betegnél indokolja a vorikonazol alkalmazását.
<i>Köszvény elleni szerek</i>		
Kolhicin – egyszeri adag (Ritonavir 200 mg naponta kétszer)	Kolhicin: AUC: ↑ 3-szoros C _{max} : ↑ 1,8-szoros A ritonavir okozta P-gp- és/vagy CYP3A4-gátlás miatt.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a kolhicin együttes alkalmazása ellenjavallt csökkent vese- és/vagy májműködésű betegeknél a kolhicin adásával összefüggő súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások, pl. neuromuszkuláris toxicitás (beleértve a rhabdomyolysist) esetleges nagyobb valószínűsége miatt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Normál vese- vagy májfunkciójú betegeknél a kolhicin adagjának csökkentése vagy a kolhicin kezelés felfüggesztése javasolt a Lopinavir/Ritonavir Mylan-kezelés szükségessége esetén. Lásd a kolhicin alkalmazási előírását.
<i>Antihisztaminok</i>		
Asztemizol terfenadin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és az asztemizol és terfenadin együttes adása ellenjavallt, mivel ezek a készítmények fokozhatják a súlyos ritmuszavarok kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Fertőzés elleni szerek</i>		
Fuzidinsav	Fuzidinsav: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja megnőhet.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a fuzidinsav együttes adása ellenjavallt bőrgyógyászati indikációkban a fuzidinsav alkalmazásával összefüggő nemkívánatos események fokozott kockázata, különösen a rhabdomyolysis miatt (lásd: 4.3 pont). Ha osteoarticularis fertőzésekben alkalmazzák, ahol az egyidejű adás elkerülhetetlen, különösen javasolt az izom eredetű nemkívánatos eseményekre irányuló szoros klinikai monitorozás (lásd: 4.4 pont).
<i>Mycobacterium-ellenes szerek</i>		
Bedakvilin (egyszeri dózis) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg naponta kétszer, többszöri dózis)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22 % C _{max} : ↔ A bedakvilin plazma-expozíciójára gyakorolt erőteljes hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során. CYP3A4 gátlás valószínűleg a lopinavir/ritonavir alkalmazás következménye.	A bedakvilin okozta nemkívánatos események kockázata miatt a bedakvilin és a Lopinavir/Ritonavir Mylan kombinált adását kerülni kell. Amennyiben az együttes alkalmazás haszna felülmúlja a kockázatot, a bedakvilint és a Lopinavir/Ritonavir Mylant körültekintően kell együtt alkalmazni. Az elektrokardiogramm és a transzaminázszintek gyakoribb monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont valamint a bedakvilin Alkalmazási előírása).
Delamanid (100 mg naponta kétszer) (Lopinavir/ritonavir 400 /100 mg naponta kétszer)	Delamanid: AUC: ↑ 22 % DM-6705 (delamanid aktív metabolitja): AUC: ↑ 30 % A DM-6705 expozícióra gyakorolt erőteljesebb hatás figyelhető meg a lopinavir/ritonavir hosszan tartó együttes alkalmazása során.	A DM-6705 összefüggésbe hozható a QTc szakasz megnyúlásának kockázatával, így amennyiben a delamanid és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes adása szükséges, nagyon gyakori EKG monitorozás ajánlott a teljes delamanid kezelési időszak alatt (lásd 4.5 pont és a delamanid Alkalmazási előírása).

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölcsonhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifabutin, 150 mg naponta egyszer	Rifabutin (az anyavegyület és az aktív 25-O-dezacetil metabolit): AUC: ↑ 5,7-szeres C _{max} : ↑ 3,5-szeres	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a rifabutin egyidejű alkalmazása esetén a rifabutin javasolt dózisa hetente háromszor 150 mg, meghatározott napokon (pl. hétfőn, szerdán és pénteken). A rifabutin-koncentráció várható növekedése miatt indokolt a rifabutinnal kapcsolatos mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis szorosabb ellenőrzése. Javasolt a rifabutin dóziséját tovább csökkenteni hetente kétszer 150 mg-ra a hét meghatározott napjain azoknál a betegeknél, akik a heti háromszor 150 mg-os dózist nem tolerálják. Szem előtt kell tartani, hogy a heti kétszer 150 mg-os dózis nem feltétlenül biztosít optimális rifabutin koncentrációt, ami rifamicin-rezisztencia kockázatához és sikertelen kezeléshez vezethet. A Lopinavir/Ritonavir Mylan esetén dózis módosítására nincs szükség.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Rifampicin	Lopinavir: A rifampicin okozta CYP3A-indukció következtében a lopinavir-koncentrációk nagymértékű csökkenését lehet észlelni.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a rifampicin egyidejű alkalmazása nem javasolt, mivel a lopinavir-koncentrációk csökkenése következtében jelentősen csökkenhet a lopinavir terápiás hatása. A rifampicin CYP 3A4-induktor hatásának kompenzálása érdekében a lopinavir/ritonavir adagjának naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra (vagyis Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) történő módosítása megengedett. Ez a dózismódosítás azonban GOT/GPT- (ALT/AST) emelkedéssel és a gastrointestinalis zavarok fokozódásával járhat. Ezért ezt a kombinációt kerülni kell, kivéve, ha azt feltétlenül szükségesnek tartják. Ha ennek a kombinációnak az alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor a rifampicin mellett a Lopinavir/Ritonavir Mylan naponta kétszer 400 mg/400 mg-ra emelt adagját csak a biztonságosság és a terápiás gyógyszerszint szigorú ellenőrzése mellett lehet alkalmazni. A Lopinavir/Ritonavir Mylan adagját csak a rifampicin adásának megkezdését követően lehet megemelni (lásd: 4.4 pont).
<i>Antipszichotikumok</i>		
Lurazidon	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lurazidon koncentrációja.	Lurazidonnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pimozid	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a pimozid koncentrációja.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a pimozid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény fokozhatja súlyos vérképzőszervi rendellenességek vagy egyéb, súlyos mellékhatások kockázatát (lásd 4.3 pont).
Kvetiapin	A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a kvetiapin koncentrációja.	A lopinavir/ritonavir és a kvetiapin egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez fokozhatja a kvetiapinnal összefüggő toxicitást.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
<i>Benzodiazepinek</i>		
Midazolám	Per os midazolám: AUC: ↑ 13-szoros Parenterális midazolám: AUC: ↑ 4-szeres a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Lopinavir/Ritonavir Mylant tilos per os midazolámmal együtt alkalmazni (lásd: 4.3 pont), míg a Lopinavir/Ritonavir Mylan és a parenterális midazolám együttes alkalmazásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Lopinavir/Ritonavir Mylant parenterális midazolámmal adják egyidejűleg, akkor azt intenzív osztályon vagy hasonló körülmények között kell végezni, ami légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén lehetővé teszi a szoros klinikai megfigyelést és a megfelelő orvosi kezelést. Mérlegelni kell a midazolám dózisának módosítását, különösen akkor, ha több mint egy midazolám adagot adnak.
<i>Béta₂-receptor agonista (hosszú hatású)</i>		
Szalmeterol	Szalmeterol: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás miatt a koncentrációja várhatóan megnő.	A két szer kombinációja a szalmeterol adásával összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események fokozott kockázatával járhat, így pl. QT-megnyúlással, palpítáció érzéssel és sinus tachycardiával. Ezért a szalmeterol együttes adása Lopinavir/Ritonavir Mylannal nem javasolt (lásd: 4.4 pont).
<i>Kalciumcsatorna-blokkolók</i>		
Felodipin, nifedipin és nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Lopinavir/Ritonavir Mylannal történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Dexametazon	Lopinavir: A dexametazon okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Ezeknek a gyógyszereknek a Lopinavir/Ritonavir Mylannal történő egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatások és a mellékhatások klinikai ellenőrzése javasolt.

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Inhalációs, injektálható vagy intranazális flutikazon-propionát, budeszolid, triamcinolon	Flutikazon propionát: 50 µg intranazálisan naponta négyszer: Plazmakoncentrációk ↑ Kortizolszint ↓ 86%	Erőteljesebb hatások várhatók, ha a flutikazon-propionátot inhalálják. Szisztémás kortikoszteroid hatásokról, köztük Cushing-szindrómáról és mellékvese szuppresszióról számoltak be a ritonavirt és inhalált vagy intranasálisan alkalmazott flutikazon-propionátot kapó betegeknél. Ez a P450 3A útvonalon keresztül metabolizálódó egyéb kortikoszteroidoknál, például a budeszolidnál és triamcinolonnál is felléphet. Ennek következtében a Lopinavir/Ritonavir Mylan és ezen glükokortikoidok egyidejű alkalmazása nem javasolt, kivéve, ha a kezelés potenciális előnyei meghaladják a szisztémás kortikoszteroid hatások kockázatát (lásd: 4.4 pont). A lokális és a szisztémás hatások ellenőrzése mellett mérlegelni kell a glükokortikoidok dózisének csökkentését vagy egy olyan glükokortikoidra történő váltást, ami nem szubsztrátja a CYP3A4-nek (pl. beklometazon). Ezen kívül a glükokortikoidok megvonása esetén a progresszív dóziscsökkentést esetleg hosszabb időn keresztül kell végezni.
<i>Foszfodiészteráz (PDE5) inhibitorok</i>		
Avanafil (600 mg ritonavir naponta kétszer)	Avanafil: AUC: ↑ 13-szoros A CYP3A lopinavir/ritonavir okozta gátlása miatt	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és az avanafil együttes adása ellenjavallt (lásd: 4.3 pont).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás következtében.	<u>A pulmonális artériás hipertónia kezelésében:</u> A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a szildenafil együttes adása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szildenafilfil	Szildenafilfil: AUC: ↑ 11-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	tadalafil egyidejű alkalmazása nem javasolt. Erectilis dysfunctióban: Ha a Lopinavir/Ritonavir Mylant kapó betegeknek sildenafilfil vagy tadalafil rendelnek, akkor különös elővigyázatosság szükséges, valamint a nemkívánatos események, köztük a hypotonia, az ájulás, a látászavar és a tartós erectio fokozott monitorozása (lásd: 4.4 pont). Ha a Lopinavir/Ritonavir Mylannal egyidejűleg alkalmazzák, akkor a sildenafilfil dózisa 48 óra alatt semmilyen körülmények között nem haladhatja meg a 25 mg-ot, és a tadalafil adagja 72 óra alatt nem haladhatja meg a 10 mg-ot.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A vardenafil és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd: 4.3 pont).
<i>Ergot alkaloidok</i>		
Dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és az ergot alkaloidok egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel akut ergot-toxicitáshoz vezethet, beleértve a vasospasmust és az ischaemiát is (lásd 4.3 pont).
<i>Gasztrointesztinális motilitást fokozó anyagok</i>		
Ciszaprid	A szérumkoncentráció növekedhet a lopinavir/ritonavir CYP3A-gátló hatása miatt.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a ciszaprid egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mivel ez a készítmény növelheti a súlyos ritmuszavar kialakulásának kockázatát (lásd 4.3 pont).
<i>HCV-re direkt ható antivirális szerek</i>		

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Elbasvir/grazoprevir (50/200 naponta egyszer)	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-szoros C_{max}: ↑ 1,87-szoros C₂₄: ↑ 3,58-szoros</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-szoros C_{max}: ↑ 6,31-szoros C₂₄: ↑ 20,70-szoros</p> <p>(több mechanizmus kombinációja, beleértve a CYP3A-gátlást).</p>	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és az elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glecaprevir/pibrentasvir	A szérumkoncentráció emelkedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B-gátló hatása miatt.	A glecaprevir/pibrentasvir és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes alkalmazása nem ajánlott a megnövekedett glecaprevir expozícióval összefüggő GPT-(ALT) szint emelkedés nagyobb kockázata miatt.
<p>Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir + daszabuvir</p> <p>(25/150/100 mg naponta egyszer + 400 mg naponta kétszer)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer</p>	<p>Ombitaszvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-szoros C_{max}: ↑ 2,04-szoros C_{trough}: ↑ 2,36-szoros</p> <p>(CYP3A/efflux transzporterek gátlása)</p> <p>Daszabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Egyidejű alkalmazása ellenjavallt.</p> <p>Napi 800/200 mg Lopinavir/Ritonavir Mylan kombinációt együtt adtak ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir kombinációval, daszabuvirral vagy anélkül. Az antivirális szerekre és a lopinavirre gyakorolt hatás hasonló volt a lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer adásakor megfigyelthez (lásd 4.3 pont).</p>
<p>Ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg naponta egyszer)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer</p>	<p>Ombitaszvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-szoros C_{max}: ↑ 4,76-szoros C_{trough}: ↑ 12,33-szoros</p> <p>(CYP3A/efflux transzporterek gátlása)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Szofoszbuvir/ velpataszvir/ voxilaprevir	A szofoszbuvir, velpataszvir és voxilaprevir szérumkoncentrációja megnövekedhet a lopinavir/ritonavir P-glikoprotein-, BCRP- és OATP1B1/3-gátló hatása miatt. Azonban egyedül a voxilaprevir expozíció növekedése tekinthető klinikailag relevánsnak.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a szofoszbuvir/velpataszvir/voxilaprevir egyidejű alkalmazása nem ajánlott.
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítmények okozta CYP3A-indukció következtében a koncentrációk csökkenhetnek.	Az orbáncfűvet tartalmazó gyógynövénykészítményeket tilos lopinavirral és ritonavirral kombinálni. Ha a beteg már orbáncfűvet szed, akkor az orbáncfű alkalmazását abba kell hagyni, és amennyiben lehetséges, a vírusszintet ellenőrizni kell. A lopinavir és a ritonavir szintje az orbáncfű abbahagyásakor növekedhet. A Lopinavir/Ritonavir Mylan dózisának módosítására lehet szükséges. Az induktor hatás az orbáncfű-kezelés abbahagyását követően legalább két hétig fennmaradhat (lásd: 4.3 pont). Ezért a lopinavir/ritonavir alkalmazását az orbáncfű elhagyását követően 2 héttel lehet biztonságosan elkezdni.
<i>Immunszuppresszánsok</i>		
Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin) és takrolimusz	Ciklosporin, szirolimusz (rapamicin), takrolimusz: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a koncentrációk növekedhetnek.	Ezen gyógyszerek plazmaszintjének stabilizálódásáig a terápiás koncentrációk gyakoribb ellenőrzése szükséges.
<i>Lipidszint-csökkentők</i>		
Lovasztatin és szimvasztatin	Lovasztatin és szimvasztatin: A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében a plazmakoncentrációk jelentősen növekednek.	Mivel a HMG-CoA reduktáz inhibitorok koncentrációjának növekedése myopathiát, köztük rhabdomyolysist is okozhat, ezért ezeknek a szereknek a Lopinavir/Ritonavir Mylan történő kombinálása ellenjavallt (lásd: 4.3 pont).
<i>Lipidszint-módosító szerek</i>		

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszer szintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszer kölcsönhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Lomitapid	A CYP3A4 inhibitorok növelik a lomitapid expozícióját, az erős inhibitorok körülbelül 27-szeresére növelik az expozíciót. A CYP3A lopinavir/ritonavir általi gátlása miatt várhatóan nő a lomitapid koncentrációja.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan lomitapiddal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd a lomitapid alkalmazási előírását) (lásd 4.3 pont).
Atorvasztatin	Atorvasztatin: AUC: ↑ 5,9-szeres C _{max} : ↑ 4,7-szeres A lopinavir/ritonavir okozta CYP3A-gátlás következtében.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan atorvasztattal történő kombinálása nem javasolt. Ha az atorvasztatin alkalmazását feltétlenül szükségesnek tartják, akkor a lehető legalacsonyabb atorvasztatin dózist kell alkalmazni, és a biztonságosságot gondosan monitorozni kell (lásd: 4.4 pont).
Rozuvasztatin, 20 mg naponta egyszer	Rozuvasztatin: AUC: ↑ 2-szeres C _{max} : ↑ 5-szeres Mivel a rozuvasztatint a CYP3A4 gyengén metabolizálja, ezért a plazmakoncentrációi emelkedését észlelték. Ennek az interakciónak a mechanizmusa eredhet a transzportfehérjék gátlásából.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a rozuvasztatin egyidejű alkalmazásakor óvatosan kell eljárni, és csökkentett dózisok adását kell mérlegelni (lásd: 4.4 pont).
Fluvasztatin vagy pravasztatin	Fluvasztatin, pravasztatin: Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható. A pravasztatin nem metabolizálódik a CYP450-en. A fluvasztatin részben metabolizálódik a CYP2C9-en.	Ha egy HMG-CoA redukáz inhibitorral végzett kezelés javallott, akkor fluvasztatin vagy pravasztatin alkalmazása javasolt.
<i>Opioidok</i>		
Buprenorfin, 16 mg naponta egyszer	Buprenorfin: ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Metadon	Metadon: ↓	A metadon plazmakoncentrációk monitorozása javasolt.
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinil-ösztadiol	Etinil-ösztadiol: ↓	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és az etinil-ösztadiol tartalmú fogamzásgátlók egyidejű alkalmazása esetén (a fogamzásgátló formulájától függetlenül, pl. orális vagy tapasz), kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni.
<i>Dohányzásról való leszokást segítő szerek</i>		

Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer, terápiás területenként	A gyógyszerszintre gyakorolt hatások Az AUC-ben, C _{max} -ban és a C _{min} -ben bekövetkező átlagos geometriai változás (%) A gyógyszerkölcsonhatás mechanizmusa	A Lopinavir/Ritonavir Mylannal való egyidejű alkalmazásra vonatkozó klinikai javaslat
Bupropion	Bupropion és aktív metabolitja, a hidroxibupropion: AUC és C _{max} ↓ ~50% Ez a hatás a bupropion metabolizmus indukciójának lehet a következménye.	Amennyiben a lopinavir/ritonavir Mylan bupropionnal történő egyidejű alkalmazását elkerülhetetlennek ítélik, akkor azt a megfigyelt indukció ellenére a javasolt adag túllépése nélkül, a bupropion hatásosságának szoros klinikai ellenőrzése mellett kell végezni.
<i>Pajzsmirigyhormon-pótló terápia</i>		
Levotiroxin	A forgalomba hozatalt követően jelentettek eseteket a ritonavirt tartalmazó gyógyszerek és a levotiroxin között fellépő lehetséges interakcióról.	A levotiroxinnal kezelt betegeknel a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szintjét a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése és/vagy befejezése után legalább az első hónapban monitorozni kell.
<i>Vasodilatatiót okozó szerek</i>		
Boszentán	Lopinavir - ritonavir: A lopinavir/ritonavir plazmakoncentrációja lecsökkenhet a boszentán okozta CYP3A4-indukció miatt. Boszentán: AUC: ↑ 5-szörös C _{max} : ↑ 6-szoros Kezdetben, boszentán C _{min} : ↑ kb. 48-szorosával a lopinavir/ritonavir okozta CYP3A4-gátlás miatt.	A Lopinavir/Ritonavir Mylan és a boszentán együttes adásakor óvatosan kell eljárni. Ha a Lopinavir/Ritonavir Mylant és a boszentánt egyidejűleg alkalmazzák, a HIV kezelés hatásosságát monitorozni kell, és a betegeket szorosan obszerválni kell a boszentán toxicitása irányában, különösen az egyidejű alkalmazás első hetében.
Riociguat	A lopinavir/ritonavir CYP3A- és P-gp-gátló hatása miatt a szérumkoncentráció növekedhet.	A riociguat és a Lopinavir/Ritonavir Mylan együttes adása nem javasolt (lásd 4.4 pont és a riociguat alkalmazási előírása).
<i>Egyéb gyógyszerek</i>		
Az ismert metabolikus profilok alapján klinikailag jelentős interakciók nem várhatók a lopinavir/ritonavir és a dapszon, a trimetoprim/szulfametoxazol, azitromicin vagy flukonazol között.		

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Általános szabály, hogy amikor terhes nők HIV-fertőzésének antiretrovirális szerekkel történő kezeléséről és következképpen a HIV-fertőzés újszülöttre történő vertikális átvitele kockázatának csökkentéséről döntünk, a magzat biztonságának jellemzésére az állatkísérletes adatokat és a terhes nőknél szerzett klinikai tapasztalatot kell figyelembe venni.

A lopinavir/ritonavir kombinációt több mint 3000 várandós nőnél értékelték, közülük több mint ezret az első trimeszter során.

Az 1989 januárban alapított Antiretrovirális Terhességi Regiszter által végzett poszt-marketing felmérésben az első trimeszterben lopinavirral/ritonavirral kezelt több mint 1000 nőnél nem jelentették a születési rendellenességek kockázatának emelkedését. A születési rendellenességek előfordulási gyakorisága bármely trimeszterben történt lopinavir-kezelés után összehasonlítható az általános népességnél tapasztalt gyakorisággal. Nem észleltek közös etiológiára utaló születési rendellenességeket. Állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd: 5.3 pont). Az említett korlátozott adatok alapján a rendellenességek kockázata emberben nem valószínű. A lopinavir használható terhességben, amennyiben az klinikailag szükséges.

Szoptatás

Patkányokon végzett vizsgálatokban a lopinavir kiválasztódott a tejbe. Nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Általános szabályként ajánlott, hogy HIV-fertőzött nők ne szoptassák újszülöttjüket semmilyen körülmények között, hogy a HIV átvitelét elkerüljék.

Termékenység

Állatkísérletek nem mutattak hatást a termékenységre. Humán adatok nem állnak rendelkezésre a lopinavir/ritonavir termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy émelygést jelentettek a lopinavirral/ritonavirral való kezelés során (lásd: 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A lopinavir/ritonavir biztonságosságát több mint 2600 beteg esetében vizsgálták II–IV. fázisú klinikai vizsgálatokban, amelyekben több mint 700-an kaptak naponta egyszer 800/200 mg dózist (6 kapszulát vagy 4 tablettát). A nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NRIT-k) mellett néhány vizsgálatban a lopinavir/ritonavir efivarennzel vagy nevirapinnel együttesen került alkalmazásra.

A lopinavir/ritonavir kombinációval összefüggő leggyakoribb mellékhatások közé a klinikai vizsgálatok során a hasmenés, az émelygés, a hányás, a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia tartozott. A hasmenés kockázata nagyobb lehet a lopinavir/ritonavir napi egyszeri adagolásakor. Hasmenés, émelygés és hányás a kezelés kezdetén, míg a hypertriglycerinaemia és a hypercholesterinaemia később fordulhat elő. A kezelés során bekövetkező mellékhatások a II–IV. fázisú vizsgálatokban részt vevők 7%-a esetében vezettek a vizsgálat idő előtti megszakításához.

Fontos megjegyezni, hogy lopinavirt/ritonavirt szedő betegek esetében pancreatitis előfordulásáról számoltak be, beleértve azokat, akiknél hypertriglyceridaemia fejlődött ki. A lopinavir/ritonavir-terápia során a PR intervallum ritkán bekövetkező megnyúlásáról számoltak be (lásd: 4.4 pont: pancreatitis és lipidszint-emelkedés).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Klinikai vizsgálatokban és posztmarketing tapasztalatok során megfigyelt mellékhatások felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél:

Az alábbi eseményeket azonosították mellékhatásként. A gyakorisági kategóriák minden jelentett, közepesen súlyos, illetve súlyos eseményt magukban foglalnak, tekintet nélkül az egyéni ok-okozati

értékelésre. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) és ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$).

Nemkívánatos hatások felnőtt betegek körében végzett klinikai vizsgálatok és posztmarketing megfigyelések adatai alapján

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés
	Gyakori	Alsó légúti fertőzés, bőrfertőzések, köztük cellulitis, folliculitis és furunkulus
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Anaemia, leucopenia, neutropenia, lymphadenopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység, közte urticaria és angioedema
	Nem gyakori	Immunrekonstitúciós gyulladásos szindróma
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hypogonadismus
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Vércukor-rendellenességek, köztük diabetes mellitus, hypertriglycerinaemia, hypercholesterolemia, testtömeg-csökkenés, étvágycsökkenés
	Nem gyakori	Testtömeg-gyarapodás, étvágyfokozódás
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
	Nem gyakori	Szokatlan álmok, csökkent libido
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás (közte migrén), neuropathia (közte perifériás neuropathia), szédülés, insomnia
	Nem gyakori	Cerebrovascularis törtézés, görcsök, dysgeusia, ageusia, tremor
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Látáskárosodás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Atherosclerosis, pl. myocardialis infarctus, atrioventricularis block, tricuspidalis billentyű-elégtelenség
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia
	Nem gyakori	Mélyvénás thrombosis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés, émelygés
	Gyakori	Pancreatitis ¹ , hányás, gastrooesophagealis reflux betegség, gastroenteritis és colitis, hasi fájdalom (felhasi és alhasi), hasi feszülés, dyspepsia, aranyeres csomók, haspuffadás
	Nem gyakori	Gastrointestinalis vérzés, közte gastrointestinalis fekély, duodenitis, gastritis és rectalis vérzés, stomatitis és szájüregi fekélyek, széklet-inkontinencia, székrekedés, szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Hepatitis, közte GPT- GOT (AST, ALT) és GGT-emelkedések
	Nem gyakori	Sárgaság, hepatikus steatosis, májmegnagyobbodás, cholangitis, hyperbilirubinaemia

Szervrendszer szerinti csoportosítás	Gyakoriság	Mellékhatás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, közte maculopapulás bőrkiütés, dermatitis/bőrkiütés, közte ekcéma és seborrhoeás dermatitis, éjszakai izzadások, pruritus
	Nem gyakori	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	Ritka	Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Myalgia, csont-izomrendszeri fájdalom, közte artralgia és hátfájás, izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök
	Nem gyakori	Rhabdomyolysis, osteonecrosis
Vese- és húgyúti rendellenességek és tünetek	Nem gyakori	Csökkent kreatinin-clearance, nephritis, haematuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Gyakori	Erectilis dysfunctio, menstruációs zavarok - amenorrhoea, menorrhagia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Fáradtság, közte asthenia

¹ Lásd a 4.4 pontban a pancreatitist és a lipideket

Válogatott mellékhatások leírása

Ritonavirt és inhalációsan, illetve intranasalisan adagolt flutikazon-propionátot kapó betegeknél Cushing-szindrómát jelentettek; ez más, a P450 3A úton metabolizált kortikoszteroidokkal, pl. budesoniddal is előfordulhat (lásd: 4.4 és 4.5 pont).

Kreatinin-foszfokináz (CPK)-szint-emelkedést, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek proteázgátlókkal, különösen nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal történő együttes adagoláskor.

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Súlyos immunhiányos HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásozó reakció léphet fel. Autoimmun betegségeket (például Graves-kórt és autoimmun hepatitisz) is jelentettek, ugyanakkor a betegség kialakulásáig eltelt idő eltérő lehet, és a kezelés kezdete után akár több hónappal is felléphet (lásd: 4.4 pont).

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan elismert kockázati tényezőkkel rendelkező betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszú távú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd: 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A 2 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél a biztonságossági profil jellege a felnőtteknél látotthoz hasonló (lásd a táblázatot a b. pontban).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Ezidáig humán tapasztalat a lopinavir/ritonavir akut túladagolásáról korlátozottan áll rendelkezésre.

Kutyáknál megfigyelt klinikai mellékhatások a következők: nyáladás, hányás és hasmenés/rendellenes széklet. az egerek, patkányok és kutyák esetében megfigyelt toxicitási tünetek a következők: csökkent aktivitás, ataxia, súlyos lesoványodás, dehidratáció és remegés.

Lopinavirral/ritonavirral történő túladagolás esetén nem áll rendelkezésre specifikus antidotum. Ha lopinavir/ritonavir kombinációval történő túladagolás történik, standard szupportív kezelést kell alkalmazni, amely magába foglalja az életfunkciók monitorozását és a beteg klinikai állapotának folyamatos ellenőrzését. Szükség esetén a fel nem szívódott hatóanyag eltávolítását hánytatással vagy gyomormosással kell elérni. Aktív szén is alkalmazható a fel nem szívódott hatóanyag eltávolításának elősegítésére. Mivel a lopinavir/ritonavir erősen kötődik a fehérjékhez, nem valószínű, hogy a dialízis előnyös lenne a hatóanyag jelentős mennyiségeinek eltávolítására.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, antivirális szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR10

Hatásmechanizmus

A lopinavir/ritonavir vírusellenes hatásáért a lopinavir felelős. A lopinavir a HIV-1 és a HIV-2 proteáz inhibitora. A HIV proteáz gátlása megakadályozza a *gag-pol* polipeptin hasadását, ennek következtében éretlen, nem fertőző vírus jön létre.

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A QTcF-intervallumot randomizált, placebo- és aktív kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), keresztezett elrendezésű vizsgálatban értékelték 39 egészséges felnőtténél, 10 méréssel 12 óra alatt, a 3. napon. A QTcF-intervallum maximális átlagos (95% felső konfidenciahatár) különbségei a placebohoz viszonyítva napi kétszeri 400/100 mg lopinavir/ritonavir esetében 3,6 (6,3), míg a szupraterápiás napi kétszeri 800/200 mg lopinavir/ritonavir esetében 13,1 (15,8) volt. A QRS-intervallum nagy dózisu lopinavir/ritonavir (napi kétszeri 800/200 mg) által indukált, 6 ms-ról 9,5 ms-ra történő meghosszabbodása hozzájárul a QT-megnyúláshoz. A két rezsim a 3. napon olyan expozíciós értékeket eredményezett, amelyek körülbelül 1,5-szer, illetve 3-szor voltak nagyobbak, mint azok, amiket az ajánlott napi egyszeri vagy kétszeri lopinavir/ritonavir dózisok esetében figyeltek meg dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban. Egyetlen vizsgálati alanynál sem tapasztaltak a kiindulási értékhez viszonyítva ≥ 60 ms értéket meghaladó QTcF-megnyúlást, illetve olyan QTcF-intervallumot, amely meghaladta volna a potenciálisan klinikailag releváns 500 ms küszöbértéket.

Ugyanebben a vizsgálatban a PR-távolság csekély megnyúlását is észlelték a lopinavir/ritonavir-kezelésben részesülő vizsgált egyéneknél a 3. napon. A PR-távolság kiindulási értékhez viszonyított átlagos változásai a dózis bevitelét követő 12 órás intervallumban 11,6 ms és 24,4 ms között voltak. A PR-megnyúlás maximális értéke 286 msec volt, és nem figyeltek meg II., illetve III. fokú AV-blokkot (lásd: 4.4 pont).

In vitro vírusellenes hatás

A lopinavir laboratóriumi és klinikai HIV törzsekkel szemben mutatott *in vitro* antivirális aktivitását akutan fertőzött lymphoblastos sejtvonalakon, illetve perifériás vér lymphocytákon értékelték. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke öt különböző HIV-1 laboratóriumi törzssel szemben 19 nM volt. Humán szérumban, ill. 50% humán szérumban jelenlétében a lopinavir IC₅₀ átlagértéke HIV-1_{IIIB}-el szemben az MT4-es sejtekben 17 nM, illetve 102 nM volt. Humán szérumban a lopinavir IC₅₀ átlagértéke 6,5 nM volt számos klinikai HIV-1 izolátumon.

Rezisztencia

Rezisztencia in vitro szelekciója

A lopinavirral szemben csökkent érzékenységet mutató HIV-1 izolátumok szelektálódtak ki *in vitro*. A HIV-1 vírusokat *in vitro* tovább oltották csak lopinavirral, és lopinavir + ritonavir olyan arányú koncentrációjával, ami megegyezik a lopinavir/ritonavir-terápia során megfigyelt plazmakoncentrációs aránnyal. Ezen vizsgálatok során kiszelektálódtak vírusok geno- és fenotípusos vizsgálataira utalnak, hogy ezen koncentrációs arányok mellett a ritonavir jelenléte nem befolyásolja mérhető módon a lopinavir-rezisztens vírusok szelektálódását. Összességében a lopinavir és más proteáz inhibitorok közötti keresztrezisztencia *in vitro* fenotípusos jellemzése azt mutatja, hogy a lopinavirral szembeni csökkent érzékenység szoros összefüggésben volt a ritonavirral és indinavirral szembeni csökkent érzékenységgel, de nem állt szoros összefüggésben az amprenavirral, szakvinavirral és nelfinavirral szembeni érzékenység csökkenésével.

A rezisztencia elemzése ARV-naív betegekben

Klinikai vizsgálatokban, amelyekben korlátozott számú izolátumot elemeztek, nem figyelték meg a lopinavirral szembeni rezisztencia szelekcióját jelentős kiindulási proteázgátló-rezisztencia nélküli ARV-naív betegekben. A klinikai vizsgálatok részletes leírását lásd lentebb.

A rezisztencia elemzése proteázgátlókkal korábban már kezelt betegekben

A lopinavirra rezisztens vírusok szelektálódását olyan betegekben vizsgálták, akiknél kudarcot vallott a korábbi proteázgátló-kezelés. Két II. fázisú és egy III. fázisú vizsgálat 19, proteázgátlóval már kezelt résztvevőjének terápiája során longitudinális izolátumokat elemeztek. E betegekben vagy nem volt teljes mértékű a virológiai szuppresszió, vagy virális rebound következett be a lopinavirra/ritonavirra adott kezdeti terápiás választ követően, továbbá a kezelés elkezdésétől a rebound kialakulásáig egyre növekvő mértékű *in vitro* rezisztencia volt kimutatható (új mutációk jelentek meg, vagy kétszeresen változott a fenotípusos lopinavir-érzékenység). A növekvő rezisztencia azokban a betegekben volt a leggyakoribb, akiknek a kezelés előtt vett izolátumai számos proteázgátlóval összefüggő mutációt, de negyvenszeresnél kisebb mértékben csökkent kiindulási lopinavir-érzékenységet mutattak. Leggyakrabban V82A, I54V és M46I mutációk következtek be. Ezen kívül L33F, I50V mutációt, valamint V32I és I47V/A mutációk kombinációját is megfigyelték. A 19 izolátumban – a kezelés elkezdése előtt vett mintákhoz képest – az IC₅₀ 4,3-szoros növekedését mutatták ki (a vad típusú vírussal összevetve 6,2-szeresről 43-szorosra).

Egyéb proteáz inhibitorok által kiszelektálódott vírusokban a lopinavir iránt csökkent fenotípusos érzékenység a genotípussal korrelációt mutat. A lopinavir *in vitro* vírusellenes aktivitását 112 olyan klinikai izolátummal szemben vizsgálták, amelyek egy vagy több proteáz inhibitorral sikertelenül kezelt betegből származtak. Ezekben az izolátumokban a HIV proteáz következő mutációi társultak a lopinavirral szembeni csökkent *in vitro* érzékenységgel: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V és L90M. A lopinavir EC₅₀ középértéke a fenti aminosav pozíciók 0-3, 4-5, 6-7, ill. 8-10 mutációkkal rendelkező izolátumokkal szemben 0,8, 2,7, 13,5, ill. 44,0-szeresen volt magasabb, mint a vad típusú HIV-vel szembeni EC₅₀. Azon 16 vírus, amelyek érzékenysége > 20-szoros változást mutatott, mindegyike rendelkezett a 10-es, 54-es, 63-as plusz 82-es és/vagy 84-es pozíciókon lévő mutációkkal. Ezen kívül átlagban 3-at tartalmaztak a 20-as, 24-es, 46-os, 53-as, 71-es és 90-es aminosav pozícióknál lévő mutációk közül. A fent ismertetett mutációkon kívül V32I és I47A mutációkat is megfigyelték lopinavirt/ritonavirt szedő, proteázgátlóval korábban már kezelt betegektől a virális rebound kialakulása után vett, csökkent lopinavir-érzékenységű izolátumokban, valamint I47A és L76V mutációkat észleltek a

lopinavir/ritonavir-kezelést kapó, korábban már proteázgátlót kapott betegekből vett, csökkent lopinavir-érzékenységű rebound-izolátumokban.

A konkrét mutációk vagy mutáció-mintázatok jelentőségére vonatkozó következtetések az újabb adatok hatására változnak, ezért a rezisztencia-teszt eredmények elemzésekor minden esetben ajánlott utánanézni az aktuális értékelő rendszereknek.

A lopinavir/ritonavir vírusellenes hatása sikertelen proteáz-inhibitor terápiában részesült betegeknél
A lopinavirral szembeni *in vitro* csökkent érzékenység klinikai jelentőségét 56 olyan lopinavir/ritonavir-terápiát kapó betegben vizsgálták, akiknél előzőleg több proteáz-inhibitorral sikertelenül végeztek kezelést, a virológiai válasz értékelése alapján, figyelembe véve a vírus kezdeti geno- és fenotípusát. A lopinavir EC₅₀ tartománya az 56 alap izolált vírussal szemben 0,6-96-szor volt magasabb, mint a vad típusú HIV vírusokkal szemben. Lopinavirral/ritonavirral, efivarennel és nukleozid reverz transzkriptázgátlókkal végzett 48 hetes kezelést követően ≤ 400 kópia/ml plazma HIV RNS értéket figyeltek meg az adatok elemzése során a megadott sorrendben a betegek 93%-a (25/27), 73%-a (11/15), illetve 25%-a (2/8) esetében, a lopinavir érzékenység alapértékhez viszonyított < 10-szeres, 10–40-szeres, és > 40-szeres csökkenésével. Továbbá virológiai választ figyeltek meg olyan betegek 91%-a (21/23), 71%-a (15/21) és 33%-a (2/6) esetén, akik a fenti *in vitro* lopinavir érzékenység csökkentéssel összefüggő 0 – 5, 6 – 7 és 8 – 10 HIV proteáz mutációkkal rendelkeznek. Mivel ezeket a betegeket előzőleg nem kezelték sem lopinavirral/ritonavirral, sem efivarennel, a jelenség egy része az efivarennel vírusellenes hatásának tudható be, különösen azoknál a betegeknél, akiknél erősen lopinavir rezisztens vírus található. Ez a vizsgálat a lopinavirt/ritonavirt nem kapó betegek kontroll csoportját nem foglalta magában.

Keresztrezisztencia

Más proteázgátlók lopinavir/ritonavir-kezelés után lopinavirra egyre inkább rezisztenssé vált izolátumok ellen kifejtett hatása proteázgátlókkal korábban már kezelt betegek esetében: a más proteázgátlókkal szemben kialakult keresztrezisztenciát 18, a virális rebound kialakulása után vett izolátumban elemezték. Ezen izolátumok esetében a proteázgátló-kezelésben már részesült betegek körében végzett 3 II. fázisú és egy III. fázisú tanulmány során rezisztencia kialakulását igazolták. Ebben a 18 izolátumban a lopinavir IC₅₀ értékének változása (medián érték) a kezelés elkezdése előtt 6,9-szeres, míg a rebound kialakulásakor 63-szoros volt (a vad típusú vírussal összevetve). Általában véve a rebound izolátumokban vagy fennmaradt a (már a kezelés elkezdése előtt is fennálló) keresztrezisztencia, vagy jelentős mértékű keresztrezisztencia alakult ki az indinavirral, a szakvinavirral és az atazanavirral szemben. Az amprenavir aktivitásának csekély mértékű csökkenését is észlelték: az IC₅₀ (medián) növekedése a kezelés előtti izolátumokban 3,7-szeres, míg a virális rebound bekövetkezése utáni izolátumokban 8-szoros volt. Az izolátumok érzékenyek maradtak tipranavirral szemben: a kezelés előtti, ill. a rebound utáni izolátumokban rendre 1,9-szeres, ill. 1,8-szoros volt az IC₅₀ medián növekedése (a vad típusú vírushoz viszonyítva). A tipranavir lopinavir-rezisztens HIV-1 fertőzés kezelésére történő alkalmazásával kapcsolatos további tájékoztatást (többek között a várható terápiás hatást előre jelző genotípusos jellemzőket) lásd az Aptivus Alkalmazási előírásában.

Klinikai eredmények

A lopinavir/ritonavir hatásait (egyéb antiretrovirális szerekkel való kombinációban) a biológiai markerekre (plazma HIV RNS szintek és CD4+ T-sejtszám) 48–360 hetes időtartamú kontrollos vizsgálatokban tanulmányozták.

Felnőttek kezelése

Antiretrovirális terápiaiban előzőleg nem részesült betegek

M98-863 randomizált, kettős vak vizsgálat során 653 antiretrovirális szerekkel nem kezelt (terápiánaiv) betegben tanulmányozták a lopinavir/ritonavir hatását (400/100 mg naponta kétszer) nelfinavirral (750 mg naponta háromszor), plusz sztavudinnal és lamivudinnal összehasonlítva. A

kezdeti CD₄-sejtszám átlagértéke 259 sejt/mm³ volt (2–949 sejt/mm³), és a kezdeti plazma HIV-1 RNS átlagértéke 4,9 log₁₀ kópia/ml (2,6–6,8 log₁₀ kópia/ml) volt.

1. táblázat

Kimeneteli értékek a 48. héten: M98-863 vizsgálat		
	Lopinavir/ritonavir (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNS < 400 kópia/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kópia/ml*†	67%	52%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	207	195

* beválogatás szerinti (intent to treat) elemzés, amelyben a hiányzó eredményekkel rendelkező betegeket virológiailag sikertelennek tekintették

† p < 0,001

113 nelfinavirrel és 74 lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt betegnek volt 400 kópia/ml feletti HIV RNS értéke a kezelés során, a 24. héttől a 96. hétig. Ezek közül 96 nelfinavirrel és 51 lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt beteg izolátumát tudták sokszorozni a rezisztencia vizsgálatához. A nelfinavirrel szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt D30N vagy L90M mutáció jelenlétével definiáltak) a 96-ból 41 betegnél (43%) figyelték meg. A lopinavirrel szembeni rezisztenciát (amelyet a proteázban történt bármely primer vagy aktív hely mutáció (lásd fentebb) jelenlétével definiáltak) 51 beteg közül 0 esetben (0%) figyelték meg. A lopinavirrel szembeni rezisztencia hiányát fenotípus elemzéssel is megerősítették.

Az M05-730-as vizsgálat egy randomizált, nyílt, multicentrikus vizsgálat volt, amely 664, antiretrovirális kezelést még nem kapott beteg esetében hasonlította össze a napi egyszeri lopinavir/ritonavir 800/200 mg plusz tenofovir DF és emtricitabin-kezelést a napi kétszeri lopinavir/ritonavir 400/100 mg plusz tenofovir DF és emtricitabin-kezeléssel. A lopinavir/ritonavir és a tenofovir közötti farmakokinetikai interakcióra tekintettel (lásd: 4.5 pont), ennek a vizsgálatnak az eredményeit nem lehet pontosan extrapolálni, amikor a lopinavirral/ritonavirral együtt más háttérrezsímet alkalmaznak. A betegek random módon, 1:1 arányban kaptak lopinavir/ritonavir 800/200 mg-ot naponta egyszer (n = 333) vagy lopinavir/ritonavir 400/100 mg-ot naponta kétszer (n = 331). Az egyes csoportokon belül 1:1 arányban további stratifikáció történt (tabletta, illetve lágy kapszula). A betegeknek vagy tablettát, vagy lágy kapszula gyógyszerformát adtak 8 héten át, majd ezt követően a vizsgálat hátralévő részében minden betegnek tablettá gyógyszerformát adtak naponta egyszer vagy naponta kétszer. A betegeknek naponta egyszer 200 mg emtricitabint és naponta egyszer 300 mg tenofovir DF-et (245 mg tenofovir-dizoproxilal egyenértékű) adtak. A napi egyszeri adagolásnak a protokollban meghatározott, napi kétszeri adagoláshoz viszonyított non-inferioritását („nem rosszabb, mint”) akkor tekintették igazoltnak, ha a kezelésre reagáló betegek arányának a különbsége (a napi egyszeri adagolás mellett mínusz a napi kétszeri adagolás mellett) esetén a 95%-os konfidencia intervallum -12%-os alsó határát a 48. héten kizárták. A beválogatott betegek átlagéletkora 39 év volt (tartomány: 19–71); 75%-uk fehér, 78%-uk férfi volt. Az átlagos kiindulási CD4+ T-sejtszám 216 sejt/mm³ (tartomány: 20–775 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 5,0 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 1,7–7,0 log₁₀ kópia/ml).

2. táblázat

Virologiai válasz a vizsgálati alanyoknál a 48. héten és a 96. héten						
	48. hét			96. hét		
	Naponta egyszer	Naponta kétszer	Különbség [95%-os CI]	Naponta egyszer	Naponta kétszer	Különbség [95%-os CI]
NC = sikertelenség	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]
Megfigyelt adatok	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]
A CD4+ T-sejtszám	186	198		238	254	

(sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva						
---	--	--	--	--	--	--

A 96. hét során a napi egyszeri kezelést kapó csoportból 25, a napi kétszeri kezelést kapó csoportból 26 olyan beteg genotípusos rezisztenciára vonatkozó vizsgálati eredménye vált elérhetővé, akik nem teljes virológiai választ mutattak. A napi egyszeri kezelést kapó csoportban egyetlen beteg sem mutatott lopinavir-rezisztenciát, míg a napi kétszeri kezelést kapó csoportban 1 olyan betegnél találtak a vizsgálatban további lopinavir-rezisztenciát, aki a kiindulási időpontban jelentős proteázgátló rezisztenciával rendelkezett.

Szintén tartós virológiai hatást figyeltek meg a lopinavir/ritonavir ellen (nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlókkal kombinálva) egy kisebb, 360 hetes, II. fázisú vizsgálat (M97-720) során. Ebben a vizsgálatban a 100 résztvevőt eredetileg lopinavir/ritonavir kombinációval kezelték (51 beteg 400/100 mg-os, míg 49 beteg 200/100 mg-os vagy 400/200 mg-os adagot kapott, naponta kétszer). A 48. és 72. hét közötti időszakban az összes beteget naponta kétszer, 400/100 mg-os dózisban adagolt nyílt lopinavir/ritonavir-kezelésre állították át. A vizsgálatot 39 beteg (39%) hagyta abba, köztük 16 (16%) beteg mellékhatások miatt, amelyek közül egy halálos kimenetelű volt. A vizsgálatot 61 beteg fejezte be (35 beteg a vizsgálat teljes időtartama alatt a javasolt napi kétszeri 400/100 mg-os adagot kapta).

3. táblázat

Kimeneteli értékek a 360. héten: M97-720 vizsgálat	
	Lopinavir/ritonavir (N = 100)
HIV RNS < 400 kópia/ml	61%
HIV RNS < 50 kópia/ml	59%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	501

A kezelés 360 hete során a 400 kópia/ml feletti igazolt HIV RNS értékű 28 betegből 19-nél sikeresen elvégezték a vírusizolátumok genotípus-elemzését, amely nem tárt fel a proteázban primer vagy aktív hely mutációkat (8., 30., 32., 46., 47., 48., 50., 82., 84. és 90. pozícióban lévő aminosavak), illetve proteázgátlóval szembeni fenotípusos rezisztenciát.

Előzetesen antiretrovirális terápiában részesült betegek

Az M06-802 egy olyan randomizált, nyílt vizsgálat volt, amely 599, olyan kimutatható vírusterheltségű betegnél hasonlította össze a napi egyszeri és a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir tabletták biztonságosságát, tolerabilitását és vírusellenes aktivitását, akik közben továbbra is kapták a folyamatban lévő antivirális kezelésüket. A betegek korábban nem kaptak lopinavir/ritonavir-kezelést. Random módon, 1:1 arányban kaptak lopinavir/ritonavir 800/200 mg-ot naponta egyszer (n = 300), vagy lopinavir/ritonavir 400/100 mg-ot naponta kétszer (n = 299). A betegeknek legalább két, a vizsgálatot végző személy által kiválasztott nukleozid/nukleotid reverz transzkriptázgátlót adtak. A beválogatott populáció esetében a PI expozíció közepes mértékűnek volt mondható: a betegeknek több mint a fele korábban sose kapott PI-t, és körülbelül 80%-uknak volt 3 PI-mutációnál kevesebb mutációval bíró vírustörzse. A beválogatott betegek átlagos életkora 41 év volt (tartomány: 21–73); 51%-uk volt fehér, 66%-uk férfi volt. Az átlagos kiindulási CD4+ T-sejtszám 254 sejt/mm³ (tartomány: 4–952 sejt/mm³), és az átlagos kiindulási plazma HIV-1 RNS 4,3 log₁₀ kópia/ml volt (tartomány: 1,7–6,6 log₁₀ kópia/ml). A betegek mintegy 85%-ának < 100 000 kópia/ml volt a vírusterheltsége.

4. táblázat

A vizsgálati alanyoknál észlelt virológiai válasz a 802. számú vizsgálat 48. hetében			
	Naponta egyszer	Naponta kétszer	Különbség [95%-os CI]
NC= sikertelenség	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Megfigyelt adatok	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	135	122	

A 48. hét során a napi egyszeri kezelést kapó csoportból 75, a napi kétszeri kezelést kapó csoportból 75 olyan beteg genotípusos rezisztenciára vonatkozó vizsgálati eredménye vált elérhetővé, akik nem teljes virológiai választ mutattak. A napi egyszeri kezelést kapó csoportban 6/75 betegnél (8%) mutattak ki új primer proteázgátló mutációkat (30., 32., 48., 50., 82., 84., 90. kodon), míg ugyanezt a napi kétszeri kezelést kapó csoportban 12/77 betegnél (16%) észlelték.

Gyermekgyógyászati alkalmazás

Az M98-940 nyílt klinikai vizsgálat során a lopinavir/ritonavir folyékony gyógyszerformáját 100, antiretrovirális kezelésben még nem részesült (terápia-naiv) (44%), valamint antiretrovirális kezelésben már részesült (56%) gyermek kezelése során értékelték. Minden beteg nem-nukleozid reverz transzkriptázgátló-naiv volt. A betegek randomizálás után vagy 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m², vagy 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² adagot kaptak. A terápia-naiv betegek nukleozid reverz transzkriptázgátló szereket is kaptak. Az antiretrovirális kezelésben már részesült betegek még nevirapint és legfeljebb két nukleozid reverz transzkriptázgátló is kaptak. A két dózis biztonságossági, hatásossági és farmakokinetikai tulajdonságait minden betegnél 3 hetes kezelés után értékelték. Ezt követően minden beteg kezelését 300/75 mg/m² dózissal folytatták. A betegek átlagéletkora 5 év volt (6 hónaptól 12 évig), 14 beteg két évesnél fiatalabb, ill. 6 beteg egy éves vagy annál fiatalabb volt. A kezdeti CD4+T-sejtszám átlagértéke 838 sejt/mm³, a kezdeti plazma HIV-1 RNS átlagértéke 4,7 log₁₀ kópia/ml volt.

5. táblázat

Kimeneteli értékek a 48. héten: M98-940 vizsgálat		
	Antiretrovirális terápia-naiv betegek (N = 44)	Antiretrovirális kezelésben már részesült betegek (N = 56)
HIV RNS < 400 kópia/ml	84%	75%
A CD4+ T-sejtszám (sejt/mm ³) növekedésének átlagértéke a kezdeti értéktől számítva	404	284

A KONCERT/PENTA 18 egy prospektív, multicentrikus, randomizált, nyílt vizsgálat, melyben a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletták farmakokinetikai profilját, hatásosságát és biztonságosságát értékelték a napi egyszeri adagolással szemben, testtömeg alapján meghatározott dózisz kombinációs antiretrovirális terápia (cART) részeként, virológiailag szuppresszált, HIV-1 fertőzött gyermekeknél (n = 173). A vizsgálatba 18 évnél fiatalabb, legalább 15 kg testtömegű gyermekeket válogattak be, akik lopinavir/ritonavir tartalmú kombinációs antiretrovirális terápiaiban (cART) részesültek, akiknél a HIV-1 ribonukleinsav (RNS) < 50 kópia/ml volt legalább 24 hétig, és akik le tudták nyelni a tablettákat. A 48. héten a napi kétszeri lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablettával kezelt gyermekeknél és serdülőknél (n = 87) a hatásossági és biztonságossági eredmények összhangban voltak a korábban felnőtteknél és gyermekeknél napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir kombinációval végzett vizsgálatok hatásossági és biztonságossági eredményeivel. A napi egyszeri lopinavir/ritonavir tablettával kezelt gyermekek között magasabb (12%) volt azoknak az aránya, akiknél ≥ 50 kópia/ml virális rebound igazolódott a 48. hetes követés alatt, mint a napi kétszeri adagolású lopinavir/ritonavir kombinációval kezelt gyermekek között (8%, p = 0,19), főként az alacsonyabb adherenciának köszönhetően a napi egyszeri adagolású csoportban. A napi kétszeri

adagolás előnyös hatásossági adatait megerősítették a farmakokinetikai paraméterek különbségei is, jelentősen előnyösebbnek mutatta a napi kétszeri adagolási rendet (lásd: 5.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A lopinavir ritonavirral való együttes alkalmazásának farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt önkéntesekben és HIV-fertőzött betegekben vizsgálták. A két csoport között jelentős eltéréseket nem figyeltek meg. A lopinavir szinte teljesen a CYP3A-n keresztül metabolizálódik. A ritonavir gátolja a lopinavir metabolizmusát, ezáltal növeli a lopinavir plazmaszintjeit. Azokban a vizsgálatokban, melyekben a lopinavir/ritonavir dózisa napi kétszer 400/100 mg volt, a lopinavir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációja 15-20-szor magasabb volt, mint a ritonavir koncentrációja HIV-fertőzött betegek esetében. A ritonavir plazmaszintek értéke kisebb, mint azon betegek ritonavir plazmakoncentráció értékének 7%-a, akik 600 mg ritonavirt kaptak naponta két alkalommal. A lopinavir *in vitro* EC₅₀ értéke megközelítőleg 10-szer alacsonyabb, mint a ritonavir ezen értéke, ezért a lopinavir/ritonavir vírusellenes hatása a lopinavirnak tudható be.

Felszívódás

Többszöri adagot alkalmazva, napi kétszer 400/100 mg 2 héten keresztül, diétás megszorítások nélkül a bevétel után kb. 4 órával a lopinavir C_{max} 12,3 ± 5,4 µg/ml értékét eredményezte. A legalacsonyabb átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú koncentráció a reggeli adag előtt 8,1 ± 5,7 µg/ml volt. A lopinavir AUC-átlagértéke egy 12 órás adagolási intervallum alatt 113,2 ± 60,5 µg•h/ml volt. A lopinavir abszolút biohasznosulását ritonavirral történő együttadás esetén embereken nem vizsgálták.

A táplálék hatásai az orális felszívódásra

A lopinavir/ritonavir tablettá egyszerű 400/100 mg adagjának alkalmazása során nem észleltek jelentős változást a C_{max} és AUC_{inf} értékekben táplálékfelvétel mellett (magas zsírbevitel, 872 kcal, 56%-a zsírból) az üres gyomorra történt bevételhez képest. Így a lopinavir/ritonavir tablettát be lehet venni táplálékkal, vagy attól függetlenül is. A lopinavir/ritonavir tablettá farmakokinetikai tulajdonságai kisebb változékonyságot mutatnak minden táplálkozási körülmény között a lopinavir/ritonavir lágy kapszulához képest.

Eloszlás

Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir kb. 98–99%-ban kötődik a szérum proteinekhez. A lopinavir mind az alfa-1-acid glikoproteinhez (AAG), mind az albuminhoz kötődik, azonban az AAG-hez nagyobb az affinitása. Dinamikus egyensúlyi állapotban a lopinavir proteinkötődése változatlan marad a napi kétszeri 400/100 mg lopinavir/ritonavir alkalmazását követően megfigyelt koncentrációtartományon belül. Az egészségesek és a HIV-pozitív betegek között a fehérjekötés mértéke hasonló.

Biotranszformáció

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek szerint a lopinavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. Jelentős mértékben metabolizálódik a máj citokróm P450 rendszerén keresztül, majdnem kizárólag a CYP3A izoenzim által. A ritonavir erős CYP3A-inhibitor, amely gátolja a lopinavir metabolizmusát, és ezért növeli a lopinavir plazmaszintjeit. Emberekben végzett ¹⁴C-lopinavir vizsgálat kimutatta, hogy egy 400/100 mg lopinavir/ritonavir adagot követően a plazma radioaktivitásának 89%-a az eredeti hatóanyagának tulajdonítható. Emberben legalább 13 lopinavir oxidatív metabolitot azonosítottak. A 4-oxo és 4-hidroximetabolit epimerek a jelentősebb vírusellenes hatással rendelkező metabolitok, de ezek a teljes plazma-radioaktivitás csak egészen kis részéért felelősek. A ritonavirról kimutatták, hogy indukálja a metabolikus enzimeket, ennek eredményeképpen indukálja a saját, és valószínűleg a lopinavir metabolizmusát. Az adagolás előtti lopinavir koncentrációk a többszörös adagolás során idővel csökkennek, és kb. 10 nap – 2 hét után stabilizálódnak.

Elimináció

400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir adagot követően a ¹⁴C-lopinavir kb. 10,4 ± 2,3%-a, ill. 82,6 ± 2,5%-a található a vizeletben, ill. a székletben, a megadott sorrendben. A beadott lopinavir változatlan formában kb. 2,2%, ill. 19,8%-ban volt kimutatható a vizeletben, ill. a székletben. Többszörös adagolás után az adag kevesebb mint 3%-a választódott ki a vizeletben változatlan formában. Tényleges (max.-tól a min.-ig) felezési ideje egy 12 órás adagolási intervallum alatt átlagosan 5–6 óra, és a lopinavir látszólagos orális clearance-e (CL/F) 6–7 l/h.

Napi egyszeri adagolás: a napi egyszeri adagolású lopinavir/ritonavir farmakokinetikáját antiretrovirális kezelést még nem kapott, HIV-fertőzött betegek esetében értékelték. A lopinavir/ritonavir 800/200 mg-ot napi egyszeri adagolási rend részeként 200 mg emtricitabinnel és 300 mg tenofovir DF-fel kombinációban adták. A napi egyszeri 800/200 mg lopinavir/ritonavir többszöri adagolása 2 héten át, étkezési megszorítás nélkül (n = 16) 14,8 ± 3,5 µg/ml-es átlagos ± SD lopinavir plazma-csúcskoncentrációt (C_{max}) idézett elő, amely megközelítőleg 6 órával az adagolás után alakult ki. A reggeli adag előtt a mélyponti koncentráció átlagdinamikus egyensúlyi állapotban 5,5 ± 5,4 µg/ml volt. A 24 órás adagolási intervallum alatt a lopinavir AUC átlagosan 206,5 ± 89,7 µg·h/ml volt.

A napi egyszeri adagolás a napi kétszeri adagolású rendhez viszonyítva a C_{min}/C_{trough} érték kb. 50%-os csökkenésével járt.

Speciális populációk

Gyermekek

2 éven aluli gyermekek esetében korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre. A lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletta testtömeghez kötött, napi kétszeri, nevirapin nélküli adagolásának farmakokinetikáját összesen 53 gyermekben vizsgálták. A lopinavir átlagos dinamikus egyensúlyi állapotú AUC-értéke ± a szórás 112,5 ± 37,1 µg•h/ml volt, C_{max}-értéke ± a szórás 12,4 ± 3,5 µg/ml, és C₁₂-értéke ± a szórás 5,71 ± 2,99 µg/ml volt. A napi kétszeri, testtömeghez kötött adagolás nevirapin nélkül hasonló plazmakoncentrációkat eredményezett, mint a napi kétszer 400/100 mg adása nevirapin nélkül felnőtt betegek esetében.

Nem, rassz és életkor

A lopinavir/ritonavir farmakokinetikáját idősebbekben nem tanulmányozták. Felnőtt betegek esetében nem figyeltek meg kortól vagy nemtől függő farmakokinetikai eltéréseket. Rassztól függő farmakokinetikai eltéréseket nem állapítottak meg.

Terhesség és postpartum

Egy nyílt farmakokinetikai vizsgálatban 12 HIV-fertőzött terhes nőt vizsgáltak, akik még nem töltötték be a 20. gesztációs hetet, és kombinációs antiretrovirális terápiában részesültek, amelynek során kezdetben 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir kombinációt kaptak (két, 200/50 mg-os tabletta) naponta kétszer, a 30. gesztációs hétig. A 30. gesztációs héten a dózist 500/125 mg-ra emelték (két, 200/50 mg-os tabletta plusz egy 100/25 mg-os tabletta) naponta kétszer, a szülést követő 2 hétig. A lopinavir plazmakoncentrációját négy 12 órás időszakban mérték a második trimeszterben (20–24. gesztációs hét), a harmadik trimeszterben a dóziszemelés előtt (30. gesztációs hét), a harmadik trimeszterben a dóziszemelés után (32. gesztációs hét) és a szülést követő 8. héten. A dóziszemelés nem okozott szignifikáns emelkedést a lopinavir plazmakoncentrációjában.

Egy másik nyílt farmakokinetikai vizsgálatban 19 HIV-fertőzött terhes nő kapott a fogamzást megelőző időszaktól 400/100 mg lopinavir/ritonavir kombinációt naponta kétszer, a kombinációs antiretrovirális terápia részeként. A lopinavir teljes és szabad plazmakoncentrációjának farmakokinetikai vizsgálatára vérminta-sorozatokat gyűjtöttek 12 órás időintervallumokban a dózis adása előtt, a 2. és 3. trimeszterben, a szülésnél, és a szülést követően 4–6. héten (azoknál a nőknél, akik a szülést követően folytatták a kezelést).

A 6. táblázatban olyan HIV-1 fertőzött terhes nők farmakokinetikai adatai láthatók, akik naponta kétszer 400/100 mg lopinavir/ritonavir tablettát kaptak (lásd: 4.2 pont).

6. táblázat

A lopinavir átlagos (%CV) dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei HIV-fertőzött terhes nőknél			
Farmakokinetikai paraméter	2. trimeszter n = 17*	3. trimeszter n = 23	Postpartum n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{adagolás előtt} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 C _{max} esetén			
** n = 16 C _{adagolás előtt} esetén			

Veseelégtelenség

A lopinavir/ritonavir farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél; azonban, mivel a lopinavir vese clearance-e elhanyagolható, így a teljes testfelületre számított clearance csökkenése veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nem várható.

Májelégtelenség

Enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő HIV-fertőzött betegeken a lopinavir farmakokinetikai paramétereit hasonlították össze normál májfunkciójú HIV-fertőzött betegekével többszörös vizsgálatban naponta kétszer alkalmazott 400/100 mg lopinavir/ritonavir adásakor. A lopinavir összkoncentráció mérsékelt, megközelítőleg 30%-os emelkedését észlelték, amelynek klinikai következménye nem várható (lásd: 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Rágcsálókon és kutyákon végzett ismételt adagú toxicitási vizsgálatokban a máj, a vese, a pajzsmirigy, a lép és a keringő vörösvérsejtek bizonyultak célszervnek. A májelváltozások fokális degenerációval járó sejtduzzanatra utaltak. Bár a fenti változásokat okozó gyógyszer-expozíció hasonló vagy kisebb volt, mint a humán klinikai expozíció, az állatoknál alkalmazott adag több mint 6-szor volt magasabb, mint az ajánlott klinikai dózis. Enyhe renalis tubuláris degenerációt csak egereknél figyeltek meg, az ajánlott humán expozíció több mint kétszeresénél. Patkányok és kutyák veséin nem voltak elváltozások. A csökkent szérumban tiroxinszint megnövelte a TSH termelést, ami follicularis sejthipertrófiát okozott a patkányok pajzsmirigyében. Ezek az elváltozások reverzibilisek voltak az adagolás megszüntetésével. Egereknél és kutyáknál nem fordultak elő. Coombs-negatív anisocytosis és poikilocytosis figyeltek meg patkányoknál, azonban egereknél és kutyáknál nem. Histiocytosisal járó lépmegegyesülést figyeltek meg patkányoknál, de más fajoknál nem. A szérumban koleszterinszint megemelkedett rágcsálóknál, de a kutyáknál nem, míg a trigliceridszintek csak az egereknél emelkedtek meg.

In vitro vizsgálatokban a klónozott humán cardialis kálium csatornák (HERG) 30%-a gátlódott a legmagasabb vizsgált koncentrációban alkalmazott lopinavir/ritonavir hatására. Ez a koncentráció az emberi használatra javasolt legmagasabb terápiás dózissal elért teljes, illetve szabad plazma csúcskoncentráció 7-szeresének, illetve 15-szörösének felel meg. Ellenben kutyából származó cardialis Purkinje rostokban a lopinavir/ritonavir hasonló koncentrációi nem okoztak repolarizációs zavart. A lopinavir/ritonavir alacsonyabb koncentrációi nem okoztak jelentős káliumáramlási (HERG) blokádot. Szöveti disztribúciót vizsgáló patkánykísérletek alapján úgy tűnik, a hatóanyag nem marad vissza jelentős mértékben a cardialis szövetben, a szívben mérhető 72 órás AUC-érték hozzávetőlegesen 50%-kal volt alacsonyabb, mint a plazmában mérhető AUC. Ennek alapján feltételezhető, hogy a cardialis lopinavir koncentrációk szignifikánsan nem magasabbak, mint a plazmakoncentrációk.

Kutyáknál megfigyeltek kiemelkedő U hullámokat az EKG-n, amelyek megnyúlt PR-intervallummal és bradycardiával társultak. Ezeket a tüneteket feltételezhetően elektrolitzavarok okozták.

Ezen preklinikai vizsgálati eredmények klinikai jelentősége nem ismert, azonban a gyógyszer potenciális szívhatása emberben nem zárható ki (lásd: 4.4 és 4.8 pont).

Patkányoknál magzati toxicitást (vetélés, csökkent magzati életképesség, csökkent magzati testtömeg, csontvázváltozások megnövekedett gyakorisága) és születés utáni fejlődési toxicitást (a kölykök csökkent túlélése) figyeltek meg az anyára nézve toxikus adagok mellett. Az anyapatkányok szisztémás lopinavir/ritonavir expozíciója és a fejlődési toxicitást okozó dózisok alacsonyabbak voltak, mint a terápiás humán expozíció.

A lopinavir/ritonavir kombinációval egereken végzett hosszú távú karcinogenitási vizsgálatok a májtumorok nem genotoxikus, mitogenikus indukcióját tárták fel, amelyről általában úgy tartják, hogy csekély a jelentősége az embereket érintő kockázat szempontjából.

Patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok nem tártak fel tumorkeltő elváltozásokat. A lopinavir/ritonavir nem mutatkozott mutagénnek és clastogénnek egy sor *in vitro* és *in vivo* vizsgálat során, beleértve az Ames bakteriális reverz mutációs tesztet, az egér lymphoma vizsgálatot, az egér mikronucleus tesztet, és kromoszóma rendellenességek vizsgálatát humán lymphocytákban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A tabletták tartalma

szorbitán-laurát
vizmentes koloid szilícium-dioxid
kopovidon
nátrium-sztearil-fumarát

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid
makrogol
hidroxipropil-cellulóz
talkum
vízmentes koloid szilícium-dioxid
poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

HPDE tartály: Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta

OPA/Al/PVC-alumínium buboréksomagolás. A következő kiszerelésekben kaphatók:

- 60 db (2 kartonban 30 db vagy 2 kartonban 30×1 db egységadag) filmtabletta.

HPDE tartály fehér, átlátszatlan, polipropilén csavaros kupakkal, indukciós forrasztású alumínium fóliával és nedvességmegkötővel. A következő kiszerelésekben kaphatók:

- 1 db, 60 filmtablettát tartalmazó tartály.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta

OPA/Al/PVC-alumínium buboréksomagolás. A következő kiszerelésekben kaphatók:

- 120 db (4 kartonban 30 db vagy 4 kartonban 30×1 db egységadag), illetve 360 db (12 kartonban 30 db) filmtabletta.

HPDE tartály fehér, átlátszatlan, polipropilén csavaros kupakkal, indukciós forrasztású alumínium fóliával és nedvességmegkötővel. A következő kiszerelésekben kaphatók:

- 1 db, 120 filmtablettát tartalmazó tartály.
- 360 db (3 tartályban 120 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016 január 14.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Az erre a gyógyszerre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések benyújtásának követelményei a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében szereplő uniós referencia-időpontok listájában (EURD lista), valamint minden további, az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott frissítésben vannak meghatározva.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 200 mg lopinavirt tartalmaz 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

120 (4 dobozban 30 db) filmtabletta
120×1 (4 dobozban 30x1 db) filmtabletta
360 (12 dobozban 30 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ BELSŐ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 200 mg lopinavirt tartalmaz 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

30 filmtabletta

30×1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/15/1067/004 – 120 filmtabletta
EU/1/15/1067/006 – 120x1 filmtabletta
EU/1/15/1067/005 – 360 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan SAS

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (TARTÁLY)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 200 mg lopinavirt tartalmaz 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1067/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLYOKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ KARTONDOBOZA
(BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 200 mg lopinavirt tartalmaz 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAG(OK) FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás: 360 (3 tartályban 120 db) filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1067/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A TARTÁLYOKAT TARTALMAZÓ GYŰJTŐCSOMAGOLÁS BELSŐ KARTONDOBOZA
(BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 200 mg lopinavirt tartalmaz 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásművelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

120 filmtabletta

Gyűjtőcsomagolás összetevője, külön nem értékesíthető.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS
MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/15/1067/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY (CÍMKE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 200 mg lopinavirt tartalmaz 50 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

120 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1067/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

Nem értelmezhető

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A BUBORÉKCSOMAOLÁST TARTALMAZÓ KÜLSŐ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 100 mg lopinavirt tartalmaz 25 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

60 (2 dobozban 30 db) filmtabletta
60x1 (2 dobozban 30x1 db) filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A BUBORÉKCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ BELSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdoboz
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmdobozként 100 mg lopinavirt tartalmaz 25 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatáserősítővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmdoboz

30 filmdoboz
30×1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1067/001 – 60 filmtabletta
EU/1/15/1067/002 – 60x1 filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Mylan SAS

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (TARTÁLY)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 100 mg lopinavirt tartalmaz 25 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.
Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1067/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE IRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítót tartalmazó 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY (CÍMKE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta
lopinavir/ritonavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Filmtablettánként 100 mg lopinavirt tartalmaz 25 mg ritonavirral mint farmakokinetikai hatásmövelővel.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

60 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/15/1067/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ – OLVASHATÓSÁGI ADATOK

Nem értelmezhető

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta

lopinavir/ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészt. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd: 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lopinavir/Ritonavir Mylan, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Lopinavir/Ritonavir Mylant szedni
3. Hogyan kell szedni a Lopinavir/Ritonavir Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lopinavir/Ritonavir Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lopinavir/Ritonavir Mylan, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- Kezelőorvosa lopinavir/ritonavir kombinációt írt fel Önnek, hogy segítsen a humán immunhiány vírus (HIV) -fertőzést megfékezni. A lopinavir/ritonavir ezt úgy éri el, hogy lassítja a fertőzés terjedését a szervezetben.
- A Lopinavir/Ritonavir Mylan nem gyógyítja a HIV fertőzést vagy az AIDS betegséget
- A lopinavir/ritonavir kombinációt HIV által fertőzött 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek alkalmazzák. A HIV az AIDS betegség kórokozó vírusa.
- A Lopinavir/Ritonavir Mylan hatóanyagai a lopinavir és a ritonavir. A lopinavir/ritonavir retrovírusellenes gyógyszer, amely a proteázgátlónak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt más vírusellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, és meghatározza, hogy mely gyógyszerek a legmegfelelőbbek az Ön számára.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Lopinavir/Ritonavir Mylant szedni

Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant ha:

- allergiás a lopinavirra, a ritonavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- Önnek súlyos májműködési zavarai vannak.

Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant egyik alább felsorolt hatóanyaggal sem:

- asztemizol vagy terfenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák széles körben – ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók);
- szájon át (orálisan) szedett midazolám, triazolám (szorongásoldók és/vagy elősegítik a nyugodt alvást);
- pimozyd (skizofrénia kezelésére);

- kvetiapin (skizofrénia, bipoláris betegség és súlyos depresszió kezelésére használatos);
- lurazidon (depresszió kezelésére);
- ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);
- ciszaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájások kezelésére);
- amiodaron, dronedaron (szívritmuszavarok kezelésére);
- lovasztatin, szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- lomitapid (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- alfuzozin (férfiaknál megnagyobbodott prosztata tüneteinek kezelésére alkalmazzák (benignus prosztata hiperplázia, BPH));
- fuzidinsav (sztafilokokkusz baktérium által okozott bőrfertőzések, úgy mint ótvar vagy gyulladáso dermatitisz kezelésére alkalmazzák. A fuzidinsavat orvosi felügyelet mellett lehet szedni, ha a csontok és ízületek hosszantartó kezelésére használják (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan” pontban);
- kolhicin (köszvény elleni gyógyszer), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan” pontot);
- elbasvir/grazoprevir (krónikus hepatitisz C-vírus [HCV] kezelésére);
- ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral kombinációban vagy anélkül (krónikus hepatitisz C-vírus [HCV] kezelésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- avanafil vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- szildenafil (a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák). A merevedési zavar kezelésére alkalmazott szildenafil orvosi felügyelet mellett lehet szedni (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan” részt);
- közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó szerek.

Olvassa el alább az „Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan” pontban megadott felsorolást, amelyben bizonyos egyéb, fokozott óvatosságot igénylő gyógyszerekről szóló információk találhatóak.

Ha Ön jelenleg bármelyik fenti gyógyszert szedi, kérje meg kezelőorvosát, hogy más betegségének gyógyszerelését vagy az antiretrovirális kezelést megfelelően módosítsa.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lopinavir/Ritonavir Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeivel.

Fontos információ

- lopinavir/ritonavir kombinációt szedőknél kialakulhatnak a HIV-fertőzéshez és az AIDS-hez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek. Ezért fontos, hogy a lopinavir/ritonavir alkalmazása során Ön kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.
- **E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést**, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbi betegségekben szenved/szenvedett

- A vagy B típusú **vérzékenység** (hemofília), mert a lopinavir/ritonavir fokozhatja a vérzések kockázatát.
- **Cukorbetegség** (diabétesz), mert a lopinavir/ritonavir kombinációt szedő betegek köréből emelkedett vércukorszintet jelentettek.
- **Májbetegségek** a kórtörténetben, mert a májbetegségben szenvedők, beleértve a krónikus B- vagy C-típusú vírusos májgyulladást (hepatitisz), ki vannak téve a májat érintő súlyos és esetlegesen halálos mellékhatások fokozott kockázatának.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbiakat tapasztalja

- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, légzési nehézségek, súlyos izomgyengeség a lábokban és a karokban, mivel ezek a tünetek a vérplazma emelkedett tejsavszintjét jelezhetik.
- Szomjúság, gyakori vizeletürítés, homályos látás, illetve testtömeg-csökkenés, mert ez emelkedett vércukorszintet jelezhet.
- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, mivel a trigliceridek (vérzsírok) szintjének jelentős emelkedése a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) kockázati tényezője, és e tünetek erre a kórállapotra utalhatnak.
- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek korábban opportunista fertőzése volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzések jelei és gyulladásos tünetei jelenhetnek meg. Feltételezések szerint ezek a tünetek az immunválasz erősödésének a következményei, amely képessé teszi a szervezetet arra, hogy felvegye a küzdelmet olyan fertőzések ellen, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül zajlottak le. Az opportunista fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak, miután elkezd gyógyszereket szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel – például izomgyengeséget, a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy túlzott aktivitást –, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalmak** (különösen a csípő, a térd és a váll esetén), valamint mozgási nehézségek, mivel az e gyógyszereket szedő egyes betegeknél a csont vérellátásának elvesztése által okozott csontszövet-pusztulásos csontbetegség (oszteonekrózis) alakulhat ki. Egyebek mellett a kombinált retrovírus-ellenes kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer működésének súlyos mértékű elnyomása (immunoszuppresszió), a nagyobb testtömegindex tartozhat a betegség kialakulásának kockázati tényezői közé.
- **Izomfájdalom**, izomérzékenység, illetve izomgyengeség, különösen e gyógyszerek kombinációja esetén. Ritkán ezen izom-rendellenességek súlyosak voltak.
- Szédülés, ájulásérzet, ájulás, illetve rendellenes szívverés érzése. A lopinavir/ritonavir változásokat idézhet elő az Ön szívritmusában és szívének elektromos működésében. Ezek a változások észlelhetők az elektrokardiogramon (EKG-n).

Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- antibiotikumok (pl. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- rosszindulatú daganatok elleni szerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, a legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin);
- vérhígítók (pl. warfarin, rivaroxabán, vorapaxár);
- depresszió-ellenes gyógyszerek (pl. trazodon, bupropion);
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin és valproát);
- gombaellenes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- köszvény elleni gyógyszerek (pl. kolchicin). Nem szedheti a Lopinavir/Ritonavir Mylant kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még a „**Ne alkalmazza a Lopinavir/Ritonavir Mylant**” pontot, feljebb);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
- vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél alkalmaznak krónikus hepatitisz C (idült C-típusú májgyulladás, HCV) kezelésére (pl. glecaprevir/pibrentasvir és sofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) gyógyszerei (pl. szildenafil és tadalafil);

- csont- és ízületi fertőzések (pl. csontvelőgyulladás) hosszú távú kezelésére használt fuzidinsav;
- szívgyógyszerek, köztük:
 - digoxin;
 - kalciumcsatorna-gátlók (pl. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - szívritmuszavarok elleni gyógyszerek (pl. bepridil, szisztémás lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonista (pl. maravirok);
- HIV-1 integráz gátló (pl. raltegravir);
- levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
- vérkoleszterinszint-csökkentő gyógyszerek (pl. atorvasztatin, lovasztatin, rozuvasztatin és szimvasztatin);
- asztma és egyéb tüdőbetegségek, pl. idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére használt gyógyszerek (pl. szalmeterol);
- tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek (pl. boszentán, riociguat, szildenafil, tadalafil);
- az immunrendszer működését befolyásoló szerek (pl. ciklosporin, szirolimusz [rapamicin], takrolimusz);
- a dohányzásról való leszoktatáshoz használt gyógyszerek (pl. bupropion);
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. fentanil);
- morfinszerű gyógyszerek (pl. metadon);
- nem-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (pl. efavirenz, nevirapin);
- szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók (lásd lent a **Fogamzásgátlók** című pontot);
- proteázgátlók (pl. fozamprenavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, tipranavir);
- nyugtatók (pl. injekció formájában alkalmazott midazolám);
- szteroidok (pl. budezonid, dexametazon, flutikazon-propionát, etinil-ösztadiol, triamcinolon);

Olvassa el a fenti „Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant a következő gyógyszerek egyikével sem” felsorolást, amely a lopinavir/ritonavir kombinációval együtt nem szedhető gyógyszerekről ad tájékoztatást.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A merevedési zavarok gyógyszerei (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne szedjen lopinavir/ritonavir kombinációt**, ha jelenleg avanafilt vagy vardenafilt használ.
- Tilos a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott szildenafilfillal együtt lopinavir/ritonavir kombinációt szedni (lásd még a fenti „**Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant**” részt).
- Ha szildenafilfillt vagy tadalafilt szed lopinavir/ritonavir kombinációval együtt, olyan mellékhatások kockázata állhat fenn, mint az alacsony vérnyomás, az ájulás, látászavarok és több mint 4 órán át fennálló merevedés. Ha a merevedés 4 óránál tovább tart, **azonnal** orvosi segítséget kell kérnie, hogy elkerülje a hímvessző maradandó károsodását. Kezelőorvosa meg tudja magyarázni Önnek ezeket a tüneteket.

Fogamzásgátlók

- Ha Ön jelenleg szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlót használ, egy kiegészítő, illetve eltérő típusú fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) is alkalmaznia kell, mert a lopinavir/ritonavir csökkentheti a szájon át szedett, illetve a tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók hatásosságát.
- A lopinavir/ritonavir nem csökkenti a HIV-fertőzés terjedésének kockázatát. Megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenni (pl. gumióvszer használatával) a betegség szexuális kapcsolat révén történő terjedésének megakadályozására.

Terhesség és szoptatás

- **Azonnal** tájékoztassa orvosát, ha gyermekvállalást tervez, terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes, illetve, ha szoptat.
- Szoptató anyák nem szedhetnek lopinavir/ritonavir kombinációt, kivéve ha a kezelőorvos erre kifejezett utasítást ad.
- Nem javasolt, hogy a HIV-fertőzött anyák szoptassanak, mert fennáll annak a lehetősége, hogy a csecsemő az anyatej útján megfertőződhessen.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lopinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek specifikus vizsgálatot a gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt lehetséges hatásairól. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha bármely olyan mellékhatást észlel (pl. émelygést), amely befolyásolja e tevékenységek biztonságos végzését. Ehelyett lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

A Lopinavir/Ritonavir Mylan nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell szedni a Lopinavir/Ritonavir Mylant?

Fontos, hogy a Lopinavir/Ritonavir Mylan tablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, kettétörni vagy összetörni. Azok a betegek, akik nehezen tudják lenyelni a tablettákat, érdeklődjenek, hogy kapható-e ez a gyógyszer számukra megfelelőbb gyógyszerformában.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Lopinavir/Ritonavir Mylant kell szedni és mikor?

Felnőttkori alkalmazás

- A szokásos felnőtt adag naponta kétszer (vagyis 12 óránként) 400 mg/100 mg, más HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinálva. Olyan felnőtt betegek, akik korábban még nem szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a lopinavir/ritonavir tablettát naponta egyszer is szedhetik, 800 mg/200 mg adagban. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a beveendő tabletták mennyiségéről. Ha kezelőorvosuk úgy dönt, akkor azok a felnőtt betegek, akik korábban már szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a lopinavir/ritonavir tablettát szedhetik naponta egyszer 800 mg/200 mg-os adagban.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt efavirenzzel, nevirapinnal, karbamazepinnel, fenobarbitállal és fenitoinnal együtt tilos naponta egyszer szedni.
- A lopinavir/ritonavir tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

Gyermekekori alkalmazás

- Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot (a tabletták számát) a gyermek testmagassága és testtömege alapján.
- A lopinavir/ritonavir tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

A lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg filmtabletta formájában is hozzáférhető.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Lopinavir/Ritonavir Mylant vett be

- Ha Ön észreveszi, hogy több lopinavir/ritonavir kombinációt vett be, mint amennyi az előírás, lépjen kapcsolatba azonnal a kezelőorvosával.
- Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, menjen kórházba.

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a Lopinavir/Ritonavir Mylant

Ha Ön naponta kétszer szedi a lopinavir/ritonavir kombinációt

- Ha Ön 6 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 6 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön naponta egyszer szedi a lopinavir/ritonavir kombinációt

- Ha Ön 12 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 12 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a Lopinavir/Ritonavir Mylan szedését

- Ne hagyja abba a lopinavir/ritonavir szedését, illetve ne változtassa meg napi adagját anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt minden nap kell szedni a HIV-fertőzés kontroll alatt tartásának elősegítése céljából, függetlenül attól, hogy Ön mennyire érzi jobban magát.
- A lopinavir/ritonavir rendeltetésszerű szedése biztosítja a legjobb esélyt a vírus készítménnyel szembeni ellenállóképessége (rezisztenciája) kialakulásának késleltetésére.
- Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a lopinavir/ritonavir utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa erről a kezelőorvosát.
- Mindig legyen kéznél elegendő lopinavir/ritonavir, hogy ne fogyjon el a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba kell mennie, bizonyosodjék meg, hogy van-e Önnél elég tartalék a lopinavir/ritonavir kombinációból, amíg újabbat tud beszerezni.
- Folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa másként nem rendelkezik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, a lopinavir/ritonavir is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehézséget jelenthet megkülönböztetni a lopinavir/ritonavir által okozott mellékhatásokat a más, Ön által egyidejűleg szedett gyógyszerek mellékhatásaitól vagy a HIV-fertőzés szövődményei miatt jelentkező tünetektől.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében

olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Ezt a gyógyszert szedő betegek a következő mellékhatásokról számoltak be. Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát ezekről és bármely más tünetről. Ha a probléma hosszabb ideig fennáll vagy romlik, forduljon orvosi segítségért.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1^o beteget érinthet

- hasmenés;
- émelygés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- hányás, hasi puffadás, fájdalom a gyomor környékének alsó és felső részén, szelesség, gyomorrontás, étvágycsökkenés, a gyomorsav gyomorból nyelőcsőbe való visszaáramlása (reflux), amely fájdalmat okozhat;
 - **Mondja el kezelőorvosának**, ha émelygést, hányást vagy hasi fájdalmat tapasztal, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladásra (pankréatitisz) utalhatnak.
- a gyomor, a belek, illetve a vastagbél duzzanata vagy gyulladása;
- emelkedett koleszterin vérszint, emelkedett triglicerid (zsírféleség) vérszint, magas vérnyomás;
- a szervezett csökkent képessége a cukorháztartás egyensúlyban tartására, pl. cukorbetegség, testtömegcsökkenés;
- alacsony vörösvértestszám, az általában a fertőzések leküzdését végző fehérvérsejtek számának csökkenése;
- bőrkiütés, ekcéma, zsíros bőrhámladék felhalmozódása;
- szédülés, szorongás, alvási problémák;
- fáradtságérzet, erőtlenség és energiahiány, fejfájás, a migrént is beleértve;
- aranyeres csomók;
- májgyulladás, beleértve a májenzimsszintek emelkedését;
- allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és a száj gyulladása;
- alsó légúti fertőzés;
- a nyirokcsomók megnagyobbodása;
- impotencia, kórosan bő vagy elhúzódó havivérzés vagy a menstruáció hiánya;
- izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök, ízületi, izom-, illetve hátfájdalmak;
- a perifériás (központi idegrendszeren kívüli) idegrendszer idegeinek károsodása;
- éjszakai izzadás, viszketés, bőrkiütések, köztük kiemelkedő bőrduzzanatok, bőrfertőzés, a bőr, illetve a hajhagymák gyulladása, folyadékfelhalmozódás a sejtekben, illetve a szövetekben.

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- szokatlan álmok;
- az ízézet elvesztése vagy megváltozása;
- hajhullás;
- rendellenesség az elektrokardiogramban (EKG-ban), amelyet pitvar-kamrai blokknak neveznek;
- lerakódások (plakkok) képződése az artériákban, amelyek szívrohamhoz és szélütéshez vezethetnek;
- a vérerek és a hajszálerek gyulladása;
- az epevezeték gyulladása;
- a test akaratlan remegése;
- székrekedés;
- vérröggel összefüggő mélyvénás gyulladás;
- szájszárazság;

- a székletürítés szabályozására való képtelenség;
- a közvetlenül a gyomor után következő első vékonybélszakasz gyulladása, emésztőrendszeri seb vagy fekély, emésztőrendszeri, illetve végbélvérzés;
- vörösvértestek a vizeletben;
- a bőr vagy a szemfehérje sárgulása (sárgaság);
- zsírlerakódás a májban, májmegnagyobbodás;
- a here működésének hiánya;
- valamely inaktív fertőzés tüneteinek fellángolása (immunrekonstitúció);
- étvágyfokozódás;
- a bilirubin (a vörösvértestek lebomlása során termelődő festékanyag) kórosan nagy vérszintje;
- csökkent nemi vágy;
- vesegyulladás;
- csontpusztulás, amelyet az adott terület rossz vérellátása okoz;
- szájüregi kelések vagy fekélyesedés, a gyomor és a belek gyulladása;
- veseelégtelenség;
- az izomrostok leépülése, amely az izomrosttartalom (mioglobin) vérkeringésbe történő bekerülésével jár;
- hangok (pl. zúgó, csengő vagy sípoló) hallása az egyik vagy mindkét fülben;
- remegés;
- az egyik (háromhegyű, szaknyelven trikuszipidális) szívbillentyű rendellenes záródása;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- szemrendellenesség, látászavar;
- testtömeg-gyarapodás.

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütések és hólyagok (Stevens–Johnson-szindróma és eritéma multiforme).

Ha bármilyen mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lopinavir/Ritonavir Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Műanyag tartályok esetében a felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lopinavir/Ritonavir Mylan

- A készítmény hatóanyaga a lopinavir és a ritonavir.
- Egyéb összetevők: szorbitán-laurát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kopovidon, nátrium-sztearil-fumarát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, hidroxipropil-cellulóz, talkum, poliszorbát 80.

Milyen a Lopinavir/Ritonavir Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmtabletta fehér, ovális, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű, filmbevonatú tablettá, egyik oldalán „MLR3” mélynyomással, másik oldalán sima felülettel.

120 vagy 120 x 1 db (4 dobozban 30 vagy 30 x 1 db), illetve 360 db (12 dobozban 30 db) filmtablettát tartalmazó buborék csomagolás gyűjtőcsomagolásban, valamint 120 filmtablettát tartalmazó műanyag tartályban (amely nem ehető nedvességmegkötőt tartalmaz) és 360 (3 tartályban 120 db) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
BGP Products UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

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

Česká republika
Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland
Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
BGP Products Switzerland GmbH Eesti filal
Tel: 372 6363 052

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

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

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

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

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

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

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta

lopinavir/ritonavir

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön vagy gyermeke számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert kezelőorvosa kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészt. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd: 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lopinavir/Ritonavir Mylan, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Lopinavir/Ritonavir Mylant szedni
3. Hogyan kell szedni a Lopinavir/Ritonavir Mylant?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lopinavir/Ritonavir Mylant tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lopinavir/Ritonavir Mylan, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

- Kezelőorvosa lopinavir/ritonavir kombinációt írt fel Önnek, hogy segítsen a humán immunhiány vírus (HIV)-fertőzést megfékezni. A lopinavir/ritonavir ezt úgy éri el, hogy lassítja a fertőzés terjedését a szervezetben.
- A Lopinavir/Ritonavir Mylan nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést vagy az AIDS betegséget.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt HIV által fertőzött 2 éves vagy annál idősebb gyermekek, serdülők és felnőttek alkalmazzák. A HIV az AIDS betegség kórokozó vírusa.
- A Lopinavir/Ritonavir Mylan hatóanyagai a lopinavir és a ritonavir. A lopinavir/ritonavir retrovírusellenes gyógyszer, amely a proteázgátlónak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt más vírusellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, és meghatározza, hogy mely gyógyszerek a legmegfelelőbbek az Ön számára.

2. Tudnivalók mielőtt Ön vagy gyermeke elkezdni a Lopinavir/Ritonavir Mylant szedni

Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant ha:

- allergiás a lopinavirra, a ritonavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Önnek súlyos májműködési zavarai vannak.

Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant egyik alább felsorolt hatóanyaggal sem:

- asztemizol vagy terfenadin (allergiás tünetek kezelésére alkalmazzák széles körben – ezek a gyógyszerek vény nélkül is kaphatók);
- szájon át (orálisan) szedett midazolám, triazolám (szorongásoldók és/vagy elősegítik a nyugodt alvást);
- pimozyd (skizofrénia kezelésére);

- kvetiapin (skizofrénia, bipoláris betegség és súlyos depresszió kezelésére használatos);
- lurazidon (depresszió kezelésére);
- ranolazin (krónikus mellkasi fájdalom [angina] kezelésére);
- ciszaprid (bizonyos gyomorpanaszok enyhítésére);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (fejfájások kezelésére);
- amiodaron, dronedaron (szívritmuszavarok kezelésére);
- lovasztatin, szimvasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- lomitapid (a vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazzák);
- alfuzozin (férfiaknál megnagyobbodott prosztata tüneteinek kezelésére alkalmazzák (benignus prosztata hiperplázia BPH));
- fuzidinsav (sztafilokokkusz baktérium által okozott bőrfertőzések, úgy mint ótvar vagy gyulladáso dermatitisz kezelésére alkalmazzák. A fuzidinsavat orvosi felügyelet mellett lehet szedni, ha a csontok és ízületek hosszantartó kezelésére használják (lásd „Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan” pontban);
- kolchicin (köszvény elleni gyógyszer), ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd az „**Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan**” pontot);
- elbasvir/grazoprevir (krónikus hepatitisz C-vírus [HCV] kezelésére);
- ombitaszvir/paritaprevir/ritonavir daszabuvirral kombinációban vagy anélkül (krónikus hepatitisz C-vírus [HCV] kezelésére);
- neratinib (mellrák kezelésére);
- avanafil vagy vardenafil (merevedési zavar kezelésére);
- szildenafil (a tüdő verőereiben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák). A merevedési zavar kezelésére alkalmazott szildenafil orvosi felügyelet mellett lehet szedni (lásd „**Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan**” részt);
- közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó szerek.

Olvassa el alább az „Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan” pontban megadott felsorolást, amelyben bizonyos egyéb, fokozott óvatosságot igénylő gyógyszerekről szóló információk találhatóak.

Ha Ön jelenleg bármelyik fenti gyógyszert szedi, kérje meg kezelőorvosát, hogy más betegségének gyógyszerelését vagy az antiretrovirális kezelést megfelelően módosítsa.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lopinavir/Ritonavir Mylan szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fontos információ

- A lopinavir/ritonavir kombinációt szedőknél kialakulhatnak a HIV-fertőzéshez és az AIDS-hez társuló fertőzések vagy egyéb betegségek. Ezért fontos, hogy a lopinavir/ritonavir alkalmazása során Ön kezelőorvosa felügyelete alatt maradjon.
- **E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést**, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbi betegségekben szenved/szenvedett

- A vagy B típusú **vérzékenység** (hemofília), mert a lopinavir/ritonavir fokozhatja a vérzések kockázatát.
- **Cukorbetegség** (diabétesz), mert a lopinavir/ritonavir kombinációt szedő betegek köréből emelkedett vércukorszintet jelentettek.
- **Májbetegségek** a kórtörténetben, mert a májbetegségben szenvedők, beleértve a krónikus B- vagy C-típusú vírusos májgyulladást (hepatitisz), ki vannak téve a májat érintő súlyos és esetlegesen halálos mellékhatások fokozott kockázatának.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy gyermeke az alábbiakat tapasztalja

- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, légzési nehézségek, súlyos izomgyengeség a lábokban és a karokban, mivel ezek a tünetek a vérplazma emelkedett tejsavszintjét jelezhetik.
- Szomjúság, gyakori vizeletürítés, homályos látás, illetve testtömegcsökkenés, mert ez emelkedett vércukorszintet jelezhet.
- Émelygés, hányás, hasi fájdalmak, mivel a trigliceridek (vérzsírok) szintjének jelentős emelkedése a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) kockázati tényezője, és e tünetek erre a kórállapotra utalhatnak.
- Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek korábban oportunistá fertőzése volt, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzések jelei és gyulladásos tünetei jelenhetnek meg. Feltételezések szerint ezek a tünetek az immunválasz erősödésének a következményei, amely képessé teszi a szervezetet arra, hogy felvegye a küzdelmet olyan fertőzések ellen, amelyek nyilvánvaló tünetek nélkül zajlottak le. Az oportunistá fertőzések mellett autoimmun betegségek (olyan állapot, amely akkor fordul elő, amikor az immunrendszer megtámadja a test egészséges szöveteit) is előfordulhatnak, miután elkezd gyógyszereket szedni a HIV-fertőzésének kezelésére. Az autoimmun betegségek a kezelés megkezdését követően több hónappal is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy más tünetet észlel – például izomgyengeséget, a kezekben és lábfejekben kezdődő, és a törzs irányába felfelé haladó gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy túlzott aktivitást –, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, hogy megkapja a szükséges kezelést.
- **Ízületi merevség és fájdalmak** (különösen a csípő, a térd és a váll esetén), valamint mozgási nehézségek, mivel az e gyógyszereket szedő egyes betegeknél a csont vérellátásának elvesztése által okozott csontszövet-pusztulásos csontbetegség (oszteonekrózis) alakulhat ki. Egyebek mellett a kombinált retrovírus-ellenes kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, az immunrendszer működésének súlyos mértékű elnyomása (immunoszuppresszió), a nagyobb testtömegindex tartozhat a betegség kialakulásának kockázati tényezői közé.
- **Izomfájdalom**, izomérzékenység, illetve izomgyengeség, különösen e gyógyszerek kombinációja esetén. Ritkán ezen izom-rendellenességek súlyosak voltak.
- Szédülés, ájulásérzet, ájulás, illetve rendellenes szívverés érzése. A lopinavir/ritonavir változásokat idézhet elő az Ön szívritmusában és szívének elektromos működésében. Ezek a változások észlelhetők az elektrokardiogramon (EKG-n).

Egyéb gyógyszerek és a Lopinavir/Ritonavir Mylan

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- antibiotikumok (pl. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- rosszindulatú daganatok elleni szerek (pl. abemaciklib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, a legtöbb tirozin-kináz gátló, pl. a dazatinib és a nilotinib, valamint a vinkrisztin és a vinblasztin);
- vérhígítók (pl. warfarin, rivaroxabán vorapaxár);
- depresszióellenes gyógyszerek (pl. trazodon, bupropion);
- epilepszia elleni gyógyszerek (pl. karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, lamotrigin és valproát);
- gombaellenes gyógyszerek (pl. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- köszvény elleni gyógyszerek (pl. kolchicin). Nem szedheti a Lopinavir/Ritonavir Mylant kolchicinnel, ha Önnek vese- és/vagy májproblémái vannak (lásd még a „**Ne alkalmazza a Lopinavir/Ritonavir Mylant**” pontot, feljebb);
- tuberkulózis elleni gyógyszer (bedakvilin, delamanid);
- vírusellenes gyógyszer, amelyet felnőtteknél alkalmaznak krónikus hepatitisz C (idült C-típusú májgyulladás, HCV) kezelésére (pl. glecaprevir/pibrentasvir és sofoszbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- merevedési zavarok (erektilis diszfunkció) gyógyszerei (pl. szildenafil és tadalafil);

- csont- és ízületi fertőzések (pl. csontvelőgyulladás) hosszú távú kezelésére használt fuzidinsav;
- szívgyógyszerek, köztük:
 - digoxin;
 - kalciumcsatorna-gátlók (pl. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - szívritmuszavarok elleni gyógyszerek (pl. bepridil, szisztémás lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonista (pl. maravirok);
- HIV-1 integráz gátló (pl. raltegravir);
- levotiroxin (pajzsmirigybetegségek kezelésére);
- vérkoleszterinszint-csökkentő gyógyszerek (pl. atorvasztatin, lovasztatin, roszuvasztatin és szimvasztatin);
- asztma és egyéb tüdőbetegségek, pl. idült obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésére használt gyógyszerek (pl. szalmeterol);
- tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére használt gyógyszerek (pl. boszentán, riociguat, szildenafil, tadalafil);
- az immunrendszer működését befolyásoló szerek (pl. ciklosporin, szirolimusz [rapamicin], takrolimusz);
- a dohányzásról való leszoktatáshoz használt gyógyszerek (pl. bupropion);
- fájdalomcsillapító gyógyszerek (pl. fentanil);
- morfinszerű gyógyszerek (pl. metadon);
- nem-nukleozid reverz transzkriptázgátlók (NNRTI-k) (pl. efavirenz, nevirapin);
- szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók (lásd lent a **Fogamzásgátlók** című pontot);
- proteázgátlók (pl. fozamprenavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, tipranavir);
- nyugtatók (pl. injekció formájában alkalmazott midazolám);
- szteroidok (pl. budezonid, dexametazon, flutikazon-propionát, etinil-ösztadiol, triamcinolon);

Olvassa el fent a „Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant a következő gyógyszerek egyikével sem” felsorolást, amely a lopinavir/ritonavir kombinációval együtt nem szedhető gyógyszerekről ad tájékoztatást.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

A merevedési zavarok gyógyszerei (avanafil, vardenafil, szildenafil, tadalafil)

- **Ne szedjen lopinavir/ritonavir kombinációt**, ha jelenleg avanafil vagy vardenafil használ.
- Tilos a tüdő verőerekben lévő magas vérnyomás kezelésére alkalmazott szildenafillel együtt lopinavir/ritonavir kombinációt szedni (lásd még a fenti **„Ne szedje a Lopinavir/Ritonavir Mylant”** részt).
- Ha szildenafillel vagy tadalafillel szed lopinavir/ritonavir kombinációval együtt, olyan mellékhatások kockázata állhat fenn, mint az alacsony vérnyomás, az ájulás, látászavarok és több mint 4 órán át fennálló merevedés. Ha a merevedés 4 óránál tovább tart, **azonnal** orvosi segítséget kell kérnie, hogy elkerülje a hímvessző maradandó károsodását. Kezelőorvosa meg tudja magyarázni Önnek ezeket a tüneteket.

Fogamzásgátlók

- Ha Ön jelenleg szájon át szedett vagy tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlót használ, egy kiegészítő, illetve eltérő típusú fogamzásgátló módszert (pl. gumióvszert) is alkalmaznia kell, mert a lopinavir/ritonavir csökkentheti a szájon át szedett, illetve a tapasz formájában alkalmazott fogamzásgátlók hatásosságát.
- A lopinavir/ritonavir nem csökkenti a HIV-fertőzés terjedésének kockázatát. Megfelelő elővigyázatossági intézkedéseket kell tenni (pl. gumióvszer használatával) a betegség szexuális kapcsolat révén történő terjedésének megakadályozására.

Terhesség és szoptatás

- **Azonnal** tájékoztassa kezelőorvosát, ha gyermekvállalást tervez, terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes, illetve, ha szoptat.
- Szoptató anyák nem szedhetnek lopinavir/ritonavir kombinációt, kivéve ha a kezelőorvos erre kifejezett utasítást ad.
- Nem javasolt, hogy a HIV-fertőzött anyák szoptassanak, mert fennáll annak a lehetősége, hogy a csecsemő az anyatej útján megfertőződhessen.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lopinavir/ritonavir kombinációval nem végeztek specifikus vizsgálatot a gépjárművezetésre és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt lehetséges hatásairól. Ne vezessen és ne kezeljen gépeket, ha bármely olyan mellékhatást észlel (pl. émelygést), amely befolyásolja e tevékenységek biztonságos végzését. Ehelyett lépjen kapcsolatba kezelőorvosával.

A Lopinavir/Ritonavir Mylan nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan kell szedni a Lopinavir/Ritonavir Mylant?

Fontos, hogy a Lopinavir/Ritonavir Mylan tablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, kettétörni vagy összetörni. Azok a betegek, akik nehezen tudják lenyelni a tablettákat, érdeklődjenek, hogy kapható-e ez a gyógyszer számukra megfelelőbb gyógyszerformában.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Lopinavir/Ritonavir Mylant kell szedni és mikor?

Felnőttkori alkalmazás

- A szokásos felnőtt adag naponta kétszer (vagyis 12 óránként) 400 mg/100 mg, más HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinálva. Olyan felnőtt betegek, akik korábban még nem szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a lopinavir/ritonavir tablettát naponta egyszer is szedhetik, 800 mg/200 mg adagban. Kezelőorvosa tájékoztatja Önt a beveendő tabletták mennyiségéről. Ha kezelőorvosuk úgy dönt, akkor azok a felnőtt betegek, akik korábban már szedtek más, vírusellenes gyógyszert, a lopinavir/ritonavir tablettát szedhetik naponta egyszer 800 mg/200 mg-os adagban.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt efavirenzzel, nevirapinnal, karbamazepinnel, fenobarbitállal és fenitoinnal együtt tilos naponta egyszer szedni.
- A lopinavir/ritonavir tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

2 éves és idősebb gyermekeknél történő alkalmazás

- Kezelőorvosa határozza meg a megfelelő adagot (a tabletták számát) a gyermek testmagassága és testtömege alapján.
- A lopinavir/ritonavir tabletták étkezéstől függetlenül szedhetők.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg filmtabletta formájában is hozzáférhető. A gyógyszer egyéb formái alkalmasabbak lehetnek gyermekek számára, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha Ön vagy gyermeke az előírtnál több Lopinavir/Ritonavir Mylant vett be

- Ha Ön észreveszi, hogy több lopinavir/ritonavir kombinációt vett be, mint amennyi az előírás, lépjen kapcsolatba azonnal a kezelőorvosával.
- Ha nem tudja elérni kezelőorvosát, menjen kórházba.

Ha Ön vagy gyermeke elfelejtette bevenni a Lopinavir/Ritonavir Mylant

Ha Ön naponta kétszer szedi a lopinavir/ritonavir kombinációt

- Ha Ön 6 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 6 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön naponta egyszer szedi a lopinavir/ritonavir kombinációt

- Ha Ön 12 órán belül észreveszi, hogy a szokásos beszedési időben kihagyott egy adagot, pótolja a kimaradt adagot amint lehet, azután folytassa tovább a kezelést a kezelőorvos által meghatározott szokásos adaggal, a szokásos időpontban.
- Ha Ön több mint 12 órával a szokásos beszedési idő után veszi észre, hogy kihagyott egy adagot, ne vegye be a kihagyott adagot. A következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha Ön vagy gyermeke idő előtt abbahagyja a Lopinavir/Ritonavir Mylan szedését

- Ne hagyja abba a lopinavir/ritonavir szedését, illetve ne változtassa meg napi adagját anélkül, hogy előbb beszélne kezelőorvosával.
- A lopinavir/ritonavir kombinációt minden nap kell szedni a HIV-fertőzés kontroll alatt tartásának elősegítése céljából, függetlenül attól, hogy Ön mennyire érzi jobban magát.
- A lopinavir/ritonavir rendeltetésszerű szedése biztosítja a legjobb esélyt a vírus készítménnyel szembeni ellenállóképessége (rezisztenciája) kialakulásának késleltetésére.
- Ha olyan mellékhatás lép fel, amely megakadályozza Önt a lopinavir/ritonavir utasítás szerinti alkalmazásában, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Mindig legyen kéznél elegendő lopinavir/ritonavir, hogy ne fogyjon el a gyógyszer. Ha Ön utazik vagy kórházba kell mennie, bizonyosodjék meg arról, hogy van-e Önnél elég tartalék a lopinavir/ritonavir kombinációból, amíg újabbat tud beszerezni.
- Folytassa a gyógyszer szedését, amíg kezelőorvosa másként nem rendelkezik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, a lopinavir/ritonavir is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehézséget jelenthet megkülönböztetni a lopinavir/ritonavir által okozott mellékhatásokat a más, Ön által egyidejűleg szedett gyógyszerek mellékhatásaitól vagy a HIV-fertőzés szövődményei miatt jelentkező tünetektől.

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérszírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérszírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Ezt a gyógyszert szedő betegek a következő mellékhatásokról számoltak be. Azonnal tájékoztatnia kell kezelőorvosát ezekről és bármely más tünetről. Ha a probléma hosszabb ideig fennáll vagy romlik, forduljon orvosi segítségért.

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több mint 1^o beteget érinthet

- hasmenés;
- émelygés;
- felső légúti fertőzés.

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- hányás, hasi puffadás, fájdalom a gyomor környékének alsó és felső részén, szelesség, gyomorrontás, étvágycsökkenés, a gyomorsav gyomorból nyelőcsőbe való visszaáramlása (reflux), amely fájdalmat okozhat;
 - **Mondja el kezelőorvosának**, ha émelygést, hányást vagy hasi fájdalmat tapasztal, mivel ezek hasnyálmirigy-gyulladásra (pankréatitisz) utalhatnak.
- a gyomor, a belek, illetve a vastagbél duzzanata vagy gyulladása;
- emelkedett koleszterin vérszint, emelkedett triglicerid (zsírféleség) vérszint, magas vérnyomás;
- a szervezett csökkent képessége a cukorháztartás egyensúlyban tartására, pl. cukorbetegség, testtömegcsökkenés;
- alacsony vörösvértestszám, az általában a fertőzések leküzdését végző fehérvérsejtek számának csökkenése;
- bőrkiütés, ekcéma, zsíros bőrhámladék felhalmozódása;
- szédülés, szorongás, alvási problémák;
- fáradtságérzet, erőtlenség és energiahiány, fejfájás, a migrént is beleértve;
- aranyeres csomók;
- májgyulladás, beleértve a májenzimszintek emelkedését;
- allergiás reakciók, köztük csalánkiütés és a száj gyulladása;
- alsó légúti fertőzés;
- a nyirokcsomók megnagyobbodása;
- impotencia, kórosan bő vagy elhúzódó havivérzés vagy a menstruáció hiánya;
- izomrendellenességek, pl. gyengeség és görcsök, ízületi, izom-, illetve hátfájdalmak;
- a perifériás (központi idegrendszeren kívüli) idegrendszer idegeinek károsodása;
- éjszakai izzadás, viszketés, bőrkiütések, köztük kiemelkedő bőrduzzanatok, bőrfertőzés, a bőr, illetve a hajhagymák gyulladása, folyadékfelhalmozódás a sejtekben, illetve a szövetekben.

Nem gyakori: mellékhatások 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- szokatlan álmok;
- az ízérzet elvesztése vagy megváltozása;
- hajhullás;
- rendellenesség az elektrokardiogramban (EKG-ban), amelyet pitvar-kamrai blokknak neveznek;
- lerakódások (plakkok) képződése az artériákban, amelyek szívrohamhoz és szélütéshez vezethetnek;
- a vérerek és a hajszálerek gyulladása;
- az epevezeték gyulladása;
- a test akaratlan remegése;

- székrekedés;
- vérröggel összefüggő mélyvénás gyulladás;
- szájszárazság;
- a székletürítés szabályozására való képtelenség;
- a közvetlenül a gyomor után következő első vékonybélszakasz gyulladása, emésztőrendszeri seb vagy fekély, emésztőrendszeri, illetve végbélvérzés;
- vörösvértestek a vizeletben;
- a bőr vagy a szemfehérje sárgulása (sárgaság);
- zsírlerakódás a májban, májmegnagyobbodás;
- a here működésének hiánya;
- valamely inaktív fertőzés tüneteinek fellángolása (immunrekonstitúció);
- étvágyfokozódás;
- a bilirubin (a vörösvértestek lebomlása során termelődő festékanyag) kórosan nagy vérszintje;
- csökkent nemi vágy;
- vesegyulladás;
- csontpusztulás, amelyet az adott terület rossz vérellátása okoz;
- szájüregi kelések vagy fekélyesedés, a gyomor és a belek gyulladása;
- veseelégtelenség;
- az izomrostok leépülése, amely az izomrosttartalom (mioglobin) vérkeringésbe történő bekerülésével jár;
- hangok (pl. zúgó, csengő vagy sípoló) hallása az egyik vagy mindkét fülben;
- remegés;
- az egyik (háromhegyű, szaknyelven trikuszpídális) szívbillentyű rendellenes záródása;
- forgó jellegű szédülés (vertigo);
- szemrendellenesség, látászavar;
- testtömeg-gyarapodás.

Ritka: 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet

- súlyos vagy életveszélyes bőrkiütések és hólyagok (Stevens–Johnson-szindróma és eritéma multiforme).

Ha bármilyen mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lopinavir/Ritonavir Mylant tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Műanyag tartályok esetében a felbontás után 120 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lopinavir/Ritonavir Mylan

- A készítmény hatóanyaga a lopinavir és a ritonavir.
- Egyéb összetevők: szorbitán-laurát, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, kopovidon, nátrium-sztearil-fumarát, hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol, hidroxipropil-cellulóz, talkum, poliszorbát 80.

Milyen a Lopinavir/Ritonavir Mylan külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmtabletta fehér, ovális, mindkét oldalán domború, lekerekített szélű, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán „MLR4” mélynyomással, másik oldalán sima felülettel.

60 vagy 60 x 1 db (2 dobozban 30 vagy 30 x 1 db) filmtablettát tartalmazó buborékcsoomagolás gyűjtőcsomagolásban, valamint 60 filmtablettát tartalmazó műanyag tartályban (amely nem ehető nedvességmegkötőt tartalmaz) kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Franciaország

Gyártó

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

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva
BGP Products UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България
Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika
Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Deutschland
Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

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

Ελλάδα
Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

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

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

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

Magyarország
Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

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

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

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

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

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

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

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

Sverige
Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
Mylan Healthcare SIA
Tel: + 371 676 055 80

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.