

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės

Apytiksl. 15,0 mm x 8,0 mm, balta, plėvele dengta, ovali, iš abiejų pusių išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios vienoje pusėje įspausta MLR4, o kita pusė lygi.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

Apytiksl. 18,8 mm x 10,0 mm, balta, plėvele dengta, ovali, iš abiejų pusių išgaubta tabletė nuožulniais kraštais, kurios vienoje pusėje įspausta MLR3, o kita pusė lygi.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Lopinaviras / ritonaviras, kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, skiriamas žmogaus imunodeficito virusu (ŽIV-1) infekuotiems vyresniems kaip 2 metų vaikams, paaugliams ir suaugusiesiems gydyti.

Lopinaviro / ritonaviro skyrimas ŽIV-1 infekuotiems ir proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams turi būti pagrįstas individualiu viruso atsparumo tyrimu ir paciento gydymo anamneze (žr. 4.4 ir 5.1) skyrius.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Lopinaviro / ritonaviro gali skirti tik gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

Lopinaviro / ritonaviro tabletes reikia nuryti sveikas, jų nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti.

## Dozavimas

### *Suaugusiesiems ir paaugliams*

Rekomenduojama standartinė lopinaviro / ritonaviro tablečių dozė yra 400 / 100 mg (dvi 200 / 50 mg) tabletės, vartojamos du kartus per parą valgio metu arba nevalgius.

Tais atvejais, kai gydant suaugusius pacientus reikia skirti vieną kartą per parą vartojamą dozę, galima skirti 800 / 200 mg lopinaviro / ritonaviro dozę (keturias 200 / 50 mg tabletes), vartojamą kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Vieną kartą per parą vartojama dozė turi būti skiriama tik tiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta labai mažai su proteazių inhibitoriais (PI) susijusių mutacijų (t. y. mažiau nei 3 su PI susijusios mutacijos, nustatytos atlikus klinikinį tyrimą; visą populiacijos aprašymą rasite 5.1 skyriuje). Be to, būtina atsižvelgti į mažesnio pastovaus virusologinio slopinimo (žr. 5.1 skyrių) ir didesnės viduriavimo tikimybės (žr. 4.8 skyrių) riziką, palyginti su rekomenduojama du kartus per parą vartojama dozė.

### *Vaikų populiacija (2 metų amžiaus ir vyresni)*

Suaugusiesiems skirtą lopinaviro / ritonaviro tablečių dozę (400 / 100 mg du kartus per parą) gali vartoti vaikai, sveriantys 40 kg ar daugiau, arba vaikai, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP)\* yra didesnis nei 1,4 m<sup>2</sup>. Dozavimo rekomendacijos vaikams, kurie sveria mažiau nei 40 kg arba kurių KPP yra 0,5–1,4 m<sup>2</sup>, bet kurie tabletes gali nuryti, pateiktos toliau esančiose lentelėse. Remiantis dabartiniais duomenimis, vaikams lopinaviro / ritonaviro negalima vartoti kartą per parą (žr. 5.1 skyrių).

Prieš skiriant lopinaviro / ritonaviro 100 / 25 mg tablečių mažiems vaikams, būtina įvertinti, ar jie gali nuryti nesmulkintas tabletes. Jei maži vaikai negali praryti tablečių, reikia patikrinti, ar yra kitų tinkamesnių vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra lopinaviro / ritonaviro, farmacinių formų.

Toliau esančioje lentelėje pateiktos lopinaviro / ritonaviro 100 / 25 mg tablečių dozavimo rekomendacijos pagal kūno svorį ir KPP.

<b>Dozavimo rekomendacijos vaikams, kai kartu nevirtojama efavireno ar nevirapino*</b>		
Svoris (kg)	Kūno paviršiaus plotas (m <sup>2</sup> )	Rekomenduojamas 100 / 25 mg tablečių skaičius, vartojant du kartus per parą
Nuo 15 iki 25	Nuo ≥ 0,5 iki < 0,9	2 tabletės (200 / 50 mg)
Nuo > 25 iki 35	Nuo ≥ 0,9 iki < 1,4	3 tabletės (300 / 75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletės (400 / 100 mg)

\*dozavimo pagal svorį rekomendacijos paremtos ribotais duomenimis

Jei pacientams taip patogiau, galima vartoti vien tik lopinaviro / ritonaviro 200 / 50 mg tabletes arba, siekiant gauti rekomenduojamą dozę, jas vartoti kartu su lopinaviro / ritonaviro 100 / 25 mg tabletėmis.

\*Kūno paviršiaus plotą galima apskaičiuoti pagal šią formulę:

$$KPP (m^2) = \sqrt{(\text{ūgis (cm)} \times \text{kūno svoris (kg)} / 3600)}$$

### *Jaunesniems kaip 2 metų vaikams*

Lopinaviro / ritonaviro saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

*Kartu vartojami vaistai: efavirenas arba nevirapinas*

Toliau esančioje lentelėje pateiktos lopinaviro / ritonaviro tablečių dozavimo vaikams rekomendacijos pagal KPP, kai kartu vartojama efavirenzo arba nevirapino.

<b>Dozavimo rekomendacijos vaikams, kai kartu vartojama efavirenzo arba nevirapino</b>	
Kūno paviršiaus plotas (m <sup>2</sup> )	Rekomenduojama lopinaviro / ritonaviro dozė (mg), vartojama du kartus per parą. Atitinkamą dozę galima gauti vartojant dviejų galimų stiprumų lopinaviro / ritonaviro tabletes: 100 / 25 mg ir 200 / 50 mg.*
Nuo ≥ 0,5 iki < 0,8	200 / 50 mg
Nuo ≥ 0,8 iki < 1,2	300 / 75 mg
Nuo ≥ 1,2 iki < 1,4	400 / 100 mg
≥ 1,4	500 / 125 mg

\* Tablečių negalima kramtyti, laužyti arba smulkinti.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas buvo stebimas vidutiniškai 30% lopinaviro kiekio padidėjimas, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 5.2 skyrių). Nėra duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Šiems pacientams negalima skirti lopinaviro / ritonaviro (žr. 4.3 skyrių).

#### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nežymus, todėl jų koncentracijos padidėjimo kraujo plazmoje nesitikima pacientams su sutrikusia inkstų funkcija. Lopinaviras ir ritonaviras yra gerai surišantys baltymus, todėl mažai tikėtina, kad jie gali būti pašalinti atliekant peritoninę dializę ar hemodializę.

#### *Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis*

- Nėštumo ir pogimdyminiu laikotarpiu lopinaviro / ritonaviro dozės koreguoti nereikia.
- Kadangi trūksta farmakokinetinių ir klinikinių duomenų, nėščioms moterims lopinaviro / ritonaviro vartoti kartą per parą nerekomenduojama.

#### Vartojimo metodas

Lopinaviro / ritonaviro tabletės yra vartojamos per burną, tabletę reikia nuryti visą, nekramtant, nelaužant ir netraiskant. Lopinaviro / ritonaviro tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgus.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kurioms 6.1 skyriuje nurodytoms pagalbinėms medžiagoms. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas.

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablečių sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Jo negalima vartoti kartu su vaistais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kurių padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti sunkius ir(ar) gyvybei gresiančius reiškinius. Šie vaistiniai preparatai išvardyti toliau

<b>Vaistinio preparato grupė</b>	<b>Vaistinio preparato pavadinimas</b>	<b>Pagrindimas</b>
<b>Padidėja kartu vartojamo vaistinio preparato kiekis</b>		

<b>Vaistinio preparato grupė</b>	<b>Vaistinio preparato pavadinimas</b>	<b>Pagrindimas</b>
Alfa <sub>1</sub> adrenoreceptorių antagonistas	Alfuzozinas	Padidėjusi alfuzozino koncentracija plazmoje gali sukelti sunkią hipotenziją. Kartu skirti alfuzozino negalima (žr. 4.5 skyrių)
Antiangininiai vaistiniai preparatai	Ranolazinas	Padidėjusi ranolazino koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
Antiaritminiai vaistiniai preparatai	Amjodaronas, dronedaronas	Plazmoje padidėja amjodarono ir dronedarono koncentracija. Tuo būdu padidėja aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Antibiotikas	Fuzido rūgštis	Plazmoje padidėja fuzido rūgšties koncentracija. Negalima kartu skirti fuzido rūgšties esant odos infekcijoms (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo vėžio	Neratinibas	Padidėjusi neratinibo koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. skyrių 4.5).
	Venetoklaksas	Padidėjusi venetoklakso koncentracija plazmoje. Padidėjusi navikų lizės sindromo rizika vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazės metu (žr. 4.5 skyrių).
Vaistai nuo podagros	Kolchicinas	Padidėjusi kolchicino koncentracija plazmoje. Galimos sunkios ir / ar gyvybei pavojingos reakcijos pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
Antihistamininiai vaistiniai preparatai	Astemizolas, terfenadinas	Plazmoje padidėja astemizolo ir terfenadino koncentracijos. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Antipsichoziniai vaistiniai preparatai / neuroleptikai	Lurazidonas	Padidėjusi lurazidono koncentracija plazmoje gali padidinti galimų rimtų ir (arba) gyvybei pavojingų reakcijų riziką (žr. 4.5 skyrių).
	Pimozidas	Plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.5 skyrių).
	Kvetiapinas	Padidėja kvetiapino koncentracija plazmoje, tai gali sukelti komą. Vartoti kartu su kvetiapinu negalima (žr. 4.5 skyrių).
Skalsių alkaloidai	Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Skalsių alkaloidų koncentracijos padidėjimas plazmoje gali sukelti ūmų apsinuodijimą skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.5 skyrių).
Medžiaga, veikianti virškinimo trakto judrumą	Cisapridas	Plazmoje padidėja cisaprido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių aritmijų pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Hepatito C virusą tiesiogiai veikiantys	Elbasviras / grazopreviras	

Vaistinio preparato grupė	Vaistinio preparato pavadinimas	Pagrindimas
antivirusiniai vaistai	Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras su arba be dasabuviro	Alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių). Padidėjusi paritaprevito koncentracija plazmoje; kartu alanino transaminazės (ALT) kiekio padidėjimo rizika (žr. 4.5 skyrių).
Lipidų kiekį keičiantys vaistai HMG Ko-A reduktazės inhibitoriai	Lovastatinas, simvastatinas	Padidėjusi lovastatino ir simvastatino koncentracijai plazmoje; tuo būdu padidėja miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, pavojus (žr. 4.5 skyrių).
Mikrosominis trigliceridus pernešančio baltymo (MTPB) inhibitorius	Lomitapidas	Padidėja lomitapido koncentracija plazmoje (žr. 4.5 skyrių).
Fosfodiesterazės (PDE5) inhibitoriai	Avanafilis	Padidėja avanafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrių).
	Sildenafilis	Negalima kartu skirti tiksliai gydant plautinę arterinę hipertenziją (PAH). Padidėja sildenafilio koncentracija plazmoje. Tuo būdu padidėja su juo susijusių nepageidaujamų reiškinių (įskaitant hipotenziją ir apalpimą) galimybė. Žr. 4.4 skyrių ir 4.5 skyrių apie sildenafilio vartojimą kartu pacientams, kuriems yra erekcijos sutrikimų.
	Vardenafilis	Padidėja vardenafilio koncentracija plazmoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyriuose).
Raminamieji / migdantieji vaistiniai preparatai	Per burną vartojami midazolamas, triazolamas	Padidėja per burną vartojamų midazolamo ir triazolamo koncentracijos plazmoje. Tuo būdu padidėja per stipraus raminamojo poveikio ir kvėpavimo slopinimo, susijusių su minėtomis medžiagomis, pavojus. Apie išpėjimus parenteraliai vartojant midazolamą žr. 4.5 skyriuje.
<b>Lopinaviro / ritonaviro kiekis plazmoje sumažėja</b>		
Augaliniai preparatai	Jonažolė	Vartojant augalinius preparatus, kuriuose yra jonažolių ( <i>Hypericum perforatum</i> ) yra pavojus, kad sumažės lopinaviro ir ritonaviro koncentracijos plazmoje ir jų klinikinis poveikis (žr. 4.5 skyrių)

#### 4.4 Specialūs išpėjimai ir atsargumo priemonės

*Pacientai, sergantys kitomis ligomis*

##### Kepenų sutrikimas

Lopinaviro / ritonaviro saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems sunkia kepenų liga, neištirti.

Lopinaviro / ritonaviro negalima skirti, kai yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių). Sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gaunantiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą yra padidėjusi sunkių ir galimai mirtinų

nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Kai kartu skiriamas antivirusinis hepatito B ar C gydymas, žr. atitinkamą informaciją apie šiuos vaistus.

Pacientams, kurių kepenų funkcija jau buvo sutrikusi, taip pat sergantiems lėtiniu hepatitu, vartojant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, dažniau sutrinka kepenų funkcija, todėl juos reikia stebėti pagal standartinius reikalavimus. Jei jiems pablogėja kepenų liga, gydymą šiuo vaistu reikia nutraukti laikinai ar visam laikui. Buvo gauta pranešimų, jog pacientams su ŽIV-1 mono-infekcija ir pacientams, kuriems, po buvusio kontakto, pradedamas profilaktinis gydymas lopinaviru/ritonaviru ir kitais antiretrovirusiniais vaistais, jau per pirmas 7 dienas padidėja transaminazių kiekis su ar be bilirubino kiekio padidėjimu. Kai kuriais atvejais kepenų funkcijos sutrikimas buvo sunkus.

Prieš pradėdant gydymą lopinaviru/ritonaviru reikia atlikti visus reikiamus laboratorinius tyrimus, ir viso gydymo metu būtinas atidus stebėjimas.

### Inkstų sutrikimas

Kadangi lopinaviro ir ritonaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, padidės šių vaistų koncentracija plazmoje. Lopinaviras ir ritonaviras labai gerai jungiasi su baltymais, todėl mažai tikėtina, kad jų reikšmingai pasišalintų hemodializės ar peritoninės dializės metu.

### Hemofilija

Yra duomenų apie padidėjusį kraujavimą, taip pat spontaniškas odos hematomas ir hemartrozes pacientams, sergantiems A bei B tipo hemofilija ir gydytiems proteazės inhibitoriais. Kai kuriems iš jų buvo papildomai skiriamas VIII faktorius. Daugiau kaip pusei šių asmenų buvo tęsiamas ar atnaujintas nutrauktas gydymas proteazės inhibitoriais. Nustatytas priežastinis ryšys, nors veikimo mechanizmas neišaiškintas. Todėl hemofilija sergantys pacientai turi žinoti apie didesnę kraujavimo galimybę.

### Pankreatitas

Lopinaviro / ritonaviro vartojantiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemija, pasitaikė pankreatito atvejų. Dažniausiai tokiems pacientams anksčiau yra buvęs pankreatitas ir(ar) jie kartu buvo gydomi kitais vaistais, susijusiais su pankreatitu. Ryškiai padidėjęs trigliceridų kiekis yra pankreatito rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems yra pažengusi ŽIV liga, yra didesnis pavojus, kad gali padidėti trigliceridų kiekis ir išsivystyti pankreatitas.

Pankreatitą reikia įtarti atsiradus jam būdingų klinikinių požymių (pykinimui, vėmimui, pilvo skausmui) ar laboratorinių rodiklių pokyčiams (pvz., padidėjus serumo lipazės ar amilazės aktyvumui). Pacientus, kuriems atsiranda šių požymių, reikia ištirti, ir jeigu pankreatito diagnozė patvirtinama, gydymą lopinaviru / ritonaviru nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

### Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG), gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jiroveci* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso (*Graves*) liga ir autoimuninis hepatitas), atsirandančius imuniteto atsistatymo fone, nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios.

### Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), jos atvejų aprašyta ypač pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems kombinuotais antiretrovirusiniais preparatais (KARG). Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

### PR intervalo pailgėjimas

Nustatyta, kad lopinaviras ir ritonaviras kai kuriems suaugusiems sveikiems asmenims sukelia nedidelį besimptomį PR intervalo pailgėjimą. Retai registruota 2-ojo ar 3-ojo laipsnio atroventrikulinės blokados atvejų lopinaviru ir ritonaviru gydytiems pacientams, kurie jau sirgo struktūrine širdies liga, arba, kuriems buvo laidžiosios sistemos sutrikimų, arba, kurie vartojo PR intervalą ilginančių vaistų (pvz., verapamilio ar atazanaviro). Šiems pacientams lopinaviro / ritonaviro reikia skirti atsargiai (žr. 5.1 skyrių).

### Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

### Sąveika su kitais vaistais

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablečių sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, abu jie yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai. Tikėtina, kad lopinaviras / ritonaviras gali padidinti vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje. Padidėjusi kartu vartojamų vaistų koncentracija gali sustiprinti ar pailginti jų gydomąjį poveikį bei sukelti daugiau nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, tokie kaip proteazės inhibitoriai, gali padidinti bedakvilino ekspoziciją, dėl kurios gali padidėti su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reakcijų rizika. Todėl bedakvilino ir lopinaviro / ritonaviro derinio reikia vengti. Tačiau jei nauda viršija riziką, atsargiai bedakviliną su lopinaviru / ritonaviru vartoti galima. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.5 skyrių bei bedakvilino PCS).

Skiriant delamanidą kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi (pvz., lopinaviru / ritonaviru), gali padidėti delamanido metabolito ekspozicija, kuri yra susijusi su QTc intervalo pailgėjimu. Todėl, jeigu manoma, kad delamanidą skirti kartu su lopinaviru / ritonaviru būtina, rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG visą gydymo delamanidu laikotarpį (žr. 4.5 skyrių ir delamanido PCS).

Buvo gauta pranešimų apie gyvybei pavojingas ar mirtinas vaistinių preparatų sąveikas pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A inhibitoriais, tokiais kaip ritonaviras. Negalima vartoti kartu su kolchicinu pacientams, kurių inkstų ir / ar kepenų veikla sutrikusi (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama lopinaviro / ritonaviro derinti su:



- tadafiliu, vartojamu gydyti plautinę arterinę hipertenziją (žr. 4.5 skyrių);
- riociguatu (žr. 4.5 skyrių);
- vorapaksaru (žr. 4.5 skyrių);
- fuzido rūgštimi, skiriama kaulų – sąnarių infekcijoms gydyti (žr. 4.5 skyrių);
- salmeteroliu (žr. 4.5 skyrių);
- rivaroksabanu (žr. 4.5 skyrių).

Lopinaviro / ritonaviro ir atorvastatino kombinacija yra nerekomenduojama. Jei manoma, kad atorvastatino vartojimas yra būtinas, reikia skirti mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir pacientą atidžiai stebėti. Taip pat reikia laikytis atsargumo priemonių ir galbūt mažinti dozes, kai lopinaviro / ritonaviro vartojama kartu su rozuvastatinu. Jei būtina gydyti HMG-KoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti pravastatiną ar fluvastatiną (žr. 4.5 skyrių).

#### *PDE5 inhibitoriai*

Ypač atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadafilį erekcijos sutrikimų gydymui, pacientams, kurie gydomi lopinaviru / ritonaviru. Tikėtina, kad vartojant kartu lopinaviro / ritonaviro ir šių vaistinių preparatų, ryškiai padidėja jų koncentracija ir tai gali būti susiję su pašaliniu poveikiu, tokiu kaip hipotenzija, alpimas, regos sutrikimai ir pailgėjusi erekcija (žr. 4.5 skyrių). Kartu vartoti avanafilį ar vardenafilį ir lopinavirą/ritonavirą yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartu vartoti sildenafilį, skirtą plautinės arterijos hipertenzijos gydymui, su lopinaviru / ritonaviru yra draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Ypač atsargiai lopinaviro / ritonaviro reikia skirti kartu su vaistais, ilginančiais QT intervalą, t. y. su chlorfeniraminu, chinidinu, eritromicinu, klaritromicinu. Lopinaviras / ritonaviras gali padidinti šių kartu vartojamų vaistų koncentraciją, dėl to gali padažnėti su jais susijusios nepageidaujami širdies reakcijos. Iki klinikinių lopinaviro / ritonaviro tyrimų metu stebėta nepageidaujamų širdies reiškinių, todėl dar negalima paneigti galimo šio vaisto poveikio širdžiai (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Nerekomenduojama kartu su lopinaviru / ritonaviru vartoti rifampicino. Rifampicino vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru ryškiai sumažėja lopinaviro koncentracija, dėl ko gali reikšmingai sumažėti lopinaviro gydomasis poveikis. Reikiama lopinaviro/ritonaviro koncentracija gali susidaryti didinant lopinaviro / ritonaviro dozę, bet tai kelia didesnę toksinio poveikio kepenims ir virškinimo traktui riziką. Todėl kartu šių preparatų neskirti, išskyrus neišvengiamus atvejus (žr. 4.5 skyrių).

Nerekomenduojama lopinaviro / ritonaviro vartoti kartu su flutikazonu ar kitais gliukokortikoidais, kurie metabolizuojami dalyvaujant CYP3A4, pavyzdžiui, budezonidu ir triamicinolonu, nebent galima gydymo nauda yra didesnė nei sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo (Cushing) sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą, rizika (žr. 4.5 skyrių).

#### Kita

Lopinaviras / ritonaviras neišgydo nuo ŽIV infekcijos ar AIDS. Net ir vartojant lopinaviro / ritonaviro išlieka ŽIV perdavimo kitiems asmenims per lytinį kontaktą ar per kraują rizika. Būtina laikytis atitinkamų atsargumo priemonių. Lopinaviro / ritonaviro vartojantiems pacientams vis tiek gali prasidėti infekcija ar kita su ŽIV ar AIDS susijusi liga.

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan sudėtyje yra natrio

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablečių sudėtyje yra lopinaviro ir ritonaviro, kurie abu yra P450 izoformos CYP3A inhibitoriai *in vitro*. Lopinaviras / ritonaviras gali padidinti kartu vartojamų vaistų, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A, koncentraciją plazmoje, dėl to gali sustiprėti ar pailgėti jų gydomasis poveikis bei padaugėti nepageidaujamų reakcijų. Kliniškai reikšminga lopinaviro / ritonaviro koncentracija neslopina CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ar CYP1A2 (žr. 4.3 skyrių).

Nustatyta, kad lopinaviras / ritonaviras *in vivo* indukuoja savo paties metabolizmą ir didina kai kurių vaistų, metabolizuojamų citochromo P450 fermentų (įskaitant CYP2C9 ir CYP2C19) ir gliukuronizacijos būdu, biotransformaciją. Tai gali sąlygoti mažesnę kartu vartojamų vaistų koncentraciją plazmoje ir mažinti jų efektyvumą.

Vaistiniai preparatai, kurių negalima vartoti dėl tikėtinos sąveikos ir galimų sunkių nepageidaujamų reiškinių, išvardyti skyriuje 4.3.

Visi sąveikos tyrimai, kai kitaip nenurodyta, buvo atlikti naudojant lopinaviro / ritonaviro kapsulės, kurios sukelia maždaug 20% mažesnę ekspoziciją lopinavirui nei vartojant 200/50 mg tablečių.

Žinomos ir teorinės sąveikos su antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardintos lentelėje žemiau. Šis sąrašas nėra išsamus ar baigtinis. Reikia remtis atskiromis PCS.

##### Sąveikos lentelė

Lopinaviro / ritonaviro sąveikos su kitais kartu vartojamais vaistiniais preparatais yra išvardintos žemiau lentelėje (padidėjimas yra žymimas “↑”, sumažėjimas “↓”, jokių pokyčių “↔”, kartą per parą “QD”, du kartus per parą “BID”, tris kartus per parą “TID”).

Jei kitaip nenurodyta, tyrimai atlikti skiriant rekomenduojamą lopinaviro/ritonaviro dozę (t. y. 400/100 mg du kartus per parą).

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC,</b> <b>C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<b>Antiretrovirusiniai vaistai</b>		
<i>Nukleozidiniai/Nukleotidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Stavudinas, Lamivudinas	Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas.
Abakaviras, Zidovudinas	Abakaviras, Zidovudinas: Dėl lopinaviro / ritonaviro gliukuronizavimo gali sumažėti koncentracija.	Kliniškai reikšmingas abakaviro ir zidovudino koncentracijų sumažėjimas nežinomas.

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Tenofoviro dizoproksilio fumaratas (DF) 300 mg QD  (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio)	Tenofoviras: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinaviras: ↔	Dozės koregavimas nereikalingas. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali padidinti tenofoviro sukeltus nepageidaujimus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus.
<i>Nenukleozidiniai atgalinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</i>		
Efavirenzas, 600 mg QD	Lopinaviras: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Lopinavir/Ritonavir Mylan tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skiriama kartu su efavirenzu. Negalima skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas efavirenzas.
Efavirenzas, 600 mg QD  (Lopinaviras/ritonaviras 500/125 mg BID)	Lopinaviras: ↔ (atitinkamai 400/100 mg BID skiriant į vieną)	
Nevirapinas, 200 mg BID	Lopinaviras: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Lopinavir/Ritonavir Mylan tablečių dozė turi būti padidinta iki 500/125 mg du kartus per parą, kai ji skiriama kartu su nevirapinu. Negalima skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas nevirapinas.
Etravirinas  (Lopinaviro / ritonaviro tabletės 400/100 mg BID)	Etravirinas: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinaviras: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Rilpivirinas  (Lopinaviro / ritonaviro kapsulės 400/100 mg BID)	Rilpivirinas: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinaviras: AUC: ↔	Kartu vartojant Lopinavir/Ritonavir Mylan ir rilpiviriną, padidėja rilpivirino koncentracija plazmoje, tačiau dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (CYP3A fermentų slopinimas)	
<i>ŽIV CCR5 – antagonistas</i>		
Maravirokas	Maravirokas: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Kadangi lopinaviras/ritonaviras slopina CYP3A.	Maraviroko dozė turi būti sumažinta iki 150 mg du kartus per parą, kai kartu vartojamas su Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg du kartus per parą.
<i>Integrazės inhibitorius</i>		
Raltegraviras	Raltegraviras: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia.
<i>Skyrimas kartu su kitais ŽIV proteazės inhibitoriais(PI)</i> Pagal dabartines gydymo gaires, dviguba proteazių inhibitorių terapija yra nerekomenduojama.		
Fosamprenaviras/ ritonaviras (700/100 mg BID)  (Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg BID)  ar  Fosamprenaviras (1400 mg BID)  (Lopinaviras/ritonaviras 533/133 mg BID)	Fosamprenaviras: Amprenaviro koncentracija žymiai sumažėja.	Kartu skiriant didesnės fosamprenaviro dozės (1400 mg BID) su lopinaviru/ritonaviru (533/133 mg BID) pacientams, kurie jau yra gydyti proteazių inhibitoriais, dažniau pasireiškė virškinimo trakto nepageidaujami reiškiniai ir trigliceridų kiekio padidėjimas, be virologinio veiksmingumo padidėjimo, lyginant su standartinėmis fosamprenaviro/ritonaviro dozėmis. Šių vaistinių preparatų skyrimas kartu nerekomenduojamas.  Negalima skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas amprenaviras.
Indinaviras, 600 mg BID	Indinaviras: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3.5-kartų C <sub>max</sub> : ↓ (atitinkamai su vien indinaviro 800 mg TID)	Neuvo nustatytos tinkamos dozės šiam deriniui, atsižvelgiant į veiksmingumą ir saugumą.

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	Lopinaviras: ↔ (atitinkamai su istoriniu palyginimu)	
Sakvinaviras 1000 mg BID	Sakvinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia
Tipranaviras/ritonaviras (500/100 mg BID)	Lopinaviras: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Kartu skirti šiuos vaistus nerekomenduojama.
<i>Rūgštingumą mažinantys vaistai</i>		
Omeprazolas (40 mg QD)	Omeprazolas: ↔  Lopinaviras: ↔	Dozės koreguoti nereikia
Ranitidinas (150 mg vienkartinė dozė)	Ranitidinas: ↔	Dozės koreguoti nereikia
<i>Alfa adrenoreceptorių antagonistai:</i>		
Alfuzozinas	Alfuzozinas: Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikėtina, kad padidės alfuzozino koncentracijos.	Negalima kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan ir alfuzozino (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti su alfuzozinu susijęs toksinis poveikis, įskaitant hipotenziją.
<i>Analgetikai</i>		
Fentanilis	Fentanilis: Padidėjusi nepageidaujamo poveikio rizika (kvėpavimo funkcijos slopinimas, sedacija) dėl padidėjusios koncentracijos plazmoje, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti nepageidaujama poveikį (ypatingai kvėpavimo funkcijos slopinimą, bet taip pat ir sedaciją), kuomet fentanilis skiriamas kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Antiangininiai vaistiniai preparatai</i>		
Ranolazinas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės ranolazino koncentracija.	Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su ranolazinu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiaritmikai</i>		
Amjodaronas, dronedaronas	Amjodaronas, dronedaronas: koncentracija gali padidėti dėl lopinaviro / ritonaviro CYP3A4 slopinimo.	Lopinavir/Ritonavir Mylan ir amjodarono ar dronedarono kartu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių), nes gali padidėti aritmijų ar kitų sunkių nepageidaujamų reakcijų pavojus.

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Digoksinas	Digoksinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras slopina P-glikoproteiną. Digoksino kiekio padidėjimas sumažėja bėgant laikui, kai P-gp indukcija mažėja	Kartu skiriant digoksiną ir Lopinavir/Ritonavir Mylan turi būti užtikrintos atsargumo priemonės ir digoksino koncentracijos stebėjimas. Ypatingų atsargumo priemonių reikia imtis skiriant Lopinavir/Ritonavir Mylan pacientams, kurie vartoja digoksiną, nes smarkus ritonaviro P-gp slopinimo poveikis labai padidina digoksino kiekį. Pradėjus vartoti digoksiną pacientams, kurie jau vartoja Lopinavir/Ritonavir Mylan, tikėtina, kad digoksino koncentracija padidės mažiau nei tikimasi.
Bepridilis, sisteminis lidokainas ir Kvinidinas	Bepridilis, sisteminis lidokainas, Kvinidinas: Jų koncentracija gali padidėti, skiriant su lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti vaistų koncentraciją.
<i>Antibiotikai</i>		
Klaritromicinas	Klaritromicinas: Vidutiniškai padidėja klaritromicino AUC, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A	Pacientams su inkstų pakenkimu (KrKL < 30 ml/min) reikia apsvarstyti klaritromicino dozės sumažinimą (žr. 4.4 skyrių). Atsargiai skirti klaritromiciną su Lopinavir/Ritonavir Mylan pacientams su inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimais.

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams  Geometrinis pokytis (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Priešvėžiniai vaistai</i>		
Abemaciklibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Reikia vengti vartoti kartu abemaciklibą su Lopinavir/Ritonavir Mylan. Jei šio derinio vartojimas neišvengiamas, dozės koregavimo rekomendacijas žiūrėkite abemaciklibo PCS. Atidžiai stebėkite dėl nepageidaujamų reakcijų susijusių su abemaciklibu.
Apalutamidas	Apalutamidas yra vidutinio stiprumo ar stiprus CYP3A4 induktorius, todėl gali sumažėti lopinaviro / ritonaviro ekspozicija.  Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti apalutamido koncentracijos serume.	Lopinavir/Ritonavir Mylan ekspozicijos sumažėjimas gali baigtis potencialiu virusologinio atsako praradimu. Taip pat, kartu vartojant apalutamidą ir Lopinavir/Ritonavir Mylan, dėl padidėjusios apalutamido koncentracijos gali pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai, įskaitant traukulius. Lopinavir/Ritonavir Mylan nerekomenduojama vartoti kartu su apalutamidu.
Afatinibas  (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Afatinibas: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Padidėjimo mastas priklauso nuo ritonaviro vartojimo laiko.  Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama BCRP (krūties vėžio atsparumo baltymo [angl. <i>breast cancer resistance protein</i> ] / ABCG2) ir stipraus P-gp slopinimo.	Afatinibą su Lopinavir/Ritonavir Mylan reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos afatinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su afatinibu susijusių NRV.
Ceritinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Ceritinibą su Lopinavir/Ritonavir Mylan reikia vartoti atsargiai. Dozavimo koregavimo rekomendacijos pateikiamos ceritinibo PCS. Reikia stebėti, ar neatsiranda su ceritinibu susijusių NRV.

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, vinkristinas, vinblastinas	Dauguma tirozino kinazės inhibitorių, tokių kaip dazatinibas ir nilotinibas, taip pat vinkristinas ir vinblastinas. Didesnė nepageidaujamų reiškinių rizika dėl padidėjusios koncentracijos serume, nes lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A4.	Rekomenduojama atidžiai stebėti šių priešvėžinių vaistų toleravimą.
Enkorafenibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti enkorafenibo koncentracijos serume.	Kartu vartojant enkorafenibą ir Lopinavir/Ritonavir Mylan gali padidėti enkorafenibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant sunkaus nepageidaujamo reiškinio - QT intervalo pailgėjimo - riziką. Reikia vengti kartu vartoti enkorafenibą ir Lopinavir/Ritonavir Mylan. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Lopinavir/Ritonavir Mylan turi būti vartojamas, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl saugumo.
Ibrutinibas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Kartu vartojant ibrutinibą ir Lopinavir/Ritonavir Mylan gali padidėti ibrutinibo ekspozicija, dėl kurios gali padidėti toksiškumo rizika, įskaitant naviko irimo sindromo riziką. Reikia vengti kartu vartoti ibrutinibą ir Lopinavir/Ritonavir Mylan. Jei manoma, kad nauda yra didesnė už riziką, ir Lopinavir/Ritonavir Mylan turi būti vartojamas, ibrutinibo dozė turi būti sumažinta iki 140 mg. Pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl toksiškumo.
Neratinibas	Dėl ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Neratinibą ir Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu vartoti draudžiama dėl rimtų ir (arba) galimai gyvybei pavojingų reakcijų įskaitant hepatotoksiškumą (žr.



<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Venetoklaksas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	<p>skyrių 4.3).</p> <p>Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru gali padidėti koncentracijos serume, sukeldamos padidėjusią naviko irimo sindromo riziką vartojimo pradžioje ir dozės didinimo fazėje (žr. 4.3 skyrių ir venetoklakso PCS).</p> <p>Pacientams, baigusiems dozės didinimo fazę ir vartojantiems pastovią venetoklakso paros dozę, venetoklakso dozę reikia sumažinti mažiausiai 75 %, jeigu jo vartojama kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (dozavimo instrukcijos pateikiamos venetoklakso PCS). Pacientus reikia atidžiai stebėti, ar neatsiranda su venetoklakso toksiškumu susijusių požymių.</p>
<i>Antikoagulantai</i>		
Varfarinas	Varfarinas: Koncentracija serume gali būti paveikta, nes lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9.	Rekomenduojama stebėti INR.
Rivaroksabanas (Ritonaviras 600 mg du kartus per parą)	Rivaroksabanas: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Kadangi lopinaviras/ritonaviras slopina CYP3A ir P-gp.	Kartu vartojant rivaroksabaną ir Lopinavir/Ritonavir Mylan gali padidėti rivaroksabano poveikis, kuris gali padidinti kraujavimo riziką. Rivaroksabano vartojimas nerekomenduojamas pacientams, gydomiems Lopinavir/Ritonavir Mylan (žr. 4.4 skyrių).
Vorapaksaras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Vorapaksaro ir Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir vorapaksaro PCS).
<i>Prieštraukuliniai</i>		
Fenitoinas	Fenitoinas: Nusistovėjusios koncentracijos vidutiniškai sumažėjo, nes	Skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan su fenitoinu reikia labai atsargiai. Reikia stebėti fenitoino kiekį, kai

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	lopinaviras / ritonaviras indukuoja CYP2C9 ir CYP2C19.  Lopinaviras: Koncentracijos sumažėja, nes CYP3A indukuojama fenitoino.	jis skiriamas kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan. Kartu su fenitoinu skiriant Lopinavir/Ritonavir Mylan reikia numatyti galimą Lopinavir/Ritonavir Mylan dozės padidinimą. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenumatytas. Negalima skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas fenitoinas.
Karbamazepinas ir fenobarbitalis	Karbamazepinas: Koncentracija plazmoje gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.  Lopinaviras: Koncentracijos gali sumažėti, nes CYP3A indukuojama karbamazepino ir fenobarbitalio.	Reikia atsargiai skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su karbamazepinu ir fenobarbitaliu. Skiriant karbamazepiną ir fenobarbitalį su Lopinavir/Ritonavir Mylan, reikia stebėti karbamazepino ir fenobarbitalio lygį. Kartu su karbamazepinu ar fenobarbitaliu skiriant Lopinavir/Ritonavir Mylan reikia numatyti, kad gali prireikti didinti Lopinavir/Ritonavir Mylan dozę. Klinikinėje praktikoje dozės koregavimas nenumatytas. Negalima skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan vieną kartą per parą, kai kartu skiriamas karbamazepinas ir fenobarbitalis.
Lamotriginas ir Valproatas	Lamotriginas: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 46% C <sub>min</sub> : ↓ 56%  Dėl lamotrigino gliukuronizacijos indukcijos.  Valproatas: ↓	Pacientus reikia atidžiai stebėti, nes gali sumažėti valproinės rūgšties efektas, kai kartu vartojamas Lopinavir/Ritonavir Mylan ir valproinė rūgštis arba valproatas.  <u>Pacientams pradedant arba baigiant vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan, kai tuo pačiu metu yra vartojama</u>

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams Geometrinis pokytis (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan
		<p><u>palaikomoji lamotrigino dozė:</u> gali prireikti padidinti lamotrigino dozę, jei pridedama Lopinavir/Ritonavir Mylan, arba sumažinti, jei Lopinavir/Ritonavir Mylan vartojimas yra nutraukiamas, ir todėl reikia sekti lamotrigino koncentraciją kraujo plazmoje prieš pradėdant vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan, 2 savaites nuo vartojimo pradžios arba nutraukus Lopinavir/Ritonavir Mylan vartojimą tam, kad būtų nustatyta, ar reikia koreguoti lamotrigino dozę.</p> <p><u>Pacientams, kurie šiuo metu vartoja Lopinavir/Ritonavir Mylan ir pradeda vartoti lamotriginą:</u> dozės priderinimas prie rekomenduojamo lamotrigino dozės išplėtimo nebūtinai.</p>
<i>Antidepresantai ir raminantys</i>		
<p>Trazodono vienkartinė dozė</p> <p>(Ritonaviras, 200 mg BID)</p>	<p>Trazodonas: AUC: ↑ 2.4-kartų</p> <p>Nepageidaujami reiškiniai kaip pykinimas, svaigimas, hipotenzija ir alpimas buvo stebėti, kartu vartojant trazodoną su ritonaviru.</p>	<p>Nežinoma ar Lopinavir/Ritonavir Mylan kombinacija su trazodonu sąlygoja jo poveikio suintensyvėjimą. Tokių derinių reikia skirti atsargiai ir reikia pagalvoti apie mažesnės trazodono dozės skyrimą.</p>
<i>Priešgrybeliniai</i>		
<p>Ketokonazolas ir Itrakonazolas</p>	<p>Ketokonazolas, Itrakonazolas: koncentracija serume gali padidėti, nes lopinaviras / ritonaviras inhibuoja CYP3A.</p>	<p>Didelės ketokonazolio ir itrakonazolio (&gt; 200 mg/parą) dozės nerekomenduojamos.</p>
<p>Vorikonazolas</p>	<p>Vorikonazolas: Koncentracija gali sumažėti.</p>	<p>Reikia vengti kartu skirti vorikonazolį ir mažas ritonaviro dozes (100 mg BID), kurių yra Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletėse, nebent naudos ir rizikos įvertinimas vistik nurodytų, kad vorikonazolį skirti būtina.</p>

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b>  <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
<i>Vaistai nuo podagros:</i>		
Vienkartinė kolchicino dozė  (Ritonaviras 200 mg du kartus per parą)	Kolchicinas: AUC : ↑ 3-kartus C <sub>max</sub> : ↑ 1.8-kartus Dėl P-gp ir/ ar CYP3A4 slopinimo ritonaviru.	Negalima kartu vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan su kolchicinu pacientams, kuriems yra inkstų ir / ar kepenų nepakankamumas, nes gali padaugėti su kolchicinu susijusių sunkių ir / arba gyvybei pavojingų reakcijų, pvz., toksinis poveikis nervams ir raumenims (įskaitant rabdomiolizę), ypač pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų ar inkstų veikla (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali ir kuriems reikalingas gydymas Lopinavir/Ritonavir Mylan, rekomenduojama sumažinti kolchicino dozę ar laikinai nutraukti gydymą kolchicinu. Žr. kolchicino skyrimo informaciją.
<i>Antihistamininiai</i>		
Astemizolas Terfenadinas	Gali padidėti koncentracija serume dėl CYP3A slopinimo, sukkelto lopinaviro / ritonaviro.	Negalima kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan ir astemizolo bei terfenadino, nes dėl šių medžiagų gali padidėti sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>Antiinfekciniai vaistiniai preparatai:</i>		
Fuzido rūgštis	Fuzido rūgštis: Gali padidėti jos koncentracijos dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru..	Negalima kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan su fuzido rūgštimi esant odos infekcijoms dėl padidėjusio fuzido rūgšties nepageidaujamų reiškinių, ypač rabdomiolizės pavojaus (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kaulų ir sąnarių infekcijoms gydyti, kai neišvengiamai reikia skirti kartu, būtina atidžiai stebėti dėl galimų nepageidaujamų raumenų reiškinių (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams  Geometrinis pokytis (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Antimikobakteriniai</i>		
<p>Bedakvilinas (vienkartinė dozė)</p> <p>(Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą, daugkartinė dozė)</p>	<p>Bedakvilinas: AUC: ↑ 22% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Labiau išreikštas poveikis bedakvilino ekspozicijai plazmoje gali būti pastebėtas jį ilgą laiką vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru.</p> <p>CYP3A4 slopinimas greičiausiai vyksta dėl lopinaviro / ritonaviro.</p>	<p>Dėl su bedakvilinu susijusių nepageidaujamų reiškinių, bedakvilino ir Lopinavir/Ritonavir Mylan derinio reikia vengti. Jei nauda viršija riziką, bedakviliną ir Lopinavir/Ritonavir Mylan galima vartoti kartu laikantis atsargumo priemonių. Tokiu atveju rekomenduojama dažniau atlikti elektrokardiogramą ir stebėti transaminazių aktyvumą (žr. 4.4 skyrių bei bedakvilino PCS).</p>
<p>Delamanidas (100 mg BID)</p> <p>(Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanidas AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (delamanido aktyvus metabolitas): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Ilgai vartojant kartu su lopinaviru / ritonaviru gali būti stebimas labiau išreikštas poveikis DM-6705 ekspozicijai.</p>	<p>Jeigu manoma, kad delamanido būtina skirti kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan, dėl QTc intervalo pailgėjimo, susijusio su DM-6705, rizikos rekomenduojama labai dažnai stebėti EKG viso gydymo delamanidu laikotarpiu (žr. 4.4 skyrių ir delamanido PCS).</p>
<p>Rifabutinas, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutinas (bazinis vaistas ir aktyvus 25-O-desacetylio metabolitas): AUC: ↑ 5.7-kartų C<sub>max</sub>: ↑ 3.5-kartų</p>	<p>Kai skiriama kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan rekomenduojama rifabutino dozė yra po 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytais dienomis (pvz., pirmadienį-trečiadienį-penktadienį). Dėl tikėtinios padidėjusios rifabutino ekspozicijos būtina atidžiau stebėti dėl su rifabutinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą, pasireiškimo. Pacientams, kurie netoleruoja 150 mg rifabutino dozės 3 kartus per savaitę, ją reikia mažinti iki 150 mg 2 kartus per savaitę, skiriant nustatytais dienomis. Reikia prisiminti, kad du kartus per savaitę vartojama 150 mg rifabutino dozė gali</p>

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams Geometrinis pokytis (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan
		nesukelti optimalios preparato ekspozicijos, todėl gali padidėti rezistentiškumo rifamicinui ir neveiksmingo gydymo rizika. Lopinavir/Ritonavir Mylan dozės koreguoti nereikia.
Rifampicinas	Lopinaviras: Didelis lopinaviro koncentracijos sumažėjimas yra stebimas, nes rifampicinas indukuoja CYP3A.	Kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan ir rifampiciną nerekomenduojama, nes sumažėja lopinaviro koncentracija ir mažėja terapinis jo poveikis. Lopinavir/Ritonavir Mylan dozės koregavimas 400 mg/400 mg (t. y. lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg + ritonaviras 300 mg) du kartus per parą sudarė sąlygas kompensuoti CYP 3A4 poveikį. Nors toks dozės koregavimas gali būti susijęs su ALT/AST aktyvumo padidėjimu ir virškinimo trakto sutrikimų padažnėjimu. Taigi, reikia vengti kartu skirti šiuos vaistus, nebent tai neabejotinai būtina. Jei nuspręsta, kad toks vaistų derinys yra būtinas, tai galima skirti padidintą Lopinavir/Ritonavir Mylan dozę iki 400 mg/400 mg du kartus per parą kartu su rifampicinu, atidžiai stebint saugumą ir terapinį poveikį. Reikia titruoti Lopinavir/Ritonavir Mylan dozę pradėjus gydymą rifampicinu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Antipsichoziniai preparatai</i>		
Lurazidonas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės lurazidono koncentracija.	Kartu su lurazidonu vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Pimozidas	Kadangi lopinaviras / ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės pimozido koncentracija.	Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su pimozidu vartoti negalima, nes plazmoje padidėja pimozido koncentracija. Tuo būdu padidėja sunkių hematologinių sutrikimų ar kitų sunkių nepageidaujamų

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
		reiškinių, susijusių su šia veikliąja medžiaga, pavojus (žr. 4.3 skyrių).
Kvetiapinas	Kadangi lopinaviras/ritonaviras slopina CYP3A, tikimasi, kad padidės kvetiapino koncentracija.	Negalima kartu vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kvetiapino, nes gali sustiprėti kvetiapino toksinis poveikis.
<i>Benzodiazepinai</i>		
Midazolamas	Geriamas midazolamas: AUC: ↑ 13-kartų Parenteralinis midazolamas: AUC: ↑ 4-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru	Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima skirti kartu su geriamu midazolamu (žr. 4.3 skyrių), atsargiai skirti su parenteraliniu midazolamu. Jei vis tik su parenteraliniu midazolamu Lopinavir/Ritonavir Mylan yra skiriama, tai reikia daryti intensyvios terapijos skyriuje ar panašiam skyriuje, kur galima sekti klinikinę paciento būklę ir suteikti reikiamą skubią pagalbą, jei atsirastų kvėpavimo slopinimas ir/ar ilgesnė sedacija. Reikia pagalvoti apie dozės koregavimą, ypač jei midazolamas skiriamas kartotinai.
<i>Beta<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistai (ilgo veikimo)</i>		
Salmeterolis	Salmeterolis: Tikėtina, kad jo koncentracija padidės dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Skiriant šį derinį gali būti didesnis kardiovaskulinių nepageidaujamų reiškinių, susijusių su salmeteroliu, įskaitant pailgėjusį QT intervalą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją, pavojus. Todėl nerekomenduojama kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan su salmeteroliu (žr. 4.4 skyrių).
<i>Kalcio kanalų blokatoriai</i>		
Felodipinas, Nifedipinas ir Nikardipinas	Felodipinas, Nifedipinas, Nikardipinas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan skiriant šiuos vaistus rekomenduojama stebėti klinikinę būklę ir nepageidaujamą poveikį.
<i>Kortikosteroidai</i>		
Deksametazonas	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti dėl	Skiriant kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan,

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams Geometrinis pokytis (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan
	CYP3A indukavimo deksametazonu.	rekomenduojama klinikinis antivirusinių vaistų veiksmingumo stebėjimas.
Inhaliuojamas, leidžiamas ar į nosį vartojamas flutikazono propionatas, budezonidas, triamcinolonas	Flutikazono propionatas, 50 µg į nosį 4 kartus per parą:: Plazmos koncentracija ↑ Kortizolio lygis ↓ 86%	Kai inhaliuojama flutikazono propionato, gali pasireikšti didesnis efektas. Sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių supresiją, buvo stebėtas pacientams, kurie buvo gydomi ritonaviru ir inhaliuojamu ar per nosį skiriamu flutikazono propionatu, tai taip pat gali pasireikšti ir su kitais kortikosteroidais, kurie metabolizuojami P450 3A sistemoje, pvz.: budezonidas ir triamicinolonas. Taigi, Lopinavir/Ritonavir Mylan ir šių gliukokortikoidų vartojimas kartu yra nerekomenduojamas, nebent galima gydymo nauda viršija, sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia atidžiai stebėti gliukokortikoidų vietinį ir sisteminį poveikį, esant reikalui, mažinti dozę arba keisti gydymą gliukokortikoidu, kuris nėra metabolizuojamas CYP3A4 (pvz.: beklametazonas). Be to, nutraukiant gydymą gliukokortikoidais, dozę reikia mažinti laipsniškai per ilgesnį laiką.
<i>Fosfodiesterazės(PDE5) inhibitoriai</i>		
Avanafilis (kartu su 600 mg ritonaviro du kartus per parą)	Avanafil: AUC: ↑ 13-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru/ritonaviru.	Avanafilio vartoti kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima (žr. 4.3 skyrių).



<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
Tadalafilis	Tadalafilis: AUC: ↑ 2-kartų Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru/ritonaviru.	<u>Gydant plautinę arterinę hipertenziją</u> : kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan su sildenafiliu draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Kartu skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan su tadalafiliu nerekomenduojama.
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11-kartų Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru/ritonaviru.	<u>Gydant erekcijos sutrikimus</u> : atsargiai reikia skirti sildenafilį ar tadalafilį pacientams, kurie gydomi Lopinavir/Ritonavir Mylan, ypač reikia stebėti nepageidaujamas reakcijas, įskaitant hipotenziją, alpimą, regos pakitimus ir pailgėjusią erekciją (žr. 4.4 skyrių). Kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan skiriant sildenafilį, jo dozė neturi viršyti 25 mg per 48 valandas, o tadalafilo dozė negali viršyti 10 mg kas 72 valandas.
Vardenafilis	Vardenafilis: AUC: ↑ 49-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Vardenafilio vartojimas kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<i>Skalsių alkaloidai</i>		
Dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su skalsių alkaloidais negalima, gali pasireikšti ūmus apsinuodijimas skalsių alkaloidais, įskaitant kraujagyslių spazmą ir išemiją (žr. 4.3 skyrių).
<i>Virškinimo trakto peristaltiką veikiantis vaistas</i>		
Cisapridas	Dėl CYP3A slopinimo lopinaviru / ritonaviru, gali padidėti koncentracija serume.	Skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su cisapridu negalima, nes gali padidėti su šia medžiaga susijusių sunkių aritmijų rizika (žr. 4.3 skyrių).
<i>HCV tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai</i>		
Elbasviras / grazopreviras (50 / 200 mg per parą)	Elbasviras: AUC: ↑ 2,71 karto C <sub>max</sub> : ↑ 1,87 karto	Elbasviro / grazopreviro kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	<p>C<sub>24</sub>: ↑ 3,58 karto</p> <p>Grazopreviras: AUC: ↑ 11,86 karto C<sub>max</sub>: ↑ 6,31 karto C<sub>24</sub>: ↑ 20,70 karto</p> <p>(mechanizmų deriniai, įskaitant CYP3A slopinimą)</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	
Glekapreviras / pibrentasviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir OATP1B gali padidėti serumo koncentracijos.	Nerekomenduojama vartoti glekapreviro / pibrentasviro su Lopinavir/Ritonavir Mylan dėl padidėjusios ALT padidėjimo rizikos, susijusios su padidėjusia glekapreviro ekspozicija.
<p>Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras + dasabuviras</p> <p>(25 / 150 / 100 mg kartą per parą + 400 mg du kartus per parą)</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras 400 / 100 mg du kartus per parą</p>	<p>Ombitasviras: ↔</p> <p>Paritapreviras: AUC: ↑ 2,17 karto C<sub>max</sub>: ↑ 2,04 karto C<sub>pastovi</sub>: ↑ 2,36 karto</p> <p>(CYP3A / eflukso siurblio slopinimas)</p> <p>Dasabuviras: ↔</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	<p>Kartu skirti negalima.</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras, vartojamas po 800/200 mg kartą per parą kartu su ombitasviru / paritapreviru/ ritonaviru su arba be dasabuviro. Tiesiogiai virusą veikiančių antivirusinių vaistų ir lopinaviro poveikis buvo panašus į stebėtą dukart per parą vartojant po 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p>Ombitasviras / paritapreviras / ritonaviras</p> <p>(25/150/100 mg kartą per parą)</p> <p>Lopinaviras / ritonaviras 400/100 mg du kartus per parą BID</p>	<p>Ombitasviras: ↔</p> <p>Paritapreviras: AUC: ↑ 6,10 karto C<sub>max</sub>: ↑ 4,76 karto C<sub>pastovi</sub>: ↑ 12,33 karto</p> <p>(CYP3A / eflukso siurblio slopinimas)</p> <p>Lopinaviras: ↔</p>	
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama slopinimo P-glikoproteinui, BCRP ir	Nerekomenduojama vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su sofosbuviru / velpatasviru /

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	OATP1B1/3 gali padidėti sofosbuviro, velpatasviro ir voksilapreviro koncentracijos serume. Tačiau, manoma, kad kliniškai reikšmingas yra tik vaksilapreviro ekspozicijos padidėjimas.	voksilapreviru.
<i>Žoliniai preparatai</i>		
Jonažolė ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinaviras: Koncentracija gali sumažėti, dėl jonažolės CYP3A indukavimo.	Žolinių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolės, negalima skirti kartu su lopinaviru ar ritonaviru. Jei pacientai jau gydomi jonažolėmis, reikia nutraukti jų vartojimą ir iširti virusų kieki. Lopinaviro ir ritonaviro kiekiai gali padidėti nutraukus jonažolių preparatus. Gali prireikti koreguoti Lopinavir/Ritonavir Mylan dozę. Padidėjimo poveikis gali tęstis 2 savaites nutraukus jonažolių preparatus (žr.4.3 skyrių). Saugiai pradėti skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan galima tik praėjus 2 savaitėms po jonažolių turinčių preparatų nutraukimo.
<i>Imunosupresantai</i>		
Ciklosporinas, Sirolimuzas (rapamicinas) ir Takrolimuzas	Ciklosporinas, Sirolimuzas (rapamicinas), Takrolimuzas: Koncentracijos gali padidėti dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Rekomenduojama dažniau tirti šių vaistų koncentraciją plazmoje, kol jų kiekis plazmoje stabilizuosis.
<i>Lipidų kiekį mažinantys vaistais</i>		
Lomitapidas	CYP3A4 inhibitoriai didina lomitapido ekspoziciją, stiprūs inhibitoriai padidina lomitapido ekspoziciją maždaug 27 kartus. Tikėtina, jog lomitapido koncentracija padidės dėl CYP3A4 inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti derinyje su lomitapidu draudžiama (žiūrėti lomitapido skyrimo informaciją) (žr. 4.3 skyrių).
Lovastatinas ir Simvastatinas	Lovastatinas, Simvastatinas: Žymiai padidėja koncentracija plazmoje dėl CYP3A inhibavimo	Kadangi HMG-CoA reduktazės inhibitorių plazmos koncentracijos padidėjimas gali

<b>Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę</b>	<b>Poveikis vaisto kiekiams</b> <b>Geometrinis pokytis (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Sąveikos mechanizmas</b>	<b>Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan</b>
	lopinaviru / ritonaviru.	sukelti miopatiją, įskaitant rabdomiolizę, šių vaistų skirti kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<i>Lipidų kiekį keičiantys vaistai</i>		
Atorvastatinas	Atorvastatinas: AUC: ↑ 5.9-kartų C <sub>max</sub> : ↑ 4.7-kartų Dėl CYP3A inhibavimo lopinaviru / ritonaviru.	Kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan skirti atorvastatiną nerekomenduojama. Jei tai yra būtina, reikia skirti pačią mažiausią veiksmingą atorvastatino dozę ir atidžiai stebėti saugumą (žr. 4.4 skyrių).
Rozuvastatinas, 20 mg QD	Rozuvastatinas: AUC: ↑ 2-kartų C <sub>max</sub> : ↑ 5-kartų Nors rozuvastatinas yra labai menkai metabolizuojamas CYP3A4, tačiau buvo pastebėta, kad jo koncentracija padidėja. Manoma, kad sąveikos mechanizmas susijęs su transportinių baltymų inhibavimu.	Reikia imtis atsargumo priemonių ir mažinti dozę, Lopinavir/Ritonavir Mylan skiriama kartu su rozuvastatinu (žr. 4.4 skyrių).
Fluvastatinas ar Pravastatinas	Fluvastatinas, Pravastatinas: Klinikinės sąveikos nesitikima Pravastatinas nemetabolizuojamas CYP450. Fluvastatinas dalinai metabolizuojamas CYP2C9.	Jei reikalingas gydymas HMG-CoA reduktazės inhibitoriais, rekomenduojama skirti fluvastatiną ar pravastatiną.
<i>Opioidai</i>		
Buprenorfinas, 16 mg QD	Buprenorfinas: ↔	Dozės keisti nereikia.
Metadonas	Metadonas: ↓	Rekomenduojama sekti metadono koncentraciją plazmoje.
<i>Geriamieji kontraceptikai</i>		
Etinilestradiolis	Etinilestradiolis: ↓	Kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan skiriant kontraceptikus, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio (geriamuosius ar pleistrą), reikia imtis papildomų kontracepcijos priemonių.
<i>Rūkymo nutraukimo priemonės</i>		
Bupropionas	Bupropionas ir jo aktyvus metabolitas hidroksibupropionas:	Jei manoma, kad bupropiono skirti kartu su Lopinavir/Ritonavir

Kartu vartojamas vaistas pagal terapinę grupę	Poveikis vaisto kiekiams  Geometrinis pokytis (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Sąveikos mechanizmas	Klinikinės rekomendacijos kartu skiriant vaistą su Lopinavir/Ritonavir Mylan
	AUC ir C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Šis poveikis gali būti dėl bupropiono metabolizmo indukcijos.	Mylan yra būtina, tai reikia daryti kliniškai stebint bupropiono veiksmingumą, nedidinant rekomenduojamos dozės, nepaisant stebimos indukcijos.
<i>Skydliaukės hormonų pakaitinė terapija</i>		
Levotiroksinas	Po vaistinio preparato patekimo į rinką, buvo gauta pranešimų apie atvejus, rodančius galimą sąveiką tarp ritonaviro turinčių preparatų ir levotiroksino.	Pacientams, gydytiems levotiroksinu, reikia stebėti skydliaukę stimuliuojantį hormoną (TSH – <i>angl. Thyroid-stimulating hormone</i> ) mažiausiai pirmąjį mėnesį po gydymo lopinaviru / ritonaviru pradžios ir (arba) pabaigos.
<i>Kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai:</i>		
Bozentan	Lopinaviras - ritonaviras: Lopinaviro / ritonaviro koncentracijos plazmoje gali sumažėti dėl CYP3A4 aktyvacijos bozentanu.  Bozentan: AUC: ↑ 5-kartus C <sub>max</sub> : ↑ 6-kartus <u>Pradžioje bozentano</u> C <sub>min</sub> : ↑ <u>maždaug</u> 48-kartus. Dėl CYP3A4 slopinimo lopinaviru / ritonaviru	Atsargiai skirti Lopinavir/Ritonavir Mylan su bozentanu.  Skiriant Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu su bozentanu, reikia stebėti ŽIV gydymo efektyvumą ir atidžiai sekti pacientus dėl galimo bozentano toksinio poveikio, ypač pirmąją gydymo savaitę, kai vaistai skiriami kartu.
Riociguatas	Dėl lopinaviro / ritonaviro sukeliama CYP3A ir P-gp slopinimo gali padidėti koncentracijos serume.	Riociguato ir Lopinavir/Ritonavir Mylan kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių ir riociguato PCS).
<i>Kiti vaistiniai preparatai</i>		
Remiantis žinomais metabolizmo procesais, nesitikima kliniškai reikšmingo poveikio kartu su Lopinavir/Ritonavir Mylan skiriant dapsoną, trimetoprimą/sulfametoksazolą, azitromiciną ar flukonazolą.		

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Kad būtų galima charakterizuoti gydymo saugumą vaisiui, turi būti taikoma bendra taisyklė: nusprendus skirti antiretrovirusinį gydymą ŽIV infekuotai nėščiai moteriai, ir tokiu būdu sumažinti ŽIV vertikalaus perdavimo

riziką naujagimiui, reikia remtis duomenimis, gautais tiek iš tyrimų atliktų su gyvūnais, tiek iš klinikinės patirties su nėščiomis moterimis.

Lopinaviro / ritonaviro poveikis buvo įvertintas daugiau nei 3000 nėščių moterų, įskaitant daugiau nei 1000 nėščių moterų pirmojo trimestro metu.

Vaistui patekus į rinką jo poveikis nėščiosioms sekamas per Antiretrovirusinį Nėščiųjų Registrą, kuris sukurtas 1989 sausio mėn., jo duomenimis daugiau kaip 1000 moterų, kurios gavo lopinaviro / ritonaviro pirmo trimestro metu, apsigimimų rizikos padidėjimas nebuvo stebėtas. Apsigimimų paplitimas, vartojant lopinavirą bet kuriuo nėštumo trimestro metu, nesiskiria nuo jų paplitimo bendroje populiacijoje. Nebuvo stebima tos pačios etiologijos apsigimimų. Tyrimai su gyvūnais parodė toksiškumą reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Remiantis minėtais duomenimis, apsigimimų rizika žmonėms nėra tikėtina. Lopinavirą galima vartoti nėštumo metu, jei kliniškai reikalinga.

### Žindymas

Tyrimai su žiurkėmis parodė, kad lopinaviro išsiskiria į pieną. Nėra žinoma ar šio vaistinio preparato patenka į žmonių pieną. Kaip bendra taisyklė, infekuotoms ŽIV moterims rekomenduojama jokiais aplinkybėmis nežindyti vaikų, kad būtų išvengta ŽIV perdavimo.

### Vaisingumas

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad jokio poveikio vaisingumui nėra. Nėra jokių duomenų apie lopinaviro/ritonaviro poveikį žmonių vaisingumui.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Pacientus reikia informuoti, kad gydymo lopinaviru / ritonaviru metu pastebėta pykinimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo informacijos santrauka

Lopinaviro / ritonaviro saugumas tirtas II/IV fazės klinikinių tyrimų metu daugiau nei 2 600 pacientų, iš kurių daugiau kaip 700 vartojo 800/200 mg (6 kapsules arba 4 tabletes) vieną kartą per parą. Kartu su nukleozidų atgalinės transkriptazės inhibitoriais, kai kurių tyrimų metu lopinaviro / ritonaviro buvo vartojama kartu su efavirenzu ar nevirapinu.

Klinikinių tyrimų metu dažniausia su lopinaviru / ritonaviru susijusi nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, vėmimas, hipertriglicerolemija ir hipercholesterolemija. Didesnė rizika, kad atsiras viduriavimas, jei lopinaviro / ritonaviro skiriama vieną kartą per parą. Viduriavimas, pykinimas ir vėmimas gali pasireikšti gydymo pradžioje, o hipertriglicerolemija ir hipercholesterolemija vėliau. II-IV tyrimo fazės metu 7% pacientų anksčiau pasitraukė iš tyrimo dėl būtinybės gydyti pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas.

Svarbu paminėti, kad pavieniams lopinaviro / ritonaviro vartojusiems pacientams, taip pat tiems, kuriems atsirado hipertrigliceridemia, pasitaikė pankreatitas. Be to, vartojant lopinaviro / ritonaviro kartais pailgėja PR intervalas (žr. 4.4 skyrių: pankreatitas ir padidėjęs lipidų kiekis).

### Nepageidajamų reiškinių sąrašas

*Nepageidaujami poveikiai stebėti klinikinių tyrimų ir tyrimų, atliktų vaistui patekus į rinką, metu suaugusių ir vaikams:*

Toliau išvardintos reakcijos, kurios įvardijamos kaip nepageidaujami poveikiai. Stebėti nepageidaujami poveikiai apima dažnį nuo vidutinio iki sunkaus, neatsižvelgiant į individualias priežastis. Nepageidaujami poveikiai nurodyti pagal organų sistemas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ) ir nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ).

**Nepageidaujamas poveikis, stebėtas suaugusiems pacientams klinikinių tyrimų metu ir vaistui patekus į rinką**

<b>Organų sistemų klasė</b>	<b>Dažnis</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
Infekcijos ir infestacijos	Labai dažni	Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos
	Dažni	Apatinių kvėpavimo takų infekcijos, odos infekcijos, įskaitant celiulitą, folikulitą ir furunkulus
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	Anemija, leukopenija, neutropenija, limfadenopatija
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažni	Padidėjęs jautrumas, įskaitant dilgėlinę ir angioneurozinę edemą
	Nedažni	Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
Endokrininiai sutrikimai	Nedažni	Hipogonadizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažni	Gliukozės kraujyje sutrikimai įskaitant cukrinį diabetą, hipertrigliceridemiją, hipercholesterolemiją, svorio kritimas, apetito sumažėjimas
	Nedažni	Svorio augimas, apetito padidėjimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nerimas
	Nedažni	Nenormalūs sapnai, sumažėjęs lytinis potraukis
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Galvos skausmas (įskaitant migreną), neuropatija (įskaitant periferinę neuropatiją), svaigimas, nemiga
	Nedažni	Cerebrovaskulinis priepuolis, traukuliai, skonio sutrikimas, skonio jutimo nebuvimas, tremoras
Akių sutrikimai	Nedažni	Regėjimo pažeidimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Ūžimas ausyse, vertigo
Širdies sutrikimai	Nedažni	Miokardo infarktas susijęs su ateroskleroze, atrioventrikulinė blokada, triburio vožtuvo nepakankamumas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Kraujagyslių sutrikimai	Dažni Nedažni	Hipertenzija Giliųjų venų trombozė
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažni Dažni Nedažni	Viduriavimas, pykinimas Pankreatitas <sup>1</sup> , vėmimas, gastroezofaginio reflukso liga, gastroenteritas ir kolitas, pilvo skausmas (viršutinės ir apatinės dalies), pilvo pūtimas, dispepsija, hemorojus, dujų susikaupimas Virškinimo trakto hemoragijos, įskaitant opas, dvylikapirštės žarnos uždegimas, gastritas ir tiesiosios žarnos hemoragijos, stomatitas ir burnos opos, išmatų nelaikymas, vidurių užkietėjimas, burnos sausumas
Kepenų ir tulžies pūslės ir latakų sistemos sutrikimai	Dažni Nedažni	Hepatitis, įskaitant AST, ALT ir GGT padidėjimą Gelta, kepenų suriebėjimas, hepatomegalija, cholangitas, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni Nedažni Reti	Bėrimas, įskaitant makulopapulinį bėrimą, dermatitas/ bėrimas, įskaitant egzemą ir seborėjinį dermatitą, naktinis prakaitavimas, niežulys Plikimas, kapiliaritas, vaskulitas <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni Nedažni	Mialgija, kaulų-raumenų skausmas, įskaitant artralgią ir nugaros skausmą, raumenų pažeidimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai Rabdomiolizė, osteonekrozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažni	Sumažėjęs kreatinino klirensas, nefritas, hematurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Dažni	Erekcijos sutrikimai, menstruacijų sutrikimai, amenorėja, menoragija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Nuovargis, įskaitant asteniją

<sup>1</sup> Žr. 4.4 skyrių: pankreatitas ir lipidai.

#### Tam tikrų nepageidaujamų poveikių aprašymas

Gauta pranešimų, kad pacientams gydytiems ritonaviru, kuriems buvo paskirtos flutikazono propionato inhaliacijos arba jis skirtas intranazaliai, pasireiškė Kušingo sindromas; tai gali pasireikšti ir vartojant kitus kortikosteroidus, kurie metabolizuojami P450 3A keliu, pvz., budezonidas (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).



Gauta pranešimų apie padidėjusį kreatinfosfokinazės kiekį, mialgiją, miozită, ir, retai rabdomiolizę, vartojant proteazių inhibitorius, ypač kombinuojant juos su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais.

#### *Metabolizmo rodmenys*

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra sunkus imuninės sistemos nepakankamumas, pradėjus kombinuotą antiretrovirusinę terapiją, gali pasireikšti uždegiminės reakcijos į besimptomines ar likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo gauta pranešimų apie autoimuninius sutrikimus (tokius kaip Greivso (*Graves*) liga ir autoimuninis hepatitas), nors autoimuninių sutrikimų pradžios laikas pranešimuose varijuoja, ir jie gali atsirasti po daugelio mėnesių nuo gydymo paskyrimo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Buvo gauta pranešimų apie kaulų nekrozę, dažniausiai pacientams, kurie yra didelės rizika grupėje, kurių ŽIV liga yra pažengusi ar kurie ilgai gydomi kombinuota antiretrovirusine terapija. Dažnis nėra žinomas (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

Vyresnių kaip 2 metų vaikų saugumo duomenys yra tokie patys kaip ir suaugusių populiacijoje (žr. lentelę b pastraipoje).

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## **4.9 Perdozavimas**

Kol kas dar mažai yra patirties apie ūminį lopinaviro / ritonaviro perdozavimą žmonėms.

Nepageidaujami klinikiniai požymiai, stebėti šunims, buvo seilėtekis, vėmimas ir viduriavimas, nenormalios išmatos. Toksiškumo požymiai pelėms, žiurkėms ar šunims buvo šie: sumažėjęs aktyvumas, ataksija, išsekimas, dehidracija ir tremoras.

Specifinio priešnuodžio perdozavus lopinaviro / ritonaviro nėra. Perdozavus lopinaviro / ritonaviro, taikomos bendrosios pagalbos priemonės, tarp jų paciento gyvybinių požymių stebėjimas ir klinikinės būklės vertinimas. Prireikus nerezorbuotą veikliąją medžiagą galima pašalinti sukėlus vėmimą ar išplovus skrandį. Nerezorbuotai medžiagai pašalinti taip pat galima duoti aktyvintos anglies. Kadangi lopinaviras / ritonaviras gerai jungiasi su baltymais, mažai tikėtina, kad dializė reikšmingai pašalintų veikliąją medžiagą.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio priešvirusiniai vaistai, priešvirusiniai vaistai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai, ATC kodas – J05AR10.

#### Veikimo mechanizmas

Antivirusinis lopinaviro / ritonaviro aktyvumas priklauso nuo lopinaviro. Lopinaviras yra ŽIV-1 ir ŽIV-2 proteazių inhibitorius. Nuslopinus ŽIV proteazę, sutrinka *gag-pol* poliproteino skilimas ir susidaro nebrandus, neinfekcinis virusas.

### Pokyčiai elektrokardiogramoje

Atrankinio, placebo ir aktyviu preparatu (moksifloksacinas 400 mg vieną kartą per parą) kontroliuojamo, persikryžiuojančio tyrimo, kuriame dalyvavo 39 sveiki suaugusieji, 3-ąją parą per 12 valandų buvo paimta po 10 mėginių QTcF intervalui įvertinti. Didžiausias vidutinis (95% viršutinė pasikliautinio intervalo riba) QTcF skirtumas, lyginant su placebo grupe, buvo 3,6 (6,3) ir 13,1(15,8), kai LPV/r dozė, atitinkamai, buvo 400/100 mg du kartus per parą arba didesnė už gydymą - 800/200 mg du kartus per parą. Didelių lopinaviro ir ritonaviro dozių (800/200 mg du kartus per parą) sukeltas QRS intervalo pailgėjimas nuo 6 ms iki 9,5 ms sąlygoja QT pailgėjimą. Skiriant šiuos du gydymo režimus, 3-ąją parą susidarė vidutiniškai 1,5 ir 3 kartus didesnės koncentracijos, lyginant su ta pusiausvyrine koncentracija, kuri susidaro vartojant rekomenduojamas LPV/r dozes vieną arba du kartus per parą. Nei vienam asmeniui QTcF nepailgėjo  $\geq 60$  ms, lyginant su pradine verte, ar nepailgėjo tiek, kad viršytų galimai kliniškai reikšmingą 500 ms ribą.

To paties tyrimo 3-ąją parą lopinavirą ir ritonavirą vartojusiems asmenims stebėtas nedidelis PR intervalo pailgėjimas. Vidutinis PR intervalo trukmės pokytis, lyginant su pradine verte, svyravo nuo 11,6 ms iki 24,4 ms per 12 val. po dozės pavartojimo. Didžiausia PR intervalo trukmė buvo 286 ms, antro ar trečio laipsnio širdies blokados nebuvo stebėta (žr. 4.4 skyrių).

### Antivirusinis poveikis *in vitro*

Antivirusinis lopinaviro poveikis *in vitro* laboratorinėms ir klinikinėms ŽIV padermėms tirtas atitinkamai ūmiai infekuotuose limfoblastinėse ląstelėse ir periferinio kraujo limfocituose. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC<sub>50</sub> prieš penkias skirtingas laboratorines ŽIV-1 padermes buvo 19 nM. Be žmogaus serumo ir esant 50% žmogaus serumo koncentracijai, vidutinė lopinaviro IC<sub>50</sub> prieš ŽIV-1<sub>IIIB</sub> MT4 ląstelėse buvo atitinkamai 17 nM ir 102 nM. Be žmogaus serumo, vidutinė lopinaviro IC<sub>50</sub> prieš kelis klinikiškus ŽIV-1 izoliatus buvo 6,5 nM.

### Atsparumas

#### *In vitro* atsparumo selekcija

*In vitro* buvo atrinkti ŽIV-1 izoliatai, kurių jautrumas lopinavirui buvo sumažėjęs. ŽIV-1 pasąžo *in vitro* metu kartu su vienu lopinavirui ir su lopinavirui bei ritonavirui koncentracijų santykiu atitiko plazmos koncentracijų, kurios susidaro vartojant lopinaviro / ritonaviro, santykį. Genotipinė ir fenotipinė virusų, selekcionuotų šiais pasėliais, analizė rodo, kad ritonaviras, esant tokiam koncentracijų santykiui, neturėjo reikšmingos įtakos lopinavirui atsparių virusų selekcijai. Nustatytas *in vitro* fenotipinis kryžminis atsparumas tarp lopinaviro ir kitų proteazės inhibitorių rodo, kad sumažėjęs jautrumas lopinavirui glaudžiai koreliuoja su sumažėjusiu jautrumu ritonavirui, indinavirui, bet nekoreliuoja su sumažėjusiu jautrumu amprenavirui, sakvinavirui ir nelfinavirui.

#### *Anksčiau ARV negydytų pacientų atsparumo analizė*

Klinikinių tyrimų metu, atliktų su ribotu izoliatų skaičiumi, atsparumas lopinavirui nebuvo stebėtas anksčiau negydytų pacientų tarpe, kurie nebuvo atsparūs proteazių inhibitoriams tyrimo pradžioje. Platesnį aprašymą rasite klinikiniuose tyrimuose.

#### *PI gydytų pacientų atsparumo analizė*

Atrenkant pacientus atsparius lopinavirui, kuriems ankstesnis gydymas proteazių inhibitoriais buvo nesėkmingas, šis atsparumas buvo apibūdinamas analizuojant išilginius izoliatus iš 19 proteazių inhibitoriais gydytų asmenų 2 II

fazės ir viename III fazės tyrimuose, pas kuriuos buvo nepilnai nuslopinti virusai arba virusai išliko po pradinio atsako į gydymą lopinaviru / ritonaviru ir kurių *in vitro* atsparumas laipsniškai didėjo nuo pradinio virusų lygio iki jų išlikimo (apibrėžiama, kaip naujų mutacijų atsiradimas arba fenotipinio imlumo lopinavirui pasikeitimas 2 kartus). Laipsniškas atsparumo didėjimas dažniausiai buvo stebimas su asmenimis, kurių pradiniuose izoliatuose buvo keletas su proteazių inhibitoriais susijusių mutacijų, bet imlumas lopinaviro pradiniam lygiui buvo sumažėjęs < 40 kartų. Dažniausiai atsirado V82A, I54V ir M46I mutacijos. Taip pat buvo stebimos L33F, I50V ir V32I kombinacijos su I47V/A mutacijos. Su 19 izoliatų buvo gautas IC<sub>50</sub> padidėjimas 4,3 karto, lyginant su pradiniais izoliatais (nuo 6,2 iki 43 kartų, lyginant su prieš ŽIV veikiančiais vaistais neįgydytais virusais).

Genotipas koreliuoja su virusų, selekcionuotų kitų proteazės inhibitorių, sumažėjusiu fenotipiniu jautrumu lopinavirui. Tirtas priešvirusinis lopinaviro aktyvumas *in vitro* prieš 112 klinikinių izoliatų, gautų iš pacientų, kuriems gydymas vienu ar daugiau proteazės inhibitoriumi buvo neefektyvus. Šio tyrimo metu nustatyta ŽIV proteazės mutacijų, susijusių su sumažėjusiu *in vitro* jautrumu lopinavirui: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ir L90M. Vidurinioji lopinaviro EC<sub>50</sub> prieš izoliatus su 0-3, 4-5, 6-7 ir 8-10 mutacijomis, kai amino rūgščių seka tokia, kaip nurodyta aukščiau, buvo atitinkamai 0,8, 2,7, 13,5 ir 44,0 kartų didesnė negu EC<sub>50</sub> prieš natūralų ŽIV tipą. Visi 16 virusų, kurių jautrumas buvo pakitęs > 20 kartų, turėjo mutacijas 10, 54, 63 plus 82 ir(ar) 84 pozicijose. Be to, jie turėjo 3 mutacijų medianą 20, 24, 46, 53, 71 ir 90 amino rūgščių pozicijose. Be anksčiau aprašytų mutacijų išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, gautuose iš proteazių inhibitoriais gydytų pacientų, gydytų lopinaviru / ritonaviru, buvo stebimos V32I ir I47A mutacijos, ir I47A bei L76V mutacijos, stebėtos išlikusiuose izoliatuose su sumažėjusiu imlumu lopinavirui, pacientams, kurie buvo gydomi lopinaviru / ritonaviru.

Išvados dėl tam tikrų mutacijų ar mutacijų nuokrypių patikimumo gali keistis atsiradus papildomiems duomenims, todėl, analizuojant atsparumo testų rezultatus, visada rekomenduojama peržiūrėti naujausius duomenis sistemoje.

*Priešvirusinis lopinaviro / ritonaviro aktyvumas pacientams, kuriems proteazės inhibitoriai buvo neefektyvūs*  
Klinikinė sumažėjusio jautrumo lopinavirui *in vitro* reikšmė buvo tirta 56 pacientams, kuriems ankstesnis gydymas keliais proteazės inhibitoriais buvo neefektyvus, vertinant virusologinį atsaką į gydymą lopinaviru / ritonaviru, ir atsižvelgiant į pradinį viruso genotipą bei fenotipą. Lopinaviro EC<sub>50</sub> prieš 56 pradinius viruso izoliatus buvo 0,6-96 kartus didesnė negu EC<sub>50</sub> prieš natūralaus ŽIV tipą. Po 48 gydymo lopinaviru / ritonaviru, efavirenzu ir nukleozidiniu atgalinės transkriptazės inhibitoriumi savaičių plazmos ŽIV RNR ≤ 400 kopijų/ml nustatyta 93% (25/27), 73% (11/15) ir 25% (2/8) pacientų, kurių pradinis sumažėjęs jautrumas lopinavirui buvo atitinkamai < 10 kartų, 10-40 kartų ir > 40 kartų. Be to, virusologinis atsakas stebėtas 91% (21/23), 71% (15/21) ir 33% (2/6) pacientų su 0-5, 6-7 ir 8-10 aukščiau minėtomis ŽIV proteazės mutacijomis, susijusiomis su sumažėjusiu lopinaviro jautrumu *in vitro*. Kadangi šie pacientai anksčiau nebuvo gydyti lopinaviru / ritonaviru ar efavirenzu, dalis atsako galėjo priklausyti priešvirusiniam efavirenzo aktyvumui, ypač asmenims, infekuotiems labai atspariais lopinavirui virusais. Šiame tyrime nebuvo kontrolinės pacientų, neįgydytų lopinaviru / ritonaviru, grupės.

### Kryžminis atsparumas

Kitų proteazių inhibitorių veikimas prieš izoliatus, kuriuose po gydymo lopinaviru / ritonaviru išsivystė laipsniškai didėjantis atsparumas lopinavirui, pacientams, anksčiau gydytiems proteazių inhibitoriais: lopinaviro / ritonaviro 3-jų II fazės ir vieno III fazės tyrimų, atliktų su proteazių inhibitoriais gydytais pacientais, metu kryžminio atsparumo kitiems proteazių inhibitoriams buvimas buvo tiriamas 18-oje išlikusių izoliatų, kuriuose pasireiškė atsparumo lopinavirui vystymasis. Vidutinis šių 18 izoliatų lopinaviro IC<sub>50</sub> padidėjimas nuo pradinio lygio iki virusų išlikimo lygio buvo atitinkamai nuo 6,9 iki 63 kartų, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais neįgydytais virusais. Apskritai, išlikusiuose izoliatuose reikšmingas kryžminis atsparumas indinavirui, sakvinavirui ir atazanavirui išliko (jei pradiniam lygyje buvo kryžminis atsparumas) arba atsirado. Buvo stebimas nedidelis amprenaviro aktyvumo sumažėjimas, pradiniuose ir išlikusiuose izoliatuose IC<sub>50</sub> vidutiniškai

padidėjo atitinkamai nuo 3,7 iki 8 kartų. Izoliatai liko imlūs tipranavirui, vidutinis IC<sub>50</sub> padidėjimas pradiniuose ir išlikusiųse izoliatuose buvo atitinkamai nuo 1,9 iki 1,8 karto, lyginant su ŽIV veikiančiais vaistais negydytais virusais. Papildomą informaciją apie tipranavirą vartojimą, įskaitant genotipinius atsako prognostinius požymius, gydant lopinavirui atsparią ŽIV-1 infekciją, skaitykite Aptivis Preparato charakteristikų santraukoje.

### Klinikiniai rezultatai

Lopinavirą / ritonavirą (kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais) poveikis biologiniams žymenims (plazmos ŽIV RNR kiekiui ir CD4+ ląstelių skaičiui) buvo tirtas kontroliuojamų lopinavirą / ritonavirą tyrimų metu, kurie truko nuo 48 iki 360 savaičių.

#### *Suaugusiems*

Pacientams, anksčiau negavusiems antiretrovirusinio gydymo

M98-863 buvo randomizuotas, dvigubai aklas 653 antiretrovirusiniais vaistais negydytų pacientų tyrimas, lyginantis lopinavirą / ritonavirą (400/100 mg du kartus per parą) su nelfinaviru (750 mg tris kartus per parą) kartu stavudinu ir lamivudinu. Vidutinis pradinis CD4+ T ląstelių skaičius buvo 259 ląstelės/mm<sup>3</sup> (ribos – 2-949 ląstelės/mm<sup>3</sup>), o vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR buvo 4,9 log<sub>10</sub> kopijų/ml (ribos – 2,6-6,8 log<sub>10</sub> kopijų/ml).

#### 1 lentelė

<b>M98-863 tyrimo rezultatai 48 savaitę</b>		
	<b>Lopinaviras / ritonaviras (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml*	75%	63%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml*†	67%	52%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* ITT analizėje buvo pacientai, kurių duomenų trūko ir jie buvo vertinami, kaip negavę virusologinio atsako

† p < 0.001

113 nelfinaviru gydytų pacientų ir 74 lopinavirą/ritonavirą gydytų pacientų ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml 24-96 gydymo savaitėmis. Iš jų 96 gydytiems nelfinaviru ir 51 lopinavirą/ritonavirą paimti izoliatai rezistensiško tyrimams. Rezistensiškas nelfinavirui apibrėžiamas kaip D30N ir L90 mutacijų buvimas proteazėje, jis stebėtas 41/96 (43%) pacientų. Rezistensiškas lopinavirui apibrėžiamas kaip bet kokių pirminių ar aktyvių mutacijų buvimas proteazėje (žr. aukščiau), jos stebėtos 0/51 (0%) pacientų. Rezistensiško trūkumas lopinavirui buvo patvirtintas ir fenotipo tyrimais.

Atliktas atsitiktinių imčių, atviras, daugiacentris, lyginamasis tyrimas M05-730, per kurį buvo tirti 664 pacientai, kuriems antiretrovirusinis gydymas anksčiau nebuvo taikytas. Šiuo tyrimu buvo lyginamas gydymas lopinavirą / ritonavirą 800 / 200 mg, vartojamą kartą per parą, kartu vartojant tenofovirą DF ir emtricitabino, su gydymu lopinavirą / ritonavirą 400 / 100 mg, vartojamą du kartus per parą, kartu vartojant tenofovirą DF ir emtricitabino. Atsižvelgiant į farmakokinetinę sąveiką tarp lopinavirą / ritonavirą ir tenofovirą (žr. 4.5 skyrių), šio tyrimo rezultatų gali nepavykti tiksliai ekstrapoliuoti, kai vartojant lopinavirą / ritonavirą taikomi kiti dozavimo režimai. Pacientai atsitiktine tvarka buvo padalyti į dvi grupes (santykiu 1:1): viena grupė vartojo lopinavirą / ritonavirą 800 / 200 mg kartą per parą (n = 333); kita grupė vartojo lopinavirą / ritonavirą 400 / 100 mg du kartus per parą (n = 331). Kiekvienos grupės pacientai buvo padalyti į smulkesnes grupes (santykiu 1:1) (vieni vartojo tabletes, kiti – minkštas kapsules). Pacientai 8 savaites vartojo tabletes arba minkštas kapsules. Praėjus šiam laikotarpiui, likusį tyrimo laiką visi pacientai vartojo tabletes vieną kartą arba du kartus per parą. Pacientai vartojo

emtricitabino 200 mg kartą per parą ir tenofoviro DF 300 mg kartą per parą (atitinka 245 mg tenofoviro dizoproksilio). Protokolu apibrėžta, kad vieną kartą per parą vartojama dozė nėra mažiau veiksminga, palyginti su du kartus per parą vartojama dozė, jei į gydymą reaguojančių tiriamųjų dalies skirtumo (vieną kartą per parą vaistinių preparatą vartojanti grupė minus du kartus per parą vaistinių preparatą vartojanti grupė) apatinė 95 % patikimumo intervalo riba 48 savaitę neviršija –12 %. Vidutinis tyrime dalyvavusių pacientų amžius buvo 39 metai (intervalas: 19–71); 75 % tiriamųjų buvo baltaodžiai ir 78 % buvo vyrai. Vidutinis pradinis CD4+ T ląstelių skaičius buvo 216 ląst./mm<sup>3</sup> (intervalas: 20–775 ląst./mm<sup>3</sup>), o vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR lygis plazmoje buvo 5,0 log<sub>10</sub> kop./ml (intervalas: 1,7–7,0 log<sub>10</sub> kop./ml).

2 lentelė

<b>Virusologinis tiriamųjų atsakas 48 ir 96 savaitė</b>						
	<b>48 savaitė</b>			<b>96 savaitė</b>		
	<b><u>Kartą per parą vaistinių preparatą vartojusi grupė</u></b>	<b><u>Du kartus per parą vaistinių preparatą vartojusi grupė</u></b>	<b><u>Skirtumas [95 % PI]</u></b>	<b><u>Kartą per parą vaistinių preparatą vartojusi grupė</u></b>	<b><u>Du kartus per parą vaistinių preparatą vartojusi grupė</u></b>	<b><u>Skirtumas [95 % PI]</u></b>
<b><u>NC – nereagavusieji tiriamieji</u></b>	257/333 (77,2 %)	251/331 (75,8 %)	1,3 % [–5,1, 7,8]	216/333 (64,9 %)	229/331 (69,2 %)	–4,3 % [–11,5, 2,8]
<b><u>Stebėti duomenys</u></b>	257/295 (87,1 %)	250/280 (89,3 %)	–2,2 % [–7,4, 3,1]	216/247 (87,4 %)	229/248 (92,3 %)	–4,9 % [–10,2, 0,4]
Vidutinis CD4+ T ląstelių skaičiaus padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląst./mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Per 96 savaites buvo gauti 25 pacientų iš vieną kartą per parą vaistinių preparatą vartojusios grupės ir 26 pacientų iš du kartus per parą vaistinių preparatą vartojusios grupės, kurių virusologinis atsakas buvo nepakankamas, genotipinio atsparumo tyrimo rezultatai. Vieną kartą per parą vaistinių preparatą vartojusioje grupėje atsparumo lopinavirui nenustatyta, o du kartus per parą vaistinių preparatą vartojusioje grupėje 1 pacientui, kuriam tyrimo pradžioje nustatytas reikšmingas atsparumas proteazės inhibitoriams, nustatytas papildomas atsparumas lopinavirui.

Ilgalaikis virusologinis atsakas į lopinavirą / ritonavirą (kartu su nukleozidų / nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais) taip pat stebėtas atliekant nedidelės apimties II fazės tyrimą (M97-720), kurio trukmė 360 gydymo savaičių. Atliekant tyrimą, šimtas pacientų nuo pradžios buvo gydomi lopinaviru / ritonaviru (51 pacientas vartojo 400 / 100 mg dozę du kartus per parą ir 49 pacientai vartojo arba 200 / 100 mg dozę du kartus per parą arba 400 / 200 mg dozę du kartus per parą). 48–72 savaitę tyrimas tapo atviras ir visiems pacientams lopinaviro / ritonaviro dozė pakeista į 400 / 100 mg dozę, vartojamą du kartus per parą. Trisdešimt devyni pacientai (39 %) tyrimą nutraukė, įskaitant 16 (16 %) pacientų, kurie tyrimą nutraukė dėl nepageidaujamų reiškinių, iš kurių vienas buvo susijęs su mirtimi. Šešiasdešimt vienas pacientas tyrimą užbaigė (35 pacientai per visą tyrimo laikotarpį vartojo 400 / 100 mg dozę du kartus per parą).

3 lentelė

<b>M97-720 tyrimo rezultatai 360 savaitę</b>	
	<b>Lopinaviras / ritonaviras (N = 100)</b>
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	61%
ŽIV RNR < 50 kopijų/ml	59%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm <sup>3</sup> )	501

Per 360 gydymo savaites genotipinė virusų izoliatų analizė sėkmingai atlikta 19 iš 28 pacientų, kurių ŽIV RNR buvo daugiau nei 400 kopijų/ml, ir tyrimas parodė, kad nėra pirminių ar aktyvių proteazių mutacijų (aminorūgščių 8,30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ir 90 pozicijose) arba proteazių inhibitorių fenotipinio atsparumo.

#### *Pacientams, anksčiau gavusiems antiretrovirusinį gydymą*

Atliktas atsitiktinių imčių atviras tyrimas M06-802, kuriuo buvo lyginami vieną kartą per parą ir du kartus per parą vartojamos lopinaviro / ritonaviro tablečių dozės saugumas, toleravimas ir priešvirusinis aktyvumas. Buvo tirti 599 tiriamieji, kuriems vartojant antivirusinius preparatus buvo nustatyta viremija. Pacientai anksčiau nebuvo gydyti lopinaviru / ritonaviru. Jie atsitiktine tvarka buvo padalyti į dvi grupes (santykiu 1:1): viena grupė vartojo lopinaviro / ritonaviro 800 / 200 mg kartą per parą (n = 300); kita grupė vartojo lopinaviro / ritonaviro 400 / 100 mg du kartus per parą (n = 299). Pacientams buvo paskirti bent du nukleozidų / nukleotidų grįžamosios transkriptazės inhibitoriai, parinkti tyrėjo. Tyrime dalyvavusi populiacija buvo saikingai gydyta PI: daugiau nei pusė pacientų prieš tyrimą niekada nebuvo vartoję PI, o 80 % pacientų nustatytas virusas su mažiau nei 3 su PI susijusiomis mutacijomis. Vidutinis tyrime dalyvavusių pacientų amžius buvo 41 metai (intervalas: 21–73); 51 % tiriamųjų buvo baltaodžiai ir 66 % buvo vyrai. Vidutinis pradinis CD4+ T ląstelių skaičius buvo 254 ląst./mm<sup>3</sup> (intervalas: 4–952 ląst./mm<sup>3</sup>), o vidutinis pradinis ŽIV-1 RNR lygis plazmoje buvo 4,3 log<sub>10</sub> kop./ml (intervalas: 1,7–6,6 log<sub>10</sub> kop./ml). Apie 85 % pacientų nustatyta < 100 000 kop./ml viremija.

#### 4 lentelė

<b>Virusologinis tiriamųjų atsakas 48 savaitę (802 tyrimas)</b>			
	<b>Kartą per parą vaistinį preparatą vartojusi grupė</b>	<b>Du kartus per parą vaistinį preparatą vartojusi grupė</b>	<b>Skirtumas [95 % PI]</b>
<b>NC – nereagavusieji tiriamieji</b>	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [–4,8 %, 11,1 %]
<b>Stebėti duomenys</b>	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [–4,3 %, 11,9 %]
Vidutinis CD4+ T ląstelių skaičiaus padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląst./mm <sup>3</sup> )	135	122	

Per 48 savaites buvo gauti 75 pacientų iš vieną kartą per parą vaistinį preparatą vartojusios grupės ir 75 pacientų iš du kartus per parą vaistinį preparatą vartojusios grupės, kurių virusologinis atsakas buvo nepakankamas, genotipinio atsparumo tyrimo rezultatai. Vieną kartą per parą vaistinį preparatą vartojusioje grupėje 6 (8 %) pacientams iš 75 nustatyta naujų pirminių proteazių inhibitorių mutacijų (30, 32, 48, 50, 82, 84, 90 kodonų), o du kartus per parą vaistinį preparatą vartojusioje grupėje šių mutacijų nustatyta 12 (16 %) pacientų iš 77.

## Vaikams

M98-940 buvo atviras geriamosios lopinaviro / ritonaviro formos 100 antiretrovirusinio gydymo negavusių (44%) ir jį gavusių (56%) vaikų tyrimas. Visi pacientai negydyti nenukleozidiniiais atgalinės transkriptazės inhibitoriais. Pacientai buvo atsitiktiniu būdu atrinkti vartoti arba 230 mg lopinaviro/57,5 mg ritonaviro/m<sup>2</sup>, arba 300 mg lopinaviro/75 mg ritonaviro/m<sup>2</sup>. Anksčiau negydyti pacientai taip pat vartojo nukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius. Anksčiau gydyti vaikai gavo nevirapiną plius iki dviejų nukleozidinių atgalinės transkriptazės inhibitorių. Po 3 gydymo savaičių buvo vertinamas kiekvieno paciento dviejų dozavimo režimų saugumas, efektyvumas ir farmakokinetikos pobūdis. Paskui visi pacientai vartojo 300/75 mg/m<sup>2</sup> dozę. Vidutinis pacientų amžius buvo 5 metai (ribos – nuo 6 mėnesių iki 12 metų), 14 pacientų – jaunesni kaip 2 metų, o 6 pacientai – vienerių metų arba jaunesni. Vidutinis pradinis CD 4 + T ląstelių skaičius buvo 838 ląstelių/mm<sup>3</sup>, o vidutinis pradinis plazmos ŽIV RNR 4,7 log<sub>10</sub> kopijų/ml.

5 lentelė

<b>M98-940 tyrimo 48 savaičių rezultatai</b>		
	<b>Negydyti antiretrovirusiniais vaistais (N = 44)</b>	<b>Gydyti antiretrovirusiniais vaistais (N = 56)</b>
ŽIV RNR < 400 kopijų/ml	84%	75%
CD4+ T-ląstelių skaičiaus vidutinis padidėjimas nuo tyrimo pradžios (ląstelių/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT / PENTA 18 – tai prospektyvinis daugiacentris, atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurį atliekant buvo vertinami du kartus per parą ir vieną kartą per parą vartojamos lopinaviro / ritonaviro 100 mg / 25 mg tablečių dozės farmakokinetinis profilis, veiksmingumas ir saugumas. Ši dozė skiriama pagal svorį kaip kombinuoto antiretrovirusinio gydymo (cART) dalis virusologiškai nuslopintiems ŽIV-1 infekuotiems vaikams (n = 173). Tyrime galėjo dalyvauti vaikai, kurių amžius < 18 metų, svoris ≥ 15 kg, kuriems buvo taikomas cART gydymas, apimantis lopinavirą / ritonavirą, kurių ŽIV-1 ribonukleino rūgšties (RNR) lygis bent 24 savaites buvo < 50 kop./ml ir kurie galėjo patys nuryti tabletes. 48 tyrimo savaitę du kartus per parą vartojamos lopinaviro / ritonaviro 100 mg / 25 mg tablečių dozės (n = 87), skiriamos vaikams, veiksmingumas ir saugumas atitiko veiksmingumo ir saugumo rezultatus, gautus atlikus ankstesnius tyrimus su suaugusiais ir vaikais, kurie lopinaviro / ritonaviro vartojo du kartus per parą. Pacientų, kuriems buvo patvirtintas ≥ 50 kopijų/ml virusų išlikimas per 48 stebėjimo savaites, procentas buvo didesnis tarp vaikų, vartojusių lopinavirą / ritonavirą vieną kartą per parą (12 %), negu tarp pacientų, vartojusių du kartus per parą (8 %, p=0,19), pagrindinai dėl mažesnio režimo laikymosi vieną kartą per parą vartojusių grupėje. Palankesni veiksmingumo duomenys du kartus per parą vartojusių grupėje priklausė ir nuo skirtingų farmakokinetikos parametrų, žymiai palankesnių taikant gydymo režimą du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Tirtos sveikų suaugusiųjų savanorių ir ŽIV infekuotų pacientų lopinaviro, vartojamo kartu su ritonaviru, farmakokinetikos savybės. Esminių skirtumų tarp abiejų grupių nestebėta. Lopinavirą praktiškai visiškai metabolizuoja CYP3A. Ritonaviras slopina lopinaviro metabolizmą, todėl padidina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Įvairių tyrimų metu lopinaviro / ritonaviro 400/100 mg vartojant du kartus per parą vidutinė pastovi lopinaviro koncentracija plazmoje buvo 15-20 kartų didesnė negu ritonaviro koncentracija ŽIV infekuotiems pacientams. Ritonaviro koncentracija plazmoje sudaro mažiau kaip 7% koncentracijos, kuri susidaro vartojant po 600 mg ritonaviro du kartus per parą. Priešvirusinė lopinaviro EC<sub>50</sub> *in vitro* yra maždaug 10 kartų mažesnė negu ritonaviro. Todėl priešvirusinis lopinaviro / ritonaviro aktyvumas priklauso nuo lopinaviro.

## Absorbicija

Kartotiniai skiriant lopinaviro / ritonaviro po 400/100 mg du kartus per parą 2 savaites ir neribojant valgymo, vidutinė  $\pm$  SN lopinaviro didžiausia  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$  koncentracija plazmoje ( $C_{\text{max}}$ ) susidaro praėjus maždaug 4 valandoms po pavartojimo. Vidutinė pastovi mažiausia koncentracija plazmoje prieš rytinę dozę buvo  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinaviro AUC, jį skiriant kas 12 valandų, buvo vidutiniškai  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Absoliutus lopinaviro, suderinto su ritonaviru, biologinis įsisavinimas žmonėms nenustatytas.

## Maisto poveikis išgerto vaisto sborbicijai

Skiriant lopinaviro / ritonaviro tablečių 400/100 mg vieną dozę su maistu (gausiai vartojant riebalų, 872 kcal, 56% riebalinės kilmės) ir lyginant su alkio būseną, nebuvo stebėta jokių reikšmingų  $C_{\text{max}}$  ir  $\text{AUC}_{\text{inf}}$  pokyčių. Todėl lopinaviro / ritonaviro tabletes galima vartoti valgant arba ne valgio metu. Taip pat nustatyta, kad lopinaviro / ritonaviro tablečių farmakokinetinis nepastovumas yra mažesnis, lyginant jas su lopinaviro / ritonaviro minkštomis kapsulėmis.

## Pasiskirstymas

Kai koncentracija nusistovėjusi, maždaug 98-99% lopinaviro būna susijungusio su serumo baltymais. Lopinaviras jungiasi ir su alfa-1-rūgščiuoju glikoproteinu (ARG), ir su albuminu, tačiau jo afinitetas didesnis ARG. Nusistovėjus koncentracijai, lopinaviras jungiasi su baltymais tokiu pat santykiu, kaip ir tuomet, kai serume yra jo koncentracija, susidaranti vartojant po 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą, ir šis jungimasis yra panašus sveikų savanorių ir ŽIV teigiamų pacientų.

## Biotransformacija

Ekspirimentai *in vitro* su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad pirmiausiai lopinaviras metabolizuojamas oksidacijos būdu. Lopinavirą ekstensyviai metabolizuoja kepenų citochromo P450 sistema, beveik vien tik izofermentas CYP3A. Ritonaviras yra stiprus CYP3A inhibitorius, slopina lopinaviro metabolizmą, todėl didina lopinaviro koncentraciją plazmoje. Žmonių  $^{14}\text{C}$ -lopinaviro tyrimai parodė, kad 89% plazmos radioaktyvumo po vienkartinės 400/100 mg lopinaviro / ritonaviro dozės sudarė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme nustatyta mažiausiai 13 lopinaviro oksidacinių metabolitų. Pagrindiniai yra 4-okso ir 4-hidroksimetabolitų epimerinės poros metabolitai, kuriems būdingas priešvirusinis aktyvumas, tačiau jie sudaro labai mažą plazmos radioaktyvumo dalį. Nustatyta, kad ritonaviras indukuoja metabolizuojančius fermentus ir savo paties metabolizmą, taip pat tikėtina, kad skatina ir lopinaviro metabolizmą. Nuo kartotinių vartojamų dozių, lopinaviro koncentracija prieš dozę ilgainiui mažėja ir stabilizuojasi maždaug po 10 dienų - 2 savaitių.

## Eliminacija

Po 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -lopinaviro/ritonaviro dozės maždaug  $10,4 \pm 2,3\%$  ir  $82,6 \pm 2,5\%$  pavartotos  $^{14}\text{C}$ -lopinaviro dozės aptinkama atitinkamai šlapime ir išmatose. Su šlapimu ir išmatomis išsiskiria atitinkamai 2,2% ir 19,8% pavartotos dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu. Po kartotinių dozių mažiau kaip 3% dozės nepakitusio lopinaviro pavidalu išsiskiria su šlapimu. Efektyvus (didžiausias – mažiausias) lopinaviro pusinės eliminacijos periodas per 12 val. dozavimo intervalą vidutiniškai yra 5-6 val., o tariamasis geriamojo lopinaviro klirensas ( $\text{CL/F}$ ) yra 6-7 l/h.

Kartą per parą vartojama dozė: įvertinti lopinaviro / ritonaviro dozės, skiriamos vieną kartą per parą ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikomas antiretrovirusinis gydymas, farmakokinetiniai parametrai. Lopinaviro / ritonaviro 800 / 200 mg buvo skiriama kartu su emtricitabinu 200 mg ir tenofoviru DF 300 mg, kurie yra vieną kartą per parą vartojamos dozės režimo dalis. Dvi savaites kartą per parą vartojus kartotines 800 / 200 mg lopinaviro / ritonaviro dozes, kai netaikomi jokie su maistu susiję apribojimai (n = 16),



vidutinė didžiausia lopinaviro koncentracija plazmoje  $\pm$  SN ( $C_{maks.}$ ) buvo  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , kuri buvo pastebima praėjus maždaug 6 valandoms po vaistinio preparato vartojimo. Vidutinė pastovi koncentracija prieš rytinę dozę buvo  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Per 24 valandų dozavimo intervalą lopinaviro AUC vidurkis buvo  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g h/ml}$ .

Lyginant su dozavimo du kartus per parą režimu, vieną kartą per parą vartojama dozė susijusi su apytiksliai 50 % sumažėjusiomis  $C_{min.} / C_{mažiaus.}$  reikšmėmis.

### Ypatingosios populiacijos

#### *Vaikai*

Jaunesnių kaip 2 metų vaikų farmakokinetikos duomenų yra mažai. Tirta tik 53 vaikų nuo 6 mėnesių iki 12 metų lopinaviro / ritonaviro geriamojo tirpalo 300/75  $\text{mg/m}^2$  du kartus per parą ir 230/57,5  $\text{mg/m}^2$ , skiriamo du kartus per parą, farmakokinetika. Esant pastoviai koncentracijai, lopinaviro AUC,  $C_{max}$  ir  $C_{min}$  buvo atitinkamai  $72,6 \pm 31,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9$   $\mu\text{g/ml}$  ir  $3,4 \pm 2,1$   $\mu\text{g/ml}$  po lopinaviro / ritonaviro geriamojo tirpalo 230/57,5  $\text{mg/m}^2$  du kartus per parą be nevirapino ( $n=12$ ) bei atitinkamai  $85,8 \pm 36,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3$   $\mu\text{g/ml}$  ir  $3,6 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  po 300/75  $\text{mg/m}^2$  du kartus per parą su nevirapinu ( $n=12$ ). Vartojant 230/57,5  $\text{mg/m}^2$  du kartus per parą be nevirapino ir 300/75  $\text{mg/m}^2$  du kartus per parą su nevirapinu, plazmoje susidarė lopinaviro koncentracija, panaši į koncentraciją, nustatytą suaugusiesiems, gaunantiems 400/100 mg du kartus per parą be nevirapino.

#### *Lytis, rasė ir amžius*

Vyresnio amžiaus asmenims lopinaviro / ritonaviro farmakokinetika netirta. Suaugusiems pacientams nestebėta nuo amžiaus ar lyties priklausomų farmakokinetikos skirtumų. Nenustatyta ir nuo rasės priklausomų farmakokinetikos skirtumų.

#### *Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis*

Atliekant atvirą farmakokinetinį tyrimą, 12 ŽIV infekuotų nėščių moterų, kurių nėštumas trumpesnis nei 20 savaičių ir kurioms taikomas kombinuotas antiretrovirusinis gydymas, nuo pradžių du kartus per parą vartojo lopinaviro / ritonaviro 400 mg / 100 mg dozę (dvi 200 / 50 mg tabletes) iki 30 nėštumo savaitės. 30 nėštumo savaitę dozė buvo padidinta iki 500 / 125 mg (dviejų 200 / 50 mg tablečių bei vienos 100 / 25 mg tabletės) du kartus per parą. Šią dozę tiriamosios vartojo iki 2 pogimdyminio laikotarpio savaitės pabaigos. Lopinaviro koncentracija plazmoje buvo matuojama keturis 12 valandų trukmės laikotarpius: per antrąjį trimestrą (20–24 nėštumo savaitę), per trečiąjį trimestrą prieš padidinant dozę (30 nėštumo savaitę), per trečiąjį trimestrą dozę padidinus (32 nėštumo savaitę) ir praėjus 8 savaitėms po gimdymo. Padidinus dozę, lopinaviro koncentracija plazmoje žymiai nepadidėjo.

Atliekant kitą atvirą farmakokinetinį tyrimą, 19 ŽIV infekuotų nėščių moterų vartojo lopinaviro / ritonaviro 400 / 100 mg dozę du kartus per parą. Ši dozė buvo kombinuoto antiretrovirusinio gydymo, pradėto prieš pastojant ir taikomo nėštumo laikotarpiu, dalis. Kraujo mėginiai buvo imami prieš pradėdant gydymą ir intervalais 12 valandų laikotarpiu per 2 ir 3 trimestrus, pagimdžius ir 4–6 savaites po gimdymo (moterims, kurioms gydymas buvo tęsiamas po gimdymo), siekiant atlikti farmakokinetinę bendrojo ir laisvojo lopinaviro koncentracijos plazmoje analizę.

Farmakokinetiniai duomenys, gauti ištyrus ŽIV-1 infekuotas nėščias moteris, vartojusias lopinaviro / ritonaviro 400 / 100 mg tabletes du kartus per parą, pateikti 6 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

6 lentelė

Vidutiniai (CV %) farmakokinetiniai parametrai, kai lopinaviro koncentracija ŽIV infekuotų nėščių moterų organizme yra pastovi			
Farmakokinetinis parametras	2-asis trimestras n = 17*	3-iasis trimestras n = 23	Pogimdyminis laikotarpis n = 17**
AUC <sub>0-12</sub> µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>maks.</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>prieš dozę</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18, C <sub>maks.</sub>			
** n = 16, C <sub>prieš dozę</sub>			

#### Inkstų nepakankamumas

Pacientų, kuriems yra inkstų nepakankamumas, lopinaviro / ritonaviro farmakokinetika netirta. Lopinaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl nesitikima, kad bendras organizmo klirensas sumažėtų pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas.

#### Kepenų nepakankamumas

Kartotinių dozių tyrime, kuriame lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg skiriamas 2 kartus per parą, buvo palyginti lopinaviro vidutiniai įsotinimo farmakokinetiniai parametrai pas ŽIV-infekuotus pacientus, kuriems yra lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas bei pas ŽIV-infekuotus pacientus su normalia kepenų funkcija. Buvo pastebėtas ribotas suminės (bendros) lopinaviro koncentracijos padidėjimas vidutiniškai 30%, kuris, tikėtina, nėra kliniškai svarbus (žr. 4.2 skyrių).

### 5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo graužikams ir šunims tyrimais nustatyta, kad pagrindiniai organai taikiniai yra kepenys, inkstai, skydliaukė, blužnis ir cirkuliuojantys raudonieji kraujo kūneliai. Nustatyta kepenų ląstelių paburkimas su židinine degeneracija. Nors ekspozicija, dėl kurios atsirado šių pokyčių, buvo panaši ar mažesnė negu klinikinė žmonių ekspozicija, dozės gyvūnams buvo maždaug 6 kartus didesnės už rekomenduojamas kliniškines dozes. Neryški inkstų kanalėlių degeneracija nustatyta pelėms, kurių ekspozicija buvo mažiausiai du kartus didesnė už rekomenduojamą žmogui. Žiurkių ir šunų inkstai nebuvo pažeisti. Dėl sumažėjusio tiroksino kiekio daugiau išsiskyrė TSH ir pasireiškė žiurkių folikulinių skydliaukės ląstelių hipertrofija. Šie pokyčiai išnyko nutraukus veikliosios medžiagos vartojimą, jų nestebėta pelėms ir šunims. Coombs neigiama anizocitozė ir poikilocitozė nustatyta žiurkėms, bet nenustatyta pelėms ir šunims. Padidėjusi blužnis su histiocitoze stebėta žiurkėms, bet šių pokyčių nebuvo kitų rūšių gyvūnams. Serumo cholesterolio kiekis padidėjo graužikams, bet nepadidėjo šunims, o trigliceridų padaugėjo tik pelėms.

Tiriant *in vitro*, 30% klonuotų žmogaus širdies kalio kanalų (HERG) buvo slopinama naudojant didžiausią lopinaviro/ritonaviro koncentraciją, 7 kartus didesnę už bendrąją lopinaviro ekspoziciją ir 15 kartų didesnę už didžiausią koncentraciją plazmoje, susidariusią žmogui po didžiausios rekomenduojamos gydymosi dozės. Priešingai, panaši lopinaviro/ritonaviro koncentracija nevelino triušių širdies Purkinje skaidulų repoliarizacijos. Mažesnė lopinaviro/ritonaviro koncentracija reikšmingai neslopino kalio (HERG) srovės. Žiurkėms pasiskirstymo audiniuose tyrimai nerodo, kad daug veikliosios medžiagos kauptųsi širdyje; 72 val. AUC širdyje sudarė maždaug 50% plazmoje nustatytos AUC. Todėl galima manyti, kad lopinaviro koncentracija širdyje nebus žymiai didesnė negu plazmoje.

Šunų elektrokardiogramoje stebėtos ryškios U bangos, susijusios su pailgėjusiu PR intervalu ir bradikardija. Manoma, kad šiuos pokyčius gali sukelti elektrolitų sutrikimai.

Klinikinė šių ikiklinikinių duomenų reikšmė nežinoma, tačiau negalima atmesti šio preparato galimo poveikio žmogaus širdžiai (taip pat žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Žiurkių patelėms, gavusioms patelei toksiškas dozes, stebėta embriofetotoksinis poveikis (abortai, sumažėjęs vaisių gyvybingumas, sumažėjęs vaisių kūno svoris, padažnėję skeleto pokyčiai) ir ponatalinės raidos toksiškumas (sumažėjęs palikuonių išgyvenamumas). Sisteminė lopinaviro/ritonaviro ekspozicija, skiriant patelei ir vaisiaus raidai toksines dozes, buvo mažesnė negu tikėtina gydomoji ekspozicija žmogui.

Ilgalaikiai pelių lopinaviro/ritonaviro kancerogeniškumo tyrimai atskleidė negenotoksinį, kepenų navikų mitogeninės indukcijos poveikį, kuris, manoma, mažai reikšmingas žmogui. Žiurkių kancerogeniškumo tyrimai neparodė jokio tumorogeninio poveikio. Nustatyta, kad lopinaviras/ritonaviras neveikia mutageniškai ar klastogeniškai atliekant seriją tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, iš jų Ames bakterijų atgalinės mutacijos testą, pelių limfomos testą, pelių mikrobranduolių testą ir chromosomų aberacijos testą žmogaus limfocituose.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės sudėtis

Sorbitano lauratas  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Kopovidonas  
Natrio stearilfumaratas

#### Plėvelės sudėtis

Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Makrogolis  
Hidroksipropilceliuliozė  
Talkas  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Polisorbatas 80

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai

DTPE buteliukas: pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės

OPA / aliuminio / PVC ir aliuminio lizdinių plokštelių pakuotė. Galimi pakuočių dydžiai:

- 60 (2 dėžutės po 30 arba 2 dėžutės po 30 x 1 dalomosiose lizdinėse plokštelėse) plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su baltu matiniu užsukamuoju polipropileno dangteliu su aliuminiu indukcinio suspaudžiamu sandarinimo įdėklų ir drėgmę absorbuojančia medžiaga. Galimi pakuočių dydžiai:

- 1 buteliukas su 60 plėvele dengtų tablečių.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės

OPA / aliuminio / PVC ir aliuminio lizdinių plokštelių pakuotė. Galimi pakuočių dydžiai:

- 120 (4 dėžutės po 30 arba 4 dėžutės po 30 x 1 dalomosiose lizdinėse plokštelėse) arba 360 (12 dėžučių po 30) plėvele dengtų tablečių.

DTPE buteliukas su baltu matiniu užsukamuoju polipropileno dangteliu su aliuminiu indukcinio suspaudžiamu sandarinimo įdėklų ir drėgmę absorbuojančia medžiaga. Galimi pakuočių dydžiai:

- 1 buteliukas su 120 plėvele dengtų tablečių;
- sudėtinė pakuotė, kurioje yra 360 (3 buteliukai po 120) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. sausio 14 d.  
Paskutinio perregistravimo data

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-DUŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Nyderlandai

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**



## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

120 (4 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių  
120 x 1 (4 pakuotės po 30 x 1) plėvele dengtų tablečių  
360 (12 pakuočių po 30) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1067/004 –120 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1067/006 –120 x 1 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1067/005 –360 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan SAS

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ (BUTELIUKUI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

120 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nepraryti sausiklio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1067/008

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****IŠORINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 360 (3 buteliukai po 120) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.  
Nenuryti sausiklio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1067/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ SUDĖTINĖS BUTELIUKŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (BE MĒLYNOJO LANGELIO)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

120 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės komponentas atskirai neparduodamas.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenuryti sausiklio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1067/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**

**BUTELIUKO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg lopinaviro kartu su 50 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

120 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1067/007

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 (2 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių  
60 x 1 (2 pakuotės po 30 x 1) plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**VIDINĖ LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ PAKUOTĖS DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių  
30 x 1 plėvele dengtų tablečių

Sudėtinės pakuotės komponentas atskirai neparduodamas.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS**

EU/1/15/1067/001 –60 plėvele dengtų tablečių  
EU/1/15/1067/002 –60 x 1 plėvele dengtų tablečių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ  
LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Mylan SAS

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****DĖŽUTĖ (BUTELIUKUI)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

Nenuryti sausiklio.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1067/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKAS (ETIKETĖ)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės  
lopinaviras / ritonaviras

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg lopinaviro kartu su 25 mg ritonaviro, skirto farmakokinetikai sustiprinti.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė

60 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 120 dienų.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/15/1067/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

Duomenys nebūtini.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

Duomenys nebūtini.

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės** lopinaviras / ritonaviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Kaip vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kam jis vartojamas**

- Gydytojas Jums paskyrė lopinaviro / ritonaviro, kuris padės kontroliuoti žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekciją. Lopinaviras / ritonaviras tai daro slopindamas infekcijos plitimą organizme.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan neišgydo ŽIV infekcijos ar AIDS
- Lopinaviras / ritonaviras skiriamas vaikams nuo 2 metų, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan sudėtyje yra veikliosios medžiagos – lopinaviras ir ritonaviras. Lopinaviras / ritonaviras yra priešvirusinis vaistas. Jis priklauso proteazių inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.
- Lopinaviras / ritonaviras skiriamas kartu su kitais priešvirusiniais vaistais. Gydytojas apsvaistys su Jumis ir nuspręš, kuris vaistas Jums labiausiai tinka.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Lopinavir/Ritonavir Mylan**

##### **Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija lopinavirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia kepenų liga.

##### **Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima vartoti kartu su šiais vaistais:**

- astemizolu ar terfenadinu (dažnai vartojamais alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
- geriamuoju (vartojamu per burną) midazolamu, triazolamu (nerimui ir /ar sutrikusiam miegui gydyti);
- pimozidu (šizofrenijai gydyti);
- kvetiapinu (šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti);

- lurazidonu (depresijai gydyti);
- ranolazinu (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- cisapridu (tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu, metilergonovinu (galvos skausmui malšinti);
- amjodaronu, dronedaronu (sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
- lovastatinu, simvastatinu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- lomitapidu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- alfuzozinu (vartojamu vyrams prostatos padidėjimo (gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH)) simptomams lengvinti);
- fuzido rūgštimi (vartojama odos infekcinių ligų, sukeltų stafilokoko, pvz., impetigo ir infekcinio dermatito, gydymui). Fuzido rūgštis lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų gydymui gali būti vartojama gydytojui prižiūrint (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- kolchicinu (vaistu podagrai gydyti) – jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla sutrikusi (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- elbasviru / grazopreviru (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru su arba be dasabuviro (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- neratinibas (vartojamas krūties vėžiui gydyti);
- avanafilu ar vardenafilu (erekcijos sutrikimams gydyti);
- sildenafilu, skirtu plautinės arterijos hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui. Sildenafilį vartojant erekcijos sutrikimų gydymui, turi stebėti gydytojas (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

**Perskaitykite vaistų sąrašą žemiau skyriuje „Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan“ tam, kad sužinotumėte, kuriuos kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.**

Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo apie galimybę atlikti arba Jūsų kitos ligos(ų) gydymo, arba Jūsų priešvirusinio gydymo būtinus keitimus.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan.

### **Svarbi informacija**

- Lopinaviro / ritonaviro vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV liga ir AIDS. Todėl svarbu, kad lopinaviro / ritonaviro vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.
- **Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones**, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

### **Pasakykite gydytojui, jei Jūs ar Jūsų vaikas serga ar sirgo**

- **Hemofilija**, A arba B tipo, nes lopinaviras / ritonaviras gali didinti kraujavimo riziką.
- **Diabetu**, nes lopinavirą / ritonavirą vartojantiems pacientams pastebėta cukraus koncentracijos kraujyje padidėjimo atvejų.
- Jei yra buvę **kepenų sutrikimų**, kadangi pacientams, kuriems yra buvę kepenų sutrikimų, įskaitant lėtinį hepatitą B ar C, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika.

## Pasakykite gydytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė

- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, sunkumas kvėpuojant ir stiprus kojų bei rankų raumenų silpnumas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią pieno rūgšties koncentraciją.
- Troškulys, dažnas šlapinimasis, sutrikusi rega ar kūno masės mažėjimas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią cukraus koncentraciją kraujyje.
- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kadangi didelis trigliceridų koncentracijos (riebalų kraujyje) padidėjimas yra pankreatito (kasos uždegimo) rizikos faktorius, o minėti simptomai gali rodyti šį sutrikimą.
- Kai kuriems pacientams, kurių ŽIV infekcija yra progresavusi ir kuriems yra buvusi oportunistinė infekcija, pradėjus gydymą nuo ŽIV, gali pasireikšti ankstesnių infekcijų sukulto uždegimo požymiai ir simptomai. Manoma, kad taip nutinka dėl organizmo imuninio atsako pagerėjimo, dėl ko organizmas gali kovoti su infekcijomis, kurių gali būti be akivaizdžių simptomų. Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras (drebėjimas) ar hiperaktyvumas (pernelyg didelis aktyvumas), nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Šnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai, kadangi kai kuriems šiuos vaistus vartojantiems pacientams pasireiškia osteonekroze vadinama kaulų liga (kaulinio audinio žūtis dėl pablogėjusios kaulo kraujotakos). Kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija (sumažėjęs imuninės sistemos aktyvumas), didesnis kūno masės indeksas, gali būti vieni iš daugelio šios ligos rizikos faktorių.
- **Raumenų skausmas**, padidėjęs jautrumas ar silpnumas, ypač vartojant derinius su kitais vaistais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.
- Galvos sukimasis, svaigimas, alpimas ar nenormalaus širdies plakimo jautimas. Lopinaviras / ritonaviras gali sukelti Jūsų širdies ritmo ir širdies elektrinio aktyvumo pakitimus. Šie pakitimai gali būti matomi EKG (elektrokardiogramoje).

## Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

- antibiotikus (pvz., rifabutiną, rifampiciną, klaritromiciną);
- priešvėžinius vaistus (pvz., abemaciclibą, afatinibą, apalutamidą, ceritinibą, enkorafenibą, ibrutinibą, venetoklaksą, daugumą tirozino kinazės inhibitorių, tokius kaip dazatinibą ir nilotinibą, taip pat vinkristiną ir vinblastiną);
- antikoagulantus (pvz., varfariną, rivaroksabaną, vorapaksarą);
- antidepresantus (pvz., trazodoną, bupropioną);
- vaistus nuo epilepsijos (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą ir valproatą);
- priešgrybelinius (pvz., ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą);
- vaistus nuo podagros (pvz., kolchiciną). Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima vartoti su kolchicinu, jei Jums yra sutrikusi inkstų ir / ar kepenų veikla (taip pat aukščiau žr. „**Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti negalima**“);
- vaistą nuo tuberkuliozės (bedakviliną, delamanidą);
- priešvirusinį vaistą, vartojamą suaugusių žmonių lėtiniam hepatitui C (HCV) gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą ir sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą);
- vaistus erekcijos sutrikimams gydyti (pvz., sildenafilį ir tadalafilį);

- fuzido rūgštį lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų (pvz., osteomielito) gydymui;
- vaistus širdies sutrikimams gydyti, pvz.:
  - digoksiną;
  - kalcio kanalų blokatorius (pvz., felodipiną, nifedipiną, nikardipiną);
  - vaistus širdies ritmui koreguoti (pvz., bepridilį, sisteminio veikimo lidokainą, chinidiną);
- ŽIV CCR5 antagonistą (pvz., maraviroką);
- ŽIV-1 integrazės inhibitorių (pvz., raltegravirą);
- levotiroksiną (vartojamą skydliaukės sutrikimams gydyti);
- vaistus cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti (pvz., atorvastatiną, lovastatiną, rozuvastatiną ar simvastatiną);
- vaistus astmos ar kitų plaučių ligų, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), gydymui (pvz., salmeterolį);
- vaistus plautinės arterinės hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui (pvz., bozentaną, riociguatą, sildenafilį, tadalafilį);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus, pvz., ciklosporiną, sirolimužą (rapamiciną), takrolimužą;
- vaistus, vartojamus norint mesti rūkyti (pvz., bupropioną);
- vaistus, vartojamus skausmui malšinti (pvz., fentanilį);
- į morfiną panašius vaistus (pvz., metadoną);
- nenukleozidinius atgalinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) (pvz., efavirenzą, nevirapiną);
- geriamuosius kontraceptikus ar kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti (žr. žemiau skyrių „**Kontraceptiniai preparatai**“);
- proteazių inhibitorius (pvz., fosamprenavirą, indinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, tipranavirą);
- raminauosius preparatus (pvz., injekcijomis skiriamą midazolamą);
- steroidus (pvz., budezonidą, deksametazoną, flutikazono propionatą, etinilestradiolį, triamicinoloną).
- 

**Perskaitykite pirmiau pateiktą vaistų sąrašą skyriuje „Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima vartoti kartu su šiais vaistais“** tam, kad sužinotumėte, kurių vaistų negalima vartoti kartu su lopinaviru / ritonaviru.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)**

- **Nevartokite lopinaviro / ritonaviro**, jei šiuo metu vartojate avanafilį ar vardenafilį.
- Lopinavirą / ritonavirą ir sildenafilį, kai juo gydoma plautinė arterinė hipertenzija (aukštas kraujo spaudimas plaučių arterijoje) (žr. pirmiau skyrių „**Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti negalima**“), kartu vartoti draudžiama.
- Jei vartojate sildenafilį ar tadalafilį kartu su lopinaviru / ritonaviru, Jums gali būti tokių šalutinių reiškinių, kaip sumažėjęs kraujospūdis, apalpinimas, regos pakitimai ir varpos erekcija, trunkanti daugiau nei 4 valandas, rizika. Jeigu erekcija trunka daugiau nei 4 valandas, turite **nedelsiant** kreiptis medicininės pagalbos, kad išvengtumėte negrįžtamų varpos pažeidimų. Gydytojas Jums gali paašškinti šiuos simptomus.

#### **Kontraceptiniai preparatai**

- Jei vartojate geriamuosius kontraceptikus ar naudojate kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti, Jums reikės papildomų ar kitokių kontracepcijos priemonių (pvz., prezervatyvo), nes lopinaviras / ritonaviras gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų ir kontraceptinių pleistrų efektyvumą.
- Lopinaviras / ritonaviras nemažina ŽIV perdavimo kitiems rizikos. Reikia vartoti atitinkamas apsaugos priemones (pvz., naudoti prezervatyvą), kad liga nebūtų perduota lytinio kontakto metu.

### **Nėštumo ir žindymo laikotarpis**

- **Nedelsdama** pasakykite gydytojui, jei planuojate susilaukti kūdikio, esate nėščia, manote, jog pastojote, taip pat, jei žindote kūdikį.
- Žindyvėms negalima vartoti lopinaviro / ritonaviro, nebent paskirtų gydytojas.
- ŽIV infekuotoms motinoms nerekomenduojama žindyti kūdikio, nes yra galimybė jį su pienu užkrėsti ŽIV.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Lopinaviro / ritonaviro galimas poveikis gebėjimui vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus specialiai netirtas. Nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų, jei pasireiškė kuris nors nepageidaujama reakcija (pvz., pykinimas), kuri gali sutrukdyti tai daryti saugiai. Vietoj to, kreipkitės į gydytoją.

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### **3. Kaip vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Svarbu Lopinavir/Ritonavir Mylan tablečių praryti visą, jos nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti. Pacientai, kuriems sunku nuryti tabletes, turėtų pasiteirauti, ar nėra tinkamesnės vaisto formos.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kaip reikia vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### **Kiek Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti ir kada?**

#### **Suaugusiems**

- Įprastinė suaugusiųjų dozė yra po 400 mg/100 mg du kartus per parą, t. y. kas 12 valandų, kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Suaugusieji pacientai, kurie prieš tai nėra gavę antiretrovirusinio gydymo, gali vartoti lopinaviro / ritonaviro 800 mg/200 mg dozę vieną kartą per parą. Gydytojas pasakys, kiek tablečių reikia gerti. Suaugusieji pacientai, kurie anksčiau jau buvo gydyti kitais antivirusiniais vaistais, gali vartoti lopinaviro / ritonaviro 800 mg/200 mg tablečių dozę vieną kartą per parą, jei gydytojas mano, kad pacientui tai tinka.
- Lopinaviro / ritonaviro negalima išgerti per vieną kartą per parą, jei kartu vartojami efavirencas, nevirapinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- Lopinaviro / ritonaviro tabletės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.

#### **Vaikams**

- Vaikams gydytojas parinks reikiamą dozę (kiek tablečių vartoti), atsižvelgdamas į jų ūgį ir kūno masę.
- Lopinaviro / ritonaviro tabletės gali būti vartojamos su maistu ar be jo.

Lopinaviras / ritonaviras taip pat tiekiamas kaip 100 mg/25 mg plėvele dengtos tabletės.



### **Ką daryti, jei Jūs ar Jūsų vaikas pavartojo per didelę Lopinavir/Ritonavir Mylan dozę?**

- Pastebėję, kad išgėrėte daugiau lopinaviro / ritonaviro negu reikia, iš karto kreipkitės į gydytoją.
- Jei negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės į ligoninę.

### **Jums ar Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

#### *Jei vartojate lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą*

- Jei per 6 valandas nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 6 valandoms nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeigerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### *Jei vartojate lopinaviro / ritonaviro vieną kartą per parą*

- Jei per 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeigerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Jums ar Jūsų vaikui nustojus vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Nekeiskite lopinaviro / ritonaviro paros dozės bei nenustokite vaisto vartoti prieš tai nepasitarę su gydytoju.
- Kad padėtų kovoti su ŽIV infekcija, lopinavirą / ritonavirą reikia vartoti kasdien, neatsižvelgiant į geresnę Jūsų savijautą.
- Vartodami lopinavirą / ritonavirą taip, kaip rekomenduojama, atitolinsite atsparumo vaistui išsivystymą.
- Jei dėl nepageidaujamo poveikio lopinaviro / ritonaviro negalite vartoti taip, kaip nurodyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Visada turėkite pakankamai lopinaviro / ritonaviro, kad šis nepasibaigtų. Jeigu keliaujate ar gydotės ligoninėje, įsitinkinkite, kad Jums pakaks lopinaviro / ritonavir, kol vėl galėsite jo įsigyti.
- Šį vaistą vartokite tol, kol gydytojas nenurodys kitaip.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Lopinaviras / ritonaviras, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti šalutinį lopinaviro / ritonaviro sukeltą poveikį nuo poveikio, galinčio atsirasti dėl kitų kartu vartojamų vaistų ar dėl pačios ŽIV infekcijos komplikacijų.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

**Toliau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos pranešė šį vaistą vartoję pacientai.** Svarbu gydytojui pasakyti apie šiuos ar bet kokius kitus simptomus. Jei simptomai išlieka ilgai ar sunkėja, kreipkitės medicininės pagalbos.

**Labai dažni:** gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių

- viduriavimas;
- pykinimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

**Dažni:** gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių

- kasos uždegimas;
- vėmimas, pilvo padidėjimas, pilvo viršutinės ir apatinės dalies skausmas, pilvo pūtimas, nevirškinimas, sumažėjęs apetitas, refluksas iš skrandžio į stemplę, dėl ko gali būti jaučiamas skausmas;
  - **Pasakykite gydytojui,** jei pasireiškė pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas, nes tai gali būti pankreatito (kasos uždegimo) požymiai.
- skrandžio, plonųjų ir storųjų žarnų tinimas ar uždegimas;
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje, trigliceridų (tam tikra riebalų forma) kiekio padidėjimas kraujyje, aukštas kraujo spaudimas;
- sumažėjęs organizmo gebėjimas reguliuoti gliukozės kiekį, tai apima ir cukrinį diabetą, svorio kritimas;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie paprastai kovoja su infekcija, skaičius;
- bėrimas, egzema, riebios, nešvarios odos sankaupos;
- svaigimas, nerimas, sunkumai miegant;
- nuovargio jausmas, jėgų ir energijos trūkumas, galvos skausmas, įskaitant migreną;
- hemorojus;
- kepenų uždegimas, įskaitant ir kepenų fermentų kiekio padidėjimą;
- alerginės reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir burnos ertmės uždegimą;
- apatinių kvėpavimo takų infekcijos;
- limfmazgių padidėjimas;
- impotencija, nenormaliai stiprus ar užsitęsęs menstruacinis kraujavimas ar menstruacijų sutrikimas;
- raumenų sutrikimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai, sąnarių, raumenų ir nugaros skausmai;
- periferinės nervų sistemos nervų pažeidimas;
- naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, įskaitant atsirandančius guzus odoje, odos infekcija, odos ar plaukų porų uždegimas, skysčių susikaupimas ląstelėse ir audiniuose.

**Nedažni:** gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių

- nenormalūs sapnai;
- skonio jausmo praradimas ar sutrikimas;
- plaukų slinkimas;
- pokyčiai elektrokardiogramoje (EKG), vadinami atrioventrikuline blokada;
- plokštelių susidarymas arterijose, dėl kurių Jus gali ištikti širdies smūgis ar insultas;
- kraujagyslių ir kapiliarų uždegimas;
- tulžies pūslės latakų uždegimas;
- nekontroliuojamas kūno drebulys;
- vidurių užkietėjimas;
- giliųjų venų uždegimas dėl kraujo krešumo;
- burnos sausmė;
- negebėjimas valingai kontroliuoti žarnyno;

- plonojo žarnyno dalies, esančios prie skrandžio, uždegimas, žaizdos ar opos virškinimo trakte, kraujavimas iš žarnyno ar tiesiosios žarnos;
- eritrocitai šlapime;
- odos ar akių obuolių pageltimas (gelta);
- riebalų sankaupos kepenyse, kepenų padidėjimas;
- sėklidžių veiklos sutrikimas;
- simptomų, susijusių su infekcijų suaktyvėjimu, paūmėjimas (imuniteto atsistatymas);
- apetito padidėjimas;
- nenormaliai dideli bilirubino kiekiai (pigmento, kuris susidaro irstant eritrocitams) kraujyje;
- lytinio potraukio sumažėjimas;
- inkstų uždegimas;
- kaulų apmirimas dėl sutrikusios kraujotakos;
- burnos ertmės žaizdos ar opos, skrandžio ir žarnyno uždegimas;
- inkstų nepakankamumas;
- raumenų audinio irimas, sąlygojantis raumenų skaidulų sudedamosios dalies (mioglobino) patekimą į kraują;
- garsai vienoje ar abiejose ausyse, tokie kaip zvimbimas, skambesys ar švilpimas;
- tremoras;
- nenormalus vieno iš vožtuvų užsidarymas (širdies triburio vožtuvo);
- vertigo (sukimosi jausmas);
- akių pažeidimas, nenormalus matymas;
- svorio augimas.

**Retas:** gali pasireikšti rečiau bei 1 iš 1000 žmonių

- sunkus ar pavojingas gyvybei odos išbėrimas ir pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas ir daugiaformė eritema).

Jeigu kuris nors šalutinis poveikis tampa sunkiu ar pastebite kokį nors kitą šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, prašome informuoti gydytoją arba vaistininką.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant dėžutės po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei vaistai tiekiami plastikinėse talpyklėse, pirmą kartą atidarius, vaistus reikia suvartoti per 120 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Lopinavir/Ritonavir Mylan sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra lopinaviras ir ritonaviras.
- Pagalbinės medžiagos yra sorbitano lauratas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kopovidonas, natrio stearilfumaratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, hidroksipropilceliuliozė, talkas, polisorbatas 80.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg / 50 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, plėvele dengtos, ovalios, iš abiejų pusių išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta MLR3, o kita pusė lygi.

Jos tiekiamos sudėtinėse lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 120, 120 x 1 (4 dėžutės po 30 arba 30 x 1) arba 360 (12 dėžučių po 30) plėvele dengtų tablečių, ir plastikiniuose buteliukuose (buteliuke yra drėgmę absorbuojančios medžiagos, kurios **negalima** valgyti), kuriuose yra 120 plėvele dengtų tablečių, bei sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 360 (3 buteliukai po 120) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

### Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

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

**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 ΕΠΕ  
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

**Lietuva**

BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**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

**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

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės** lopinaviras / ritonaviras

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums ar Jūsų vaikui svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums ar Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Kaip vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kam jis vartojamas**

- Gydytojas Jums paskyrė lopinaviro / ritonaviro, kuris padės kontroliuoti žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekciją. Lopinaviras / ritonaviras tai daro slopindamas infekcijos plitimą organizme.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan neišgydo ŽIV infekcijos ar AIDS.
- Lopinaviras / ritonaviras skiriamas vaikams nuo 2 metų, paaugliams ir suaugusiesiems, kurie yra infekuoti ŽIV, sukeliančiu AIDS.
- Lopinaviro / ritonaviro sudėtyje yra veikliosios medžiagos – lopinaviras ir ritonaviras. Lopinaviras / ritonaviras yra priešvirusinis vaistas. Jis priklauso proteazių inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.
- Lopinaviras / ritonaviras skiriamas kartu su kitais priešvirusiniais vaistais. Gydytojas apsvarstys su Jumis ir nuspręs, kuris vaistas Jums labiausiai tinka.

#### **2. Kas žinotina prieš Jums ar Jūsų vaikui vartojant Lopinavir/Ritonavir Mylan**

##### **Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti negalima:**

- jeigu yra alergija lopinavirui, ritonavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia kepenų liga.

##### **Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima vartoti kartu su šiais vaistais:**

- astemizolu ar terfenadinu (dažnai vartojamais alergijos simptomams gydyti – šiuos vaistus galima įsigyti be recepto);
- geriamuoju (vartojamu per burną) midazolamu, triazolamu (nerimui ir /ar sutrikusiam miegui gydyti);
- pimozidu (šizofrenijai gydyti);

- kvetiapinu (šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir didžiajai depresijai gydyti);
- lurazidonu (depresijai gydyti);
- ranolazinu (lėtiniam krūtinės skausmui [anginai] gydyti);
- cisapridu (tam tikriems skrandžio sutrikimams lengvinti);
- ergotaminu, dihidroergotaminu, ergonovinu, metilergonovinu (galvos skausmui malšinti);
- amjodaronu, dronedaronu (sutrikusiam širdies ritmui gydyti);
- lovastatinu, simvastatinu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- lomitapidu (vaistai cholesterolio kiekio kraujyje mažinimui);
- alfuzozinu (vartojamu vyrams prostatos padidėjimo (gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH)) simptomams lengvinti);
- fuzido rūgštimi (vartojama odos infekcinių ligų, sukeltų stafilokoko, pvz., impetigos ir infekcinio dermatito, gydymui). Fuzido rūgštis lėtinių kaulų ir sąnarių infekcinių ligų gydymui gali būti vartojama gydytojui prižiūrint (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- kolchicinu (vaistas podagrai gydyti) – jei Jūsų inkstų ar kepenų veikla sutrikusi (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- elbasviru / grazopreviru (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- ombitasviru / paritapreviru / ritonaviru su arba be dasabuviro (vartojamais lėtiniam hepatito C virusui [HCV] gydyti);
- neratinibas (vartojamas krūties vėžiui gydyti);
- avanafilium ar vardenafilium (erekcijos sutrikimams gydyti);
- sildenafilium, skirtu plautinės arterijos hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui. Sildenafilį vartojant erekcijos sutrikimų gydymui, turi stebėti gydytojas (žr. skyrių „**Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan**“);
- preparatais, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*).

**Perskaitykite vaistų sąrašą žemiau skyriuje „Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan“** tam, kad sužinotumėte, kuriuos kitus vaistus reikia vartoti atsargiai.

Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, klauskite gydytojo apie galimybę atlikti arba Jūsų kitos ligos(ų) gydymo, arba Jūsų priešvirusinio gydymo būtinus keitimus.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju ar vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan.

### **Svarbi informacija**

- Lopinaviro / ritonaviro vartojantiems žmonėms vis tiek gali pasireikšti infekcinės ligos ar kiti sutrikimai, susiję su ŽIV liga ir AIDS. Todėl svarbu, kad lopinaviro / ritonaviro vartojimo metu Jus stebėtų gydytojas.
- **Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones**, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

### **Pasakykite gydytojui, jei Jūs ar Jūsų vaikas serga ar sirgo**

- **Hemofilija**, A arba B tipo, nes lopinaviras / ritonaviras gali didinti kraujavimo riziką.
- **Diabetu**, nes lopinaviro / ritonaviro vartojantiems pacientams pastebėta cukraus koncentracijos kraujyje padidėjimo atvejų.
- Jei yra buvę **kepenų sutrikimų**, kadangi pacientams, kuriems yra buvę kepenų sutrikimų, įskaitant lėtinį hepatitą B ar C, yra didesnė sunkių ir galimai mirtinų kepenų nepageidaujamų reiškinių rizika.



## Pasakykite gydytojui, jei Jums ar Jūsų vaikui pasireiškė

- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, sunkumas kvėpuojant ir stiprus kojų bei rankų raumenų silpnumas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią pieno rūgšties koncentraciją.
- Troškulys, dažnas šlapinimasis, sutrikusi rega ar kūno masės mažėjimas, kadangi šie simptomai gali rodyti padidėjusią cukraus koncentraciją kraujyje.
- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, kadangi didelis trigliceridų koncentracijos (riebalų kraujyje) padidėjimas yra pankreatito (kasos uždegimo) rizikos faktorius, o minėti simptomai gali rodyti šį sutrikimą.
- Kai kuriems pacientams su pažengusia ŽIV infekcija ir buvusiomis oportunistinėmis infekcijomis, pradėjus ŽIV gydymą, gali pasireikšti prieš tai buvusių infekcijų požymiai ir simptomai. Manoma, kad taip nutinka dėl organizmo imuninio atsako suaktyvinimo, dėl ko organizmas gali kovoti su infekcijomis, kurios anksčiau buvo, bet nepasireiškė jokiais simptomais.  
Pradėjus gydymą nuo ŽIV infekcijos, prie oportunistinės infekcijos taip pat gali prisidėti autoimuniniai sutrikimai (tai būklė, kuri atsiranda imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali atsirasti nuo gydymo pradžios praėjus daugeliui mėnesių. Jei pastebite bet kokių infekcijos simptomų ar tokių simptomų, kaip raumenų silpnumas, silpnumas, atsirandantis rankose ir pėdose ir einantis į liemenį, smarkus širdies plakimas, tremoras (drebėjimas) ar hiperaktyvumas (pernelyg didelis aktyvumas), nedelsiant praneškite savo gydytojui, kad būtų suteikta tinkama pagalba.
- **Šnarių sustingimas, skausmas ir maudimas** (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėję judesiai, kadangi kai kuriems šiuos vaistus vartojantiems pacientams pasireiškia osteonekroze vadinama kaulų liga (kaulinio audinio žūtis dėl pablogėjusios kaulo kraujotakos). Kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, sunki imunosupresija (sumažėjęs imuninės sistemos aktyvumas), didesnis kūno masės indeksas, gali būti vieni iš daugelio šios ligos rizikos faktorių.
- **Raumenų skausmas**, padidėjęs jautrumas ar silpnumas, ypač vartojant derinius su kitais vaistais. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.
- Galvos sukimasis, svaigimas, alpimas ar nenormalaus širdies plakimo jautimas. Lopinaviras / ritonaviras gali sukelti širdies ritmo ir širdies elektrinio aktyvumo pakitimus. Šie pakitimai gali būti matomi EKG (elektrokardiogramoje).

## Kiti vaistai ir Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.**

- antibiotikus (pvz., rifabutiną, rifampiciną, klaritromiciną);
- priešvėžinius vaistus (pvz., abemaciclibą, afatinibą, apalutamidą, ceritinibą, enkorafenibą, ibrutinibą, venetoklaksą, daugumą tirozino kinazės inhibitorių, tokius kaip dazatinibą ir nilotinibą, taip pat vinkristiną ir vinblastiną);
- antikoagulantus (pvz., varfariną, rivaroksabaną, vorapaksarą);
- antidepresantus (pvz., trazodoną, bupropioną);
- vaistus nuo epilepsijos (pvz., karbamazepiną, fenitoiną, fenobarbitalį, lamotriginą ir valproatą);
- priešgrybelinius (pvz., ketokonazolą, itrakonazolą, vorikonazolą);
- vaistus nuo podagros (pvz., kolchiciną). Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima vartoti su kolchicinu, jei Jums yra sutrikusi inkstų ir / ar kepenų veikla (taip pat aukščiau žr. „**Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti negalima**“);
- vaistą nuo tuberkuliozės (bedakviliną, delamanidą);
- priešvirusinį vaistą, vartojamą suaugusių žmonių lėtiniam hepatitui C (HCV) gydyti (pvz., glekaprevirą / pibrentasvirą ir sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą);
- vaistus erekcijos sutrikimams gydyti (pvz., sildenafilį ir tadalafilį);
- fuzido rūgščių lėtinį kaulų ir šnarių infekcinių ligų (pvz., osteomielito) gydymui;

- vaistus širdies sutrikimams gydyti, pvz.:
  - digoksiną;
  - kalcio kanalų blokatorius (pvz., felodipiną, nifedipiną, nikardipiną);
  - vaistus širdies ritmui koreguoti (pvz., bepridilį, sisteminio veikimo lidokainą, chinidiną);
- ŽIV CCR5 antagonistą (pvz., maraviroką);
- ŽIV-1 integrazės inhibitorių (pvz., raltegravirą);
- levotiroksiną (vartojamą skyd liaukės sutrikimams gydyti);
- vaistus cholesterolio koncentracijai kraujyje mažinti (pvz., atorvastatiną, lovastatiną, rozuvastatiną ar simvastatiną);
- vaistus astmos ar kitų plaučių ligų, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL), gydymui (pvz., salmeterolį);
- vaistus plautinės arterinės hipertenzijos (aukšto kraujo spaudimo plaučių arterijoje) gydymui (pvz., bozentaną, riociguatą, sildenafilį, tadalafilį);
- imuninę sistemą veikiančius vaistus, pvz., ciklosporiną, sirolimužą (rapamiciną), takrolimužą;
- vaistus, vartojamus norint mesti rūkyti (pvz., bupropioną);
- vaistus, vartojamus skausmui malšinti (pvz., fentanilį);
- į morfiną panašius vaistus (pvz., metadoną);
- ne nukleozidinius atvirkštinės transkriptazės inhibitorius (NNATI) (pvz., efavirenzą, nevirapiną);
- geriamuosius kontraceptikus ar kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti (žr. žemiau skyrių **Kontraceptiniai preparatai**);
- proteazių inhibitorius (pvz., fosamprenavirą, indinavirą, ritonavirą, sakvinavirą, tipranavirą);
- raminauosius preparatus (pvz., injekcijomis skiriamą midazolamą);
- steroidus (pvz., budezonidą, deksametazoną, flutikazono propionatą, etinilestradiolį, triamicinoloną).
- 

**Perskaitykite pirmiau pateiktą vaistų sąrašą skyriuje „Lopinavir/Ritonavir Mylan negalima vartoti kartu su šiais vaistais“** tam, kad sužinotumėte, kurių vaistų negalima vartoti kartu su lopinaviru / ritonaviru.

Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### **Vaistai erekcijos sutrikimams gydyti (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)**

- **Nevartokite lopinaviro / ritonaviro**, jei šiuo metu vartojate avanafilį ar vardenafilį.
- Lopinavirą / ritonavirą ir sildenafilį, kai juo gydoma plautinė arterinė hipertenzija (aukštas kraujo spaudimas plaučių arterijoje) (žr. pirmiau pateiktą skyrių „**Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti negalima**“), kartu vartoti draudžiama.
- Jei vartojate sildenafilį ar tadalafilį kartu su lopinaviru / ritonaviru, Jums gali būti tokių šalutinių reiškinių, kaip sumažėjęs kraujospūdis, apalpimas, regos pakitimai ir varpos erekcija, trunkanti daugiau nei 4 valandas, rizika. Jeigu erekcija trunka daugiau nei 4 valandas, turite **nedelsiant** kreiptis medicininės pagalbos, kad išvengtumėte negrįžtamų varpos pažeidimų. Gydytojas Jums gali paaiškinti šiuos simptomus.

#### **Kontraceptiniai preparatai**

- Jei vartojate geriamuosius kontraceptikus ar naudojate kontraceptinį pleistrą nėštumui išvengti, Jums reikės papildomų ar kitokių kontracepcijos priemonių (pvz., prezervatyvo), nes lopinaviras / ritonaviras gali sumažinti geriamųjų kontraceptikų ir kontraceptinių pleistrų efektyvumą.
- Lopinaviras / ritonaviras nemažina ŽIV perdavimo kitiems rizikos. Reikia vartoti atitinkamas apsaugos priemones (pvz., naudoti prezervatyvą), kad liga nebūtų perduota lytinio kontakto metu.

### Nėštumo ir žindymo laikotarpis

- **Nedelsdama** pasakykite gydytojui, jei planuojate susilaukti kūdikio, esate nėščia, manote, jog pastojote, taip pat, jei žindote kūdikį.
- Žindyvėms negalima vartoti lopinaviro / ritonaviro, nebent paskirtų gydytojas.
- ŽIV infekuotoms motinoms nerekomenduojama žindyti kūdikio, nes yra galimybė jį su pienu užkrėsti ŽIV.

### Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Lopinaviro / ritonaviro galimas poveikis gebėjimui vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus specialiai netirtas. Nevairuokite automobilio ir nevaldykite mechanizmų, jei pasireiškė kuri nors nepageidaujama reakcija (pvz., pykinimas), kuri gali sutrukdyti tai daryti saugiai. Vietoj to, kreipkitės į gydytoją.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan

Svarbu Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletę praryti visą, jos nekramtyti, nelaužyti ir netraiškyti. Pacientai, kuriems sunku nuryti tabletes, turėtų pasiteirauti, ar nėra tinkamesnės vaisto formos.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai taip, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kaip reikia vartoti šį vaistą, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Kiek Lopinavir/Ritonavir Mylan vartoti ir kada?

#### Suaugusiems

- Įprastinė suaugusiųjų dozė yra po 400 mg/100 mg du kartus per parą, t. y. kas 12 valandų, kartu su kitais vaistais nuo ŽIV. Suaugusieji pacientai, kurie iki šiol nebuvo gydyti kitais antiretrovirusiniais vaistais, gali vartoti lopinaviro / ritonaviro 800 mg/200 mg doze vieną kartą per parą. Gydytojas pasakys, kiek tablečių reikia gerti. Suaugusieji pacientai, kurie anksčiau jau buvo gydyti kitais antivirusiniais vaistais, gali vartoti lopinaviro / ritonaviro 800 mg/200 mg tablečių dozę vieną kartą per parą, jei gydytojas mano, kad pacientui tai tinka.
- Lopinaviro / ritonaviro negalima išgerti per vieną kartą per parą, jei kartu vartojami efavirenzas, nevirapinas, karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas.
- Lopinaviro / ritonaviro tabletes galima vartoti su maistu ar be jo.

#### Vyresniems kaip 2 metų vaikams

- Vaikams gydytojas parinks reikiamą dozę (kiek tablečių vartoti), atsižvelgdamas į jų ūgį ir kūno masę.
- Lopinaviro / ritonaviro tabletes galima vartoti su maistu ar be jo.

Lopinaviras / ritonaviras taip pat tiekiamas 200 mg / 50 mg plėvele dengtų tablečių pavidalu. Vaikams gali būti tinkamesnės kitos šio vaisto farmacinės formos; pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

### **Ką daryti, jei Jūs ar Jūsų vaikas pavartojo per didelę Lopinavir/Ritonavir Mylan dozę?**

- Pastebėję, kad išgėrėte daugiau lopinaviro / ritonaviro negu reikia, iš karto kreipkitės į gydytoją.
- Jei negalite susisiekti su gydytoju, kreipkitės į ligoninę.

### **Jeigu Jūs ar Jūsų vaikas pamiršo pavartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

#### Jei vartojate lopinaviro / ritonaviro du kartus per parą

- Jei per 6 valandas nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 6 valandoms nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

#### Jei vartojate lopinaviro / ritonaviro vieną kartą per parą

- Jei per 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę, kuo greičiau ją išgerkite, paskui vartokite normalią dozę įprastine tvarka taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Jei pastebėjote, kad pamiršote pavartoti dozę praėjus daugiau nei 12 valandų nuo įprasto vaisto vartojimo laiko, pamirštos dozės nebeįgerkite. Kitą dozę vartokite, kaip įprasta. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Jums ar Jūsų vaikui nustojus vartoti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Nekeiskite lopinaviro / ritonaviro paros dozės bei nenustokite vaisto vartoti prieš tai nepasitarę su gydytoju.
- Kad padėtų kovoti su ŽIV infekcija, lopinavirą / ritonavirą reikia vartoti kasdien, neatsižvelgiant į geresnę Jūsų savijautą.
- Vartodami lopinavirą / ritonavirą taip, kaip rekomenduojama, atitolinsite atsparumo vaistui išsivystymą.
- Jei dėl nepageidaujamo poveikio lopinaviro / ritonaviro negalite vartoti taip, kaip nurodyta, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.
- Visada turėkite pakankamai lopinaviro / ritonaviro, kad šis nepasibaigtų. Jeigu keliaujate ar gydotės ligoninėje, įsitinkite, kad Jums pakaks lopinaviro / ritonaviro, kol vėl galėsite jo įsigyti.
- Šį vaistą vartokite tol, kol gydytojas nenurodys kitaip.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Lopinaviro / ritonaviro, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti šalutinį lopinaviro / ritonaviro sukeltą poveikį nuo poveikio, galinčio atsirasti dėl kitų kartu vartojamų vaistų ar dėl pačios ŽIV infekcijos komplikacijų.

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

**Toliau išvardinti šalutinio poveikio reiškiniai, apie kuriuos pranešė šį vaistą vartoję pacientai.** Svarbu gydytojui pasakyti apie šiuos ar bet kokius kitus simptomus. Jei simptomai išlieka ilgai ar sunkėja, kreipkitės medicininės pagalbos.

**Labai dažni:** gali pasireikšti dažniau nei 1 iš 10 žmonių

- viduriavimas;
- pykinimas;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

**Dažni:** gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 10 žmonių

- kasos uždegimas;
- vėmimas, pilvo padidėjimas, pilvo viršutinės ir apatinės dalies skausmas, pilvo pūtimas, nevirškinimas, sumažėjęs apetitas, refluksas iš skrandžio į stemplę, dėl ko gali būti jaučiamas skausmas;
  - **Pasakykite gydytojui,** jei pasireiškė pykinimas, vėmimas ar pilvo skausmas, nes tai gali būti pankreatito (kasos uždegimo) požymiai.
- skrandžio, plonųjų ir storųjų žarnų tinimas ar uždegimas;
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje, trigliceridų (tam tikra riebalų forma) kiekio padidėjimas kraujyje, aukštas kraujo spaudimas;
- sumažėjęs organizmo gebėjimas reguliuoti gliukozės kiekį, tai apima ir cukrinį diabetą, svorio kritimas;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius, mažas baltųjų kraujo kūnelių, kurie paprastai kovoja su infekcija, skaičius;
- bėrimas, egzema, riebios, nešvarios odos sankaupos;
- svaigimas, nerimas, sunkumai miegant;
- nuovargio jausmas, jėgų ir energijos trūkumas, galvos skausmas, įskaitant migreną;
- hemorojus;
- kepenų uždegimas, įskaitant ir kepenų fermentų kiekio padidėjimą;
- alerginės reakcijos, įskaitant dilgėlinę ir burnos ertmės uždegimą;
- apatinių kvėpavimo takų infekcijos;
- limfmazgių padidėjimas;
- impotencija, nenormaliai stiprus ar užsitęsęs menstruacinis kraujavimas ar menstruacijų sutrikimas;
- raumenų sutrikimai, tokie kaip silpnumas ir spazmai, sąnarių, raumenų ir nugaros skausmai;
- periferinės nervų sistemos nervų pažeidimas;
- naktinis prakaitavimas, niežulys, bėrimas, įskaitant atsirandančius guzus odoje, odos infekcija, odos ar plaukų porų uždegimas, skysčių susikaupimas ląstelėse ir audiniuose.

**Nedažni:** gali pasireikšti rečiau nei 1 iš 100 žmonių

- nenormalūs sapnai;
- skonio jausmo praradimas ar sutrikimas;
- plaukų slinkimas;
- pokyčiai elektrokardiogramoje (EKG), vadinami atrioventrikuline blokada;
- plokštelių susidarymas arterijose, dėl kurių Jus gali ištikti širdies smūgis ar insultas;
- kraujagyslių ir kapiliarų uždegimas;
- tulžies pūslės latakų uždegimas;
- nekontroliuojamas kūno drebulys;
- vidurių užkietėjimas;
- giliųjų venų uždegimas dėl kraujo krešumo;
- burnos sausmė;
- negebėjimas valingai kontroliuoti žarnyno;

- plonojo žarnyno dalies, esančios prie skrandžio, uždegimas, žaizdos ar opos virškinimo trakte, kraujavimas iš žarnyno ar tiesiosios žarnos;
- eritrocitai šlapime;
- odos ar akių obuolių pageltimas (gelta)
- riebalų sankaupos kepenyse, kepenų padidėjimas;
- sėklidžių veiklos sutrikimas;
- simptomų, susijusių su infekcijų suaktyvėjimu, paūmėjimas (imuniteto atsistatymas);
- apetito padidėjimas;
- nenormaliai dideli bilirubino kiekiai (pigmento, kuris susidaro irstant eritrocitams) kraujyje;
- lytinio potraukio sumažėjimas;
- inkstų uždegimas;
- kaulų apmirimas dėl sutrikusios kraujotakos;
- burnos ertmės bėrimas ar opos, skrandžio ir žarnyno uždegimas;
- inkstų nepakankamumas;
- raumenų audinio irimas, sąlygojantis raumenų skaidulų sudedamosios dalies (mioglobino) patekimą į kraują;
- garsai vienoje ar abiejose ausyse, tokie kaip zvimbimas, skambesys ar švilpimas;
- tremoras;
- nenormalus vieno iš vožtuvų užsidarymas (triburio vožtuvo);
- vertigo (sukimosi jausmas);
- akių pažeidimas, nenormalus matymas;
- svorio augimas.

**Retas:** gali pasireikšti rečiau bei 1 iš 1000 žmonių

- sunkus ar pavojingas gyvybei odos išbėrimas ir pūslės (*Stevens-Johnson* sindromas ir multiforminė eritema).

Jeigu kuris nors šalutinis poveikis tampa sunkiu ar pastebite kokį nors kitą šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, prašome informuoti gydytoją arba vaistininką.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Ant dėžutės po EXP nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jei vaistai tiekiami plastikinėse talpyklėse, pirmą kartą atidarius, vaistus reikia suvartoti per 120 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Lopinavir/Ritonavir Mylan sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra lopinaviras ir ritonaviras.
- Pagalbinės medžiagos yra sorbitano lauratas, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, kopovidonas, natrio stearilfumaratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), makrogolis, hidroksipropilceliuliozė, talkas, polisorbatas 80.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg / 25 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, plėvele dengtos, ovalios, iš abiejų pusių išgaubtos tabletės nuožulniais kraštais, kurių vienoje pusėje įspausta MLR4, o kita pusė lygi.

Jos tiekiamos sudėtinėse lizdinių plokštelių pakuotėse, kuriose yra 60 arba 60 x 1 (2 dėžutės po 30 arba 30 x 1) plėvele dengtų tablečių, ir plastikiniuose buteliukuose (buteliuke yra drėgmę absorbuojančios medžiagos, kurios **negalima** valgyti), kuriuose yra 60 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas

Mylan SAS  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Prancūzija

### Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

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

**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 ΕΠΕ  
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

**Lietuva**  
BGP Products UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**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



**Ísland**

Icepharma hf

Tel: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46923

**Suomi/Finland**

Mylan FinlandOY

Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7723

**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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.