

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra (*lopinavirum*) un 25 mg ritonavīra (*ritonavirum*), kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes

Aptuveni 15,0 mm x 8,0 mm lielas, baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpām malām, kā arī ar iespaidumu “MLR4” vienā pusē un bez iespaiduma otrā pusē.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

Aptuveni 18,8 mm x 10,0 mm lielas, baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpām malām, kā arī ar iespaidumu “MLR3” vienā pusē un bez iespaiduma otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lopinavīrs/ritonavīrs kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēts cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai bērniem pēc 2 gadu vecuma, pusaudžiem un pieaugušajiem.

Lopinavīrs/ritonavīrs ar proteāzes inhibitoru ārstētu HIV-1 inficētu pacientu terapijai jāizvēlas, ņemot vērā pacientu individuālo vīrusu rezistences pārbaudi un ārstēšanas anamnēzi (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Lopinavīru/ritonavīru drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Lopinavīra/ritonavīra tabletes jānorij veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt.

Devas

Pieaugušie un pusaudži

Parastā ieteicamā lopinavīra/ritonavīra tablešu standarta deva ir 400/100 mg (divas 200/50 mg tabletes) divreiz dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Pieaugušiem pacientiem, gadījumos, kad

pacienta ārstēšanai par nepieciešamu uzskata lietošanu reizi dienā, lopinavīra/ritonavīra tabletes var lietot pa 800/200 mg (pa četrām 200/50 mg tabletēm) reizi dienā, lietojot kopā ar uzturu vai atsevišķi. Reizi dienā lietošana būtu jāpiemēro tikai tiem pieaugušajiem pacientiem, kuriem ir ļoti maz ar proteāzes inhibitoru (PI) saistītu mutāciju (t.i., ņemot vērā klīniskā pētījuma rezultātus, mazāk nekā 3 PI mutācijas; pilnu populācijas aprakstu skatīt 5.1. apakšpunktā), un būtu jāņem vērā mazāk pastāvīgs virusoloģiskā nomākuma risks (skatīt 5.1. apakšpunktu) un lielāks caurejas risks (skatīt 4.8. apakšpunktu), salīdzinot ar ieteikto standarta lietošanas shēmu — divreiz dienā.

Pediātriskā populācija (2 gadus veciem un vecākiem)

Lopinavīra/ritonavīra tablešu devu pieaugušajiem (400/100 mg divreiz dienā) var lietot bērniem, kuru ķermeņa masa ir 40 kg vai lielāka vai kuru ķermeņa virsmas laukums (KVL)* ir lielāks nekā 1,4 m². Informāciju par devu bērniem, kuri sver mazāk nekā 40 kg vai kuriem KVL ir no 0,5 līdz 1,4 m² un kuri spēj norīt tabletes, skatiet devu ieteikumu tabulās tālāk. Pamatojoties uz šobrīd pieejamās informācijas daudzumu, lopinavīru/ritonavīru bērniem nevajadzētu lietot reizi dienā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pirms lopinavīra/ritonavīra 100/25 mg tablešu parakstīšanas jānovērtē, vai zīdaiņi un mazi bērni spēj norīt veselu tableti. Zīdaiņiem un maziem bērniem, kuri neprot norīt tabletes, jāpiemeklē piemērotāks preparāts, kas satur lopinavīru/ritonavīru.

Šajā tabulā ir sniegtas vadlīnijas par lopinavīra/ritonavīra 100/25 mg tablešu devām, ņemot vērā ķermeņa masu un KVL.

Norādījumi par devām bērniem, vienlaikus nelietojot efavirenu vai nevirapīnu*		
Ķermeņa masa (kg)	Ķermeņa virsmas laukums (m²)	Ieteicamais 100/25 mg tablešu skaits, lietojot divreiz dienā
15 līdz 25	≥ 0,5 līdz < 0,9	2 tabletes (200/50 mg)
> 25 līdz 35	≥ 0,9 līdz < 1,4	3 tabletes (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletes (400/100 mg)

* ieteikumi par devām atbilstoši ķermeņa masai ir balstīti uz ierobežotiem datiem.

Lai nodrošinātu ieteicamo devu, lopinavīra/ritonavīra 200/50 mg tabletes var lietot atsevišķi vai kombinācijā ar lopinavīra/ritonavīra 100/25 mg tableti, ja pacientiem tā ir ērtāk.

* Ķermeņa virsmas laukumu var aprēķināt pēc šādas formulas:

$$KVL (m^2) = \sqrt{(Augums (cm) \times Svars (kg) / 3600)}$$

Bērni līdz 2 gadu vecumam

Lopinavīra/ritonavīra drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Vienlaicīga terapija: efavirens vai nevirapīns

Šajā tabulā ir sniegtas vadlīnijas par lopinavīra/ritonavīra tablešu devām bērniem, ņemot vērā KVL, ja šīs zāles tiek lietotas kombinācijā ar efavirenu vai nevirapīnu.

Norādījumi par devām bērniem, vienlaikus lietojot efavirenu vai nevirapīnu	
Ķermeņa virsmas laukums (m²)	Ieteicamās lopinavīra/ritonavīra devas (mg), divreiz dienā. Piemērotas devas var tikt nodrošinātas, lietojot divu stiprumu lopinavīra/ritonavīra tabletes: 100/25 mg un 200/50 mg.*
≥ 0,5 līdz < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 līdz < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 līdz < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Tabletes nedrīkst sakost, salauzt vai sasmalcināt.

Aknu darbības traucējumi

HIV inficētiem pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērota lopinavīra kopējās iedarbības pastiprināšanās par aptuveni 30%, taču nav paredzams, ka tam varētu būt klīniska nozīme (skatīt 5.2. apakšpunktu). Nav pieejami dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Lopinavīru/ritonavīru nedrīkst dot šiem pacientiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem koncentrācijas paaugstināšanās plazmā nav gaidāma. Lopinavīra un ritonavīra izteiktās saistības dēļ ar olbaltumvielām, nav paredzams, ka tos nozīmīgā daudzumā varētu izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

- Grūtniecības un pēcdzemdību perioda laikā lopinavīra/ritonavīra devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Tā kā nav pieejami farmakokinētiskie un klīniskie dati, grūtniecēm nav ieteicama lopinavīra/ritonavīra lietošana vienreiz dienā.

Lietošanas veids

Lopinavīra/ritonavīra tabletes jālieto iekšķīgi, un tās jānorij veselas, nesakošļājot, nesalaužot un nesasmalcinot. Lopinavīra/ritonavīra tabletes var lietot kopā ar uzturu vai atsevišķi.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Smaga aknu mazspēja.

Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletes satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lopinavīru/ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar zālēm, kuru klīrenss ir būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru koncentrācijas palielināšanās plazmā saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem. Šīs zāles ir:

Zāļu grupa	Zāļu nosaukums grupā	Pamatojums
Vienlaikus lietoto zāļu līmenis paaugstinās		
α_1 adrenoreceptoru antagonisti	Alfuzosīns	Paaugstināta alfuzosīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt smagu hipotensiju. Vienlaikus lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretstenokardijas līdzekļi	Ranolazīns	Paaugstināta ranolazīna koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antiaritmiski līdzekļi	Amiodarons, dronedarons	Paaugstināta amiodarona un dronedarona koncentrācija plazmā. Tādēļ palielinās aritmiju vai citu nopietnu blakusparādību risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu grupa	Zāļu nosaukums grupā	Pamatojums
Antibiotikas	Fuzidīnskābe	Paaugstināta fuzidīnskābes koncentrācija plazmā. Dermatoloģisku infekciju gadījumā, vienlaikus lietošana ar fuzidīnskābi ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretvēža zāles	Neratinibs	Paaugstināta neratiniba koncentrācija plazmā. Tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Venetoklakss	Paaugstināta venetoklaksa koncentrācija plazmā. Palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Pretpodagras līdzekļi	Kolhicīns	Paaugstināta kolhicīna koncentrācija plazmā. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas reakcijas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Antihistamīna līdzekļi	Astemizols, terfenadīns	Paaugstināta astemizola un terfenadīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Antipsihotiski līdzekļi/Neiroleptiski līdzekļi	Lurazidons	Paaugstināta lurazidona koncentrācija plazmā, tādēļ var palielināties nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu reakciju iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Pimozīds	Paaugstināta pimozīda koncentrācija plazmā. Tādējādi, palielinot šī līdzekļa izraisītu smagu hematoloģisku patoloģiju vai citas nopietnas nevēlamas ietekmes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Kvetiapīns	Paaugstināta kvetiapīna koncentrācija plazmā, kas var izraisīt komu. Vienlaikus lietošana ar kvetiapīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Melnā rudzu grauda alkaloīdi	Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Paaugstināta melnā rudzu grauda atvasinājumu koncentrācija plazmā, kas izraisa akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tostarp asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi	Cisaprīds	Paaugstināta cisaprīda koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zāļu grupa	Zāļu nosaukums grupā	Pamatojums
Tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi pret C hepatītu	Elbasvīrs/grazoprevīrs	Palielināts alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
	Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ritonavīrs ar dasabuvīru vai bez tā	Paaugstināta paritaprevīra koncentrācija plazmā, kas savukārt palielina alanīna transamināzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi HMG Co-A reduktāzes inhibitori	Lovastatīns, simvastatīns	Paaugstināta lovastatīna un simvastatīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās miopātijas, tostarp rabdomiolīzes risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Mikrosomālās triglicerīdu pārnese proteīna (MTTP) inhibitors	Lomitapīds	Paaugstināta lomitapīda koncentrācija plazmā (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori	Avanafils	Paaugstināta avanafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
	Sildenafilīns	Kontrindicēts, kad lietots tikai pulmonālas arteriālas hipertensijas (PAH) ārstēšanai. Paaugstināta sildenafilīna koncentrācija plazmā. Tādējādi palielinās ar sildenafilīnu saistīto blakusparādību rašanās iespējamība (tai skaitā hipotensija un ģībonis). Par vienlaikus sildenafilīna lietošanu pacientiem ar erektilo disfunkciju skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu.
	Vardenafils	Paaugstināta vardenafila koncentrācija plazmā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).
Sedatīvie/ miega līdzekļi	Midazolāms iekšķīgi, triazolāms	Paaugstināta iekšķīgi lietojama midazolāma un triazolāma koncentrācija plazmā. Tādējādi pieaug ar šiem līdzekļiem saistīto ekstrēmas sedācijas un elpošanas nomākuma risks. Par piesardzību lietojot midazolāmu parenterāli, skatīt 4.5. apakšpunktu.
Lopinavīra/ritonavīra zāļu līmenis pazeminās		
Ārstniecības augu preparāti	Divšķautņu asinszāle	Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) saturoši ārstniecības augu preparāti samazinātas plazmas koncentrācijas un pavājinātas lopinavīra un ritonavīra klīniskās iedarbības riska dēļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti, kuriem ir blakus slimības

Aknu darbības traucējumi

Nav pētīts lopinavīra/ritonavīra lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar ievērojamiem aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem lopinavīrs/ritonavīrs ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir B vai C hepatīts, saņemot kombinētu pretretrovīrusu terapiju ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks. Vienlaikus lietojot arī pretvīrusu terapiju B un C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, skatīt attiecīgo zāļu aprakstus.

Lietojot kombinēto pretretrovīrusu terapiju pacientiem ar jau esošiem aknu funkciju traucējumiem, t.sk. hronisku hepatītu, biežāk novēro aknu funkciju izmaiņas, un pacienti jānovēro saskaņā ar standarta klīniskajām rekomendācijām. Ja šiem pacientiem aknu slimība pasliktinās, jāapsver iespēja terapiju pārtraukt vai atcelt.

Tika ziņots par paaugstinātu transamināžu līmeni ar vai bez paaugstināta bilirubīna līmeņa HIV-1 mono-inficētiem pacientiem un indivīdiem, kuri tika ārstēti pēcekspozīcijas profilaksei, jau pēc 7 dienām kopš lopinavīra/ritonavīra lietošanas uzsākšanas kombinācijā ar citiem antiretrovirālajiem (pretretrovīrusu) līdzekļiem. Dažos gadījumos aknu disfunkcija bija smaga.

Jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi pirms lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un rūpīga medicīniskā uzraudzība jānodrošina terapijas laikā.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā lopinavīra un ritonavīra nieru klīrenss ir nenozīmīgs, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav raksturīga palielināta to koncentrācija plazmā. Tā kā lopinavīrs un ritonavīrs plaši saistās ar olbaltumvielām, maz ticams, ka to var nozīmīgā daudzumā izvadīt ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi.

Hemofilija

Ir ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, to vidū par spontāniem asinsizplūdumiem ādā un hemartrozēm A un B tipa hemofilijas pacientiem, kuri ārstēti ar proteāzes inhibitoriem. Dažiem pacientiem papildus tika dots VIII faktors. Vairāk nekā pusē ziņoto gadījumu ārstēšanu ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka, ja ārstēšana bija pārtraukta. Tika apstiprināta cēloniska sakarība, kaut gan darbības mehānisms netika izskaidrots. Tādēļ hemofilijas pacienti jābrīdina par iespējamu asiņošanas pastiprināšanos.

Pankreatīts

Pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru, tostarp tiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija, ziņots par pankreatīta gadījumiem. Vairumā gadījumu pacientiem anamnēzē bija pankreatīts un/vai vienlaikus tika veikta ārstēšana ar citām pankreatītu izraisošām zālēm. Stipri palielināts triglicerīdu līmenis ir pankreatīta riska faktors. Pacientiem ar progresējošu HIV slimību var būt palielināta triglicerīdu līmeņa un pankreatīta risks.

Par pankreatītu jādomā, ja rodas raksturīgi klīniski simptomi (slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā) vai patoloģiskas laboratorisko raksturlielumu pārmaiņas (piemēram, palielināts lipāzes vai amilāzes līmenis serumā). Pacienti, kuriem rodas šīs pazīmes vai simptomi, jāizmeklē, un, ja tiek noteikta pankreatīta diagnoze, lopinavīra/ritonavīra terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms

HIV inficētiem pacientiem, kuriem, uzsākot kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), ir smags imūndeficīts, var parādīties iekaisuma reakcija uz asimptomātiskiem vai esošiem oportūniskajiem patogēnajiem mikroorganismiem. Iekaisuma reakcija

var novest pie smaga klīniskā stāvokļa vai pasliktināt simptomu izpausmes. Parasti šādas reakcijas ir novērotas dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc *CART* uzsākšanas. Nozīmīgākie šādu reakciju piemēri ir citomegalovīrusu izraisīts tīklenes iekaisums, ģeneralizētas un/vai vietējas mikobaktēriju izraisītas infekcijas un *Pneumocystis jiroveci* pneimonija. Visas iekaisuma reakciju pazīmes ir jāizvērtē, un nepieciešamības gadījumā jāordinē ārstēšana.

Imunitātes atjaunošanās laikā, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smelze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

PR intervāla pagarināšanās

Konstatēts, ka lopinavīrs/ritonavīrs dažiem veseliem pieaugušajiem izraisa nelielu, asimptomātisku PR intervāla pagarināšanos. Pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru un kuriem ir strukturāla sirds blakusslimība vai vadīšanas sistēmas patoloģijas, vai kuri saņem zāles, kas, kā zināms, pagarina PR intervālu (piemēram, verapamilu vai atazanavīru), retos gadījumos ziņots par 2. vai 3. pakāpes atrioventrikulāru blokādi. Šādiem pacientiem Lopinavīrs/ritonavīrs jālieto uzmanīgi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Zāļu mijiedarbība

Lopinavīrs/Ritonavīrs Mylan tabletes satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lopinavīrs/ritonavīrs var palielināt zāļu, kuras primāri metabolizē CYP3A, koncentrāciju plazmā. Šī vienlaikus lietoto zāļu koncentrācijas palielināšanās plazmā var pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko iedarbību un blakusparādības (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, proteāzes inhibitori, var pastiprināt bedahilīna kopējo iedarbību, kas var palielināt ar bedahilīnu saistīto blakusparādību risku. Tāpēc jāizvairās no bedahilīna lietošanas kopā ar lopinavīru/ritonavīru. Tomēr, ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar lopinavīru/ritonavīru jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.5. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).

Delamanīda lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, lopinavīru vai ritonavīru) var palielināt delamanīda metabolīta iedarbības intensitāti, un šāda palielināšanās ir bijusi saistīta ar QTc intervāla pagarināšanos. Tādēļ tad, ja tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar ritonavīru vai lopinavīru, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.5. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).

Ziņots, ka pacientiem, kas vienlaikus ārstēti ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, ritonavīru, ir bijušas dzīvībai bīstamas un letālas ar zāļu mijiedarbību saistītas reakcijas. Pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem lietošana vienlaikus ar kolhicīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lopinavīrs/ritonavīrs kombinācijā ar:

- tadalafile, indicēts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- riociguatsu nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- vorapaksarsu nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- fuzidīnskābi, kaulu un locītavu infekciju gadījumā, nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- salmetrolu nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- rivaroksabānu nav ieteicams (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lopinavīrs/ritonavīrs kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā. Lietojot lopinavīru/ritonavīru vienlaikus ar rosuvastatīnu jāievēro piesardzība un jāapsver mazākas devas lietošana. Ja indicēta ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, ieteicams lietot pravastatīnu vai fluvastatīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

PDE5 inhibitori

Pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru, erektilās disfunkcijas ārstēšanai īpaši uzmanīgi jāordinē sildenafilis vai tadalafile. Lopinavīra/ritonavīra un šo zāļu vienlaikus lietošana var būtiski palielināt to koncentrāciju un izraisīt blakusparādības, tādas kā hipotensiju, ģīboni, redzes pārmaiņas un ilgstošu erekciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Vienlaicīga avanafila vai vardenafila un lopinavīra/ritonavīra lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Vienlaicīga lopinavīra/ritonavīra lietošana ar sildenafili, kas parakstīts plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Īpaši uzmanīgi lopinavīrs/ritonavīrs jāordinē vienlaikus ar zālēm, kas inducē QT intervāla pagarināšanos, piemēram, ar hlorfeniramīnu, hinidīnu, eritromicīnu, klaritromicīnu. Lopinavīrs/ritonavīrs var palielināt vienlaikus lietoto zāļu koncentrāciju un to izraisīto sirds blakusparādību biežumu. Preklīniskos pētījumos, lietojot lopinavīru/ritonavīru, ziņots par kardiāliem traucējumiem, tādēļ pašlaik nevar noliegt lopinavīra/ritonavīra iespējamo kardiālo ietekmi (skatīt 4.8. un 5.3. apakšpunktu).

Lopinavīru/ritonavīru nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu. Rifampicīns kombinācijā ar lopinavīru/ritonavīru izraisa ievērojamu lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos, kas, savukārt, var būtiski samazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Atbilstošu kopējo lopinavīra/ritonavīra iedarbību var sasniegt, ja lieto lielāku lopinavīra/ritonavīra devu, taču tas ir saistīts ar paaugstinātu aknu un gastrointestinālās toksicitātes risku. Tāpēc no šādas vienlaikus lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par absolūti nepieciešamu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nav ieteicams vienlaikus lietot lopinavīru/ritonavīru un flutikazonu vai citus glikokortikoidus, ko metabolizē CYP3A4, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku, ieskaitot Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Citi faktori

Ar lopinavīru/ritonavīru nevar izārstēt HIV infekciju vai AIDS. Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām. Jāievēro atbilstoša piesardzība. Cilvēkiem, kuri lieto lopinavīru/ritonavīru, vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV un AIDS saistītas slimības.

Lopinavīr/Ritonavīr Mylan satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletes satur lopinavīru un ritonavīru, kuri abi *in vitro* ir P450 izoformas CYP3A inhibitori. Lietojot vienlaikus lopinavīru/ritonavīru un zāles, kuras primāri metabolizē CYP3A, var palielināties šo zāļu koncentrācija plazmā un pastiprināties vai paildzināties to terapeitiskā iedarbība un blakusparādības. Lopinavīrs/ritonavīrs klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 vai CYP1A2 (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pierādīts, ka lopinavīrs/ritonavīrs *in vivo* inducē savu metabolismu un pastiprina dažu zāļu, kuras metabolizē citohroma P450 enzīmi (tai skaitā CYP2C9 un CYP2C19) un kas tiek metabolizētas glikuronizācijas ceļā, bioloģisko transformāciju. Tas var izraisīt koncentrācijas pazemināšanos plazmā un mazināt vienlaikus lietoto zāļu efektivitāti.

Zāles, kuru lietošana kontraindicēta īpaši paredzamās izteiktās mijiedarbības un iespējamo nopietno blakusparādību dēļ, uzskaitītas 4.3. apakšpunktā.

Visi pētījumi par mijiedarbību, ja vien nav norādīts citādi, tika veikti izmantojot lopinavīra/ritonavīra kapsulas, kuru lietošanas gadījumā lopinavīra kopējā iedarbība ir par aptuveni 20% mazāka, nekā 200/50 mg tablešu lietošanas gadījumā.

Zināmā un teorētiskā mijiedarbība ar atsevišķiem pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu līdzekļiem norādīta tabulā tālāk. Šis saraksts nav uzskatāms par visaptverošu un pilnīgu. Jāskata atsevišķie zāļu apraksti.

Mijiedarbību tabula

Mijiedarbība starp lopinavīru/ritonavīru un vienlaikus lietotām zālēm norādīta tabulā tālāk (palielināšanās apzīmēta ar “↑”, samazināšanās ar “↓”, nekādas pārmaiņas ar “↔”, reizi dienā ar “QD”, divreiz dienā ar “BID” un trīsreiz dienā ar “TID”).

Ja vien nav norādīts citādi, pētījumi, kas raksturoti tālāk, veikti ar ieteikto lopinavīra/ritonavīra devu (t. i. 400/100 mg divreiz dienā).

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Pretretrovīrusu līdzekļi</i>		
<i>Nukleozīdu/Nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Stavudīns, lamivudīns	Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Abakavīrs, zidovudīns	Abakavīrs, zidovudīns: Koncentrācija var pazemināties pastiprinātās lopinavīra/ritonavīra glikuronidācijas dēļ.	Pazeminātās abakavīra un zidovudīna koncentrācijas klīniskā nozīme nav zināma.
Tenofovīra disoproksila fumarāts (DF), 300 mg QD (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila)	Tenofovīrs: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo. Augstāka tenofovīra koncentrācija var pastiprināt ar tenofovīra lietošanu saistītās blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus.

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i>		
Efavirens, 600 mg QD	Lopinavīrs: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Lopinavir/Ritonavir Mylan tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divreiz dienā, lietojot kopā ar efavirensu. Lopinavīru/ritonavīru nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar efavirensu.
Efavirens, 600 mg QD (Lopinavīrs/ritonavīrs 500/125 mg BID)	Lopinavīrs: ↔ (salīdzinot ar 400/100 mg BID, lietojot vienu pašu)	
Nevirapīns, 200 mg BID	Lopinavīrs: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Lopinavir/Ritonavir Mylan tablešu deva jāpalielina līdz 500/125 mg divreiz dienā, lietojot kopā ar nevirapīnu. Lopinavir/Ritonavir Mylan nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar nevirapīnu.
Etravirīns (Lopinavīrs/ritonavīrs tabletes 400/100 mg BID)	Etravirīns: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rilpivirīns (Lopinavīrs/ritonavīrs kapsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirīns: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (CYP3A enzīmu inhibīcija)	Vienlaikus Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana ar rilpivirīnu izraisa rilpivirīna koncentrācijas pieaugumu plazmā, taču devas pielāgošana nav nepieciešama.
<i>HIV CCR5 antagonists</i>		
Maraviroks	Maraviroks: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% CYP3A inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Lietoju vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg divreiz dienā, maraviroka deva jāsamazina līdz 150 mg divreiz dienā.
<i>Integrāzes inhibitori</i>		
Raltegravīrs	Raltegravīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C_{max}, C_{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Vienlaikus lietošana ar citiem proteāzes inhibitoriem (PI)</i> Saskaņā ar pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām, dubultā terapija ar proteāzes inhibitoriem vispār nav ieteicama.		
Fosamprenavīrs/ ritonavīrs (700/100 mg BID) (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID) vai Fosamprenavīrs (1400 mg BID) (Lopinavīrs/ritonavīrs 533/133 mg BID)	Fosamprenavīrs: Amprenavīra koncentrācija samazinās nozīmīgi.	Palielinātu fosamprenavīra devu (1400 mg BID) lietošana kopā ar lopinavīru/ritonavīru (533/133 mg BID) pacientiem, lietojot kombinēto shēmu, kuri iepriekš lietojuši proteāzes inhibitorus, izraisīja lielāku gastrointestinālu blakusparādību un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos sastopamību, nepaaugstinot virusoloģisko efektivitāti, salīdzinot ar standarta fosamprenavīra/ritonavīra devām. Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama. Lopinavir/Ritonavir Mylan nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar amprenavīru.
Indinavīrs, 600 mg BID	Indinavīrs: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5 reizes C _{max} : ↓ (salīdzinot ar indinavīru 800 mg TID vienu pašu) Lopinavīrs: ↔ (attiecībā uz vēsturisko salīdzinājumu)	Šīs kombinācijas pareizās devas, ņemot vērā efektivitāti un lietošanas drošumu, nav noskaidrotas.
Sakvinavīrs 1000 mg BID	Sakvinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Tipranavīrs/ritonavīrs (500/100 mg BID)	Lopinavīrs: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Vienlaicīga šo zāļu lietošana nav ieteicama.
<i>Kuņģa skābes izdali mazinoši līdzekļi</i>		
Omeprazols (40 mg QD)	Omeprazols: ↔ Lopinavīrs: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Ranitidīns (150 mg vienu devu)	Ranitidīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Alfa₁-adrenoreceptoru antagonisti</i>		
Alfuzosīns	Alfuzosīns: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies alfuzosīna koncentrācija.	Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus lietošana ar alfuzosīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var paaugstināties ar alfuzosīnu

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C_{max}, C_{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		saistītā toksicitāte, tai skaitā hipotensija.
<i>Pretsāpju līdzekļi</i>		
Fentanils	Fentanils: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ paaugstināta koncentrācija plazmā, palielina blakusparādību riskus (elpošanas nomākums, sedācija).	Lietojot fentanilu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, ieteicams rūpīgi kontrolēt blakusparādības (sevišķi elpošanas nomākumu, kā arī sedāciju).
<i>Pretstenokardijas līdzekļi</i>		
Ranolazīns	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama ranolazīna koncentrācijas palielināšanās.	Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus lietošana ar ranolazīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antiāritmiskie līdzekļi</i>		
Amodarons, dronedarons	Amiodarons un dronedarons: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ var paaugstināties šo zāļu koncentrācija.	Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana vienlaikus ar amiodaronu vai dronedaronu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu), jo var palielināties aritmijas un citu nopietnu nevēlamu blakusparādību risks.
Digoksīns	Digoksīns: Koncentrācija plazmā var paaugstināties, jo lopinavīrs/ritonavīrs inhibē P-glikoproteīnu. Ar laiku paaugstinātais digoksīna līmenis var pazemināties līdz ar P-gp indukciju.	Vienlaicīgas Lopinavir/Ritonavir Mylan un digoksīna lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība un jāveic terapeitiska zāļu monitorēšana digoksīna koncentrācijas kontrolei, ja tas ir iespējams. Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumiem, kad Lopinavir/Ritonavir Mylan tiek parakstīts pacientiem, kuri lieto digoksīnu, jo paredzams, ka akūtā inhibējošā ritonavīra ietekme uz P-gp nozīmīgi paaugstinās digoksīna līmeni. Paredzams, ka digoksīna lietošanas sākšana pacientiem, kuri jau lieto Lopinavir/Ritonavir Mylan, izraisīs mazāku digoksīna koncentrācijas palielināšanos nekā gaidīts.
Bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns un hinidīns	Bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns: lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, koncentrācija var palielināties.	Jāievēro piesardzība un ieteicama terapeitiska zāļu koncentrācijas uzraudzība, ja iespējams.
<i>Antibiotikas</i>		

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
Klaritromicīns	Klaritromicīns: Paredzama vidēji izteikta klaritromicīna AUC palielināšanās lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (KrKL < 30 ml/min) jāapsver klaritromicīna devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar traucētu aknu vai nieru darbību, jāievēro piesardzība, lietojot klaritromicīnu kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Pretvēža līdzekļi</i>		
Abemaciklībs	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	No abemaciklība un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja to vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt abemaciklība ZA. Uzraudzīt BP, kas saistītas ar abemaciklība lietošanu.
Apalutamīds	Apalutamīds ir vidēji spēcīgs vai spēcīgs CYP3A4 induktors, un tas var izraisīt lopinavīra/ritonavīra iedarbības pavājināšanos. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties apalutamīda koncentrācija serumā.	Lopinavir/Ritonavir Mylan pavājināta iedarbība var izraisīt iespējamu virusoloģiskās atbildes reakcijas zudumu. Apalutamīda un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīga lietošana augstākas apalutamīda koncentrācijas dēļ var radīt arī nopietnas blakusparādības, ieskaitot krampjus. Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana vienlaikus ar apalutamīdu nav ieteicama.
Afatinībs (Ritonavīrs 200 mg divreiz dienā)	Afatinībs: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Palielināšanās pakāpe ir atkarīga no tā, kad tiek lietots ritonavīrs. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās BCRP (krūts vēža rezistences proteīna/ABCG2) un akūtas P-gp inhibīcijas dēļ	Vienlaikus lietojot afatinību un Lopinavir/Ritonavir Mylan, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt afatinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz afatinība izraisītām BP.
Ceritinībs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaikus lietojot ceritinību un Lopinavir/Ritonavir Mylan, jāievēro piesardzība. Ieteikumus par devu pielāgošanu skatīt ceritinība ZA. Nepieciešama uzraudzība attiecībā uz ceritinība izraisītām BP.

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinibs un nilotinibs, vinkristīns, vinblastīns	Lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinibs un nilotinibs, arī vinkristīns, vinblastīns: Paaugstināts blakusparādību risks paaugstinātās koncentrācijas serumā, lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Rūpīgi kontrolēt šo pretvēža līdzekļu panesību.
Enkorafenibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Enkorafeniba un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīga lietošana var pastiprināt enkorafeniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, ieskaitot nopietnu blakusparādību, piemēram, QT intervāla pagarināšanās, risku. No enkorafeniba un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Lopinavir/Ritonavir Mylan ir nepieciešams lietot, rūpīgi jāuzrauga pacientu drošība.
Ibrutinibs	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Ibrutiniba un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīga lietošana var pastiprināt ibrutiniba iedarbību, kas var palielināt toksicitātes risku, tajā skaitā arī audzēja līzes sindroma risku. No ibrutiniba un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums atsver risku un Lopinavir/Ritonavir Mylan ir nepieciešams lietot, ibrutiniba deva jāsamazina līdz 140 mg un pacients rūpīgi jānovēro, vai nerodas toksicitātes pazīmes.
Neratinibs	Ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vienlaicīga neratiniba un Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana ir kontrindicēta nopietnu un/vai dzīvībai bīstamu iespējamu reakciju dēļ, tajā skaitā hepatotoksicitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Venetoklakss	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Koncentrācija serumā var paaugstināties ritonavīra/lopinavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, kā rezultātā ir palielināts tumora līzes sindroma risks zāļu

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		<p>lietošanas sākumā un devas straujas palielināšanas fāzes laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu un venetoklaksa zāļu aprakstu).</p> <p>Pacientiem, kuri ir pabeiguši devas straujas palielināšanas fāzi, un saņem venetoklaksu uzturošā dienas devā, samaziniet venetoklaksa devu par vismaz 75%, ja tas tiek lietots vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (norādījumus par devām skatīt venetoklaksa zāļu aprakstā). Pacienti ir rūpīgi jānovēro, lai konstatētu pazīmes, kas ir saistītas ar venetoklaksa toksicitāti.</p>
<i>Antikoagulanti</i>		
Varfarīns	Varfarīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP2C9 indukcijas dēļ var tikt izmainīta koncentrācija.	Ieteicams kontrolēt <i>INR</i> (<i>international normalised ratio</i> - starptautisko normalizēto attiecību).
Rivaroksabāns (Ritonavīrs 600 mg divreiz dienā)	Rivaroksabāns: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ lopinavīra/ritonavīra ietekmē.	Rivaroksabāna un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīga lietošana var pastiprināt rivaroksabāna iedarbību, kas var palielināt asiņošanas risku. Rivaroksabānu nav ieteicams lietot pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar Lopinavir/Ritonavir Mylan (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Vorapaksars	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Vorapaksara lietošana vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un vorapaksara ZA).
<i>Prekrampju līdzekļi</i>		
Fenitoīns	<p>Fenitoīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP2C9 un CYP2C19 indukcijas dēļ mēreni pazeminājās koncentrācija līdzsvara stāvoklī.</p> <p>Lopinavīrs: fenitoīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ pazeminās koncentrācija.</p>	<p>Jāievēro piesardzība, Lopinavir/Ritonavir Mylan lietojot vienlaikus ar fenitoīnu.</p> <p>Lietojot kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, jākontrolē fenitoīna līmenis.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Mylan devas palielināšana var tikt paredzēta, lietojot kopā ar fenitoīnu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta.</p>

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		Lopinavir/Ritonavir Mylan nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar fenitoīnu.
Karbamazepīns un fenobarbitāls	Karbamazepīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā Lopinavīrs: karbamazepīna un fenobarbitāla izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Jāievēro piesardzība, Lopinavir/Ritonavir Mylan lietojot vienlaikus ar karbamazepīnu vai fenobarbitālu. Lietoņot kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, jākontrolē karbamazepīna un fenobarbitāla līmenis. Lopinavir/Ritonavir Mylan devas palielināšana var tikt paredzēta, lietojot kopā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu. Devas koriģēšana klīniskajā praksē nav pētīta. Lopinavir/Ritonavir Mylan nedrīkst lietot reizi dienā kombinācijā ar karbamazepīnu un fenobarbitālu.
Lamotrigīns un valproāts	Lamotrigīns: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% Lamotrigīna glikuronizācijas inducēšanas dēļ Valproāts: ↓	Pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai nav pavājināta VPS iedarbība gadījumā, kad vienlaikus tiek lietots Lopinavir/Ritonavir Mylan un valproiskābe. <u>Pacientiem, kam lamotrigīna balstdevas lietošanas laikā tiek uzsākta vai pārtraukta Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana:</u> lamotrigīna deva var būt jāpalielina, ja tiek pievienots Lopinavir/Ritonavir Mylan, vai jāsamazina, ja tiek pārtraukta Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana; tādēļ jākontrolē lamotrigīna koncentrācija plazmā, jo īpaši pirms ārstēšanas ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, kā arī 2 nedēļu laikā pēc tā uzsākšanas un pēc pārtraukšanas, lai noskaidrotu, vai nav jāpielāgo lamotrigīna deva. <u>Pacientiem, kas jau lieto Lopinavir/Ritonavir Mylan un kam tiek uzsākta lamotrigīna lietošana:</u> nav jāpielāgo devas

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		ieteiktās lamotrigīna devas kāpināšanas laikā.
<i>Antidepressanti un anksiolītiskie līdzekļi</i>		
Trazodons vienā devā (Ritonavīrs, 200 mg BID)	Trazodons: AUC: ↑ 2,4 reizes Pēc vienlaicīgas trazodona un ritonavīra lietošanas novērotas šādas blakusparādības: slikta dūša, reibonis, hipotensija un ģībonis.	Nav zināms, vai Lopinavir/Ritonavir Mylan kombinācija izraisa līdzīgu trazodona kopējās iedarbības pastiprināšanos. Kombinācija lietojama piesardzīgi un jāapsver mazākas trazodona devas lietošana.
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols un itraconazols	Ketokonazols, itraconazols: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var paaugstināties koncentrācija serumā.	Lielas ketokonazola un itraconazola devas (> 200 mg/dienā) nav ieteicamas.
Vorikonazols	Vorikonazols: Var pazemināties koncentrācija.	Jāizvairās no vienlaicīgas vorikonazola un mazas devas ritonavīra (100 mg BID), kādu satur Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletes, lietošanas, ja vien ieguvuma un riska attiecības novērtējums pacientam neattiecināto vorikonazola lietošanu.
<i>Pretpodagrais terapija:</i>		
Kolhicīns viena deva (Ritonavīrs 200 mg BID)	Kolhicīns: AUC: ↑ 3 reizes C _{max} : ↑ 1.8 reizes P-gp dēļ un/vai ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Lopinavir/Ritonavir Mylan un kolhicīna vienlaicīga lietošana pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem ir kontrindicēta, jo var pastiprināties ar kolhicīnu saistītās nopietnās un dzīvībai bīstamās reakcijas, piemēram, neiromuskulāra toksicitāte, arī rabdomiolīze (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Skatīt informāciju par kolhicīna lietošanu.
<i>Antihistamīna līdzekļi:</i>		
Astemizols Terfenadīns	Var būt paaugstināta koncentrācija serumā lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīga lietošana ar astemizolu un terfenadīnu ir kontrindicēta, jo tādējādi var

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		palielināties šo līdzekļu izraisītu nopietnu aritmiju risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Pretinfekcijas līdzekļi:</i>		
Fuzidīnskābe	Fuzidīnskābe: Var būt paaugstināta koncentrācija lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Dermatoloģisku indikāciju gadījumā, Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus lietošana ar fuzidīnskābi ir kontraindicēta, sakarā ar palielinātu ar fuzidīnskābi saistīto blakusparādību risku, īpaši rabdomiolīzes (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja lieto kaulu un locītavu infekciju gadījumā, kad no vienlaikus lietošanas nav iespējams izvairīties, ļoti ieteicama ir rūpīga klīniska muskulāru blakusparādību novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Pretmikobaktēriju līdzekļi</i>		
Bedahilīns (vienreizēja deva) (Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID, vairākas devas)	Bedahilīns: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz bedahilīna koncentrāciju plazmā. Iespējama CYP3A4 inhibīcija lopinavīra/ritonavīra dēļ.	Ar bedahilīnu saistītu blakusparādību riska dēļ no bedahilīna un Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīgas lietošanas jāizvairās. Ja ieguvums pārsniedz risku, bedahilīns kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan jālieto piesardzīgi. Ieteicams biežāk pārbaudīt elektrokardiogrammas rādītājus un transamināžu līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu un bedahilīna zāļu aprakstu).
Delamanīds (100 mg BID) (lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID)	Delamanīds AUC: ↑ 22% DM6705 (delamanīda aktīvais metabolīts): AUC: ↑ 30% Ilgstoši lietojot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, var novērot izteiktāku ietekmi uz DM-6705 koncentrāciju plazmā.	Tā kā DM-6705 iedarbība ir saistīta ar QTc intervāla pagarināšanās risku, gadījumos, kad tiek uzskatīts, ka ir nepieciešama delamanīda lietošana vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, ieteicams visu delamanīda terapijas laiku ļoti bieži kontrolēt EKG (skatīt 4.4. apakšpunktu un delamanīda zāļu aprakstu).
Rifabutīns, 150 mg QD	Rifabutīns (sākotnējās zāles un aktīvais 25-O-dezacetilmetabolīts): AUC: ↑ 5,7 reizes C _{max} : ↑ 3,5 reizes	Lietojojot vienlaicīgi ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, ieteicamā rifabutīna deva ir 150 mg 3 reizes nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C_{max}, C_{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		<p>trešdien-piektdien). Jānodrošina pastiprināta ar rifabutīnu saistīto blakusparādību, ieskaitot neitropēniju un uveītu, novērošana, jo paredzams ekspozīcijas pret rifabutīnu pieaugums. Pacienti, kuri nepanes 150 mg devu 3 reizes nedēļā, ieteicams rifabutīna devu samazināt līdz 150 mg divas reizes nedēļā noteiktās dienās. Jāatcerās, ka 150 mg deva divreiz nedēļā var nesniegt optimālo ekspozīciju pret rifabutīnu, tādējādi var būt rifampicīna rezistences risks un neveiksmīga terapija. Nav nepieciešama Lopinavir/Ritonavir Mylan devas pielāgošana.</p>

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
Rifampicīns	Lopinavīrs: rifampicīna izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var novērot stipru lopinavīra koncentrācijas pazemināšanos.	Lopinavir/Ritonavir Mylan nav ieteicams lietot vienlaikus ar rifampicīnu, jo lopinavīra koncentrācijas samazināšanās var savukārt nozīmīgi mazināt lopinavīra terapeitisko iedarbību. Lopinavir/Ritonavir Mylan 400 mg/400 mg devas pielāgošana (t. i., Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavīrs 300 mg) divreiz dienā nodrošina rifampicīna CYP 3A4 inducējošās ietekmes kompensāciju. Tomēr šāda devas pielāgošana var būt saistīta ar ALAT/ASAT līmeņa paaugstināšanos un gastrointestinālu traucējumu pastiprināšanos. Tāpēc no šādas vienlaikus lietošanas būtu jāizvairās, ja vien to neuzskata par noteikti nepieciešamu. Ja šādu vienlaikus lietošanu uzskata par absolūti nepieciešamu, palielināto Lopinavir/Ritonavir Mylan devu 400 mg/400 mg divreiz dienā kopā ar rifampicīnu var lietot stingrā zāļu drošuma un terapeitiskā kontrolē. Lopinavir/Ritonavir Mylan deva pakāpeniski jāpalielina tikai pēc rifampicīna lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Antipsihotiski līdzekļi</i>		
Lurazidons	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama lurazidona koncentrācijas paaugstināšanās.	Lietošana vienlaikus ar lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pimozīds	Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A, ir paredzama pimozīda koncentrācijas paaugstināšanās.	Vienlaicīga Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana ir kontrindicēta, jo tas var palielināt smagu hematoloģisku patoloģiju vai citu šī līdzekļa izraisītu smagu nevēlamu blakusparādību risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Kvetiapīns	Sakarā ar lopinavīra/ritonavīra izraisīto CYP3A inhibīciju, ir paredzams, ka kvetiapīna koncentrācija paaugstināsies.	Vienlaikus Lopinavir/Ritonavir Mylan un kvetiapīna lietošana ir kontrindicēta, jo tas var paaugstināt ar kvetiapīnu saistīto toksicitāti.
<i>Benzodiazepīni</i>		

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
Midazolāms	Midazolāms iekšķīgi: AUC: ↑ 13 reizes Midazolāms parenterāli: AUC: ↑ 4 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ	Lopinavir/Ritonavir Mylan nedrīkst lietot vienlaikus ar iekšķīgi lietotu midazolāmu (skatīt 4.3. apakšpunktu), un jāievēro piesardzība, Lopinavir/Ritonavir Mylan lietojot vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu. Ja Lopinavir/Ritonavir Mylan tiek lietots vienlaikus ar parenterāli ievadītu midazolāmu, tas jā dara intensīvās aprūpes nodaļā vai līdzīgos apstākļos, kas nodrošina rūpīgu klīnisku uzraudzību un atbilstošu medicīnisku ārstēšanu elpošanas nomākuma un/vai paildzinātas sedācijas gadījumā. Jāapsver midazolāma devas pielāgošana, īpaši gadījumos, kad tiek lietots vairāk par vienu midazolāma devu.
<i>Beta₂-adrenoceptoru agonists (ilgstošas darbības)</i>		
Salmeterols	Salmeterols: Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, ir sagaidāma koncentrācijas paaugstināšanās.	Kombinācijas rezultātā, saistībā ar salmeterolu, paaugstinās kardiovaskulāro blakusparādību risks, tai skaitā QT intervāla pagarināšanās, sirdsklauves un sīnusa tahikardija. Līdz ar to, Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus lietošana ar salmeterolu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Kalcija kanālu blokatori</i>		
Felodipīns, nifedipīns un nikardipīns	Felodipīns, nifedipīns, nikardipīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ koncentrācija var paaugstināties.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, ieteicama klīniska terapeitiskās iedarbības un blakusparādību uzraudzība.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Deksametazons	Lopinavīrs: Deksametazona izraisītās CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	Kad šīs zāles lieto vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, ieteicama pretvīrusu iedarbības klīniska uzraudzība.
Inhalējams, injicējams vai intranazāli ievadāms flutikazona propionāts, budezonīds, triamcinolons	Flutikazona propionāts, 50 µg intranazāli 4 reizes dienā: Koncentrācija plazmā ↑ Kortizola līmenis ↓ 86%	Lielāku ietekmi var sagaidīt, ja flutikazona propionātu inhalē. Ziņots par sistēmiskiem kortikosteroīdu efektiem, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu pacientiem, kas

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
		<p>saņēma ritonavīru un inhalēja vai intranazāli lietoja flutikazona propionātu; to var novērot arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A, piemēram, budezonīdu un triamcinolonu. Tādējādi, vienlaikus lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan un šos glikokortikoīdus nav ieteicams, izņemot gadījumus, kad varbūtējais terapeitiskais ieguvums ir lielāks par kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības izraisīto risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jādomā par glikokortikoīda devas samazināšanu un jāvēro, vai neparādās lokāli vai sistēmiski efekti, vai jāpāriet uz glikokortikoīdu, kurš nav CYP3A4 substrāts (piemēram, beklometazonu). Turklāt, pārtraucot glikokortikoīdu lietošanu, devas samazināšana būtu jāveic progresējoši ilgākā periodā.</p>
<i>Fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori</i>		
Avanafils (ritonavīrs 600 mg BID)	Avanafils: AUC: ↑ 13 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Avanafila lietošana kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Tadalafils	Tadalafils: AUC: ↑ 2 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	<u>Plaušu arteriālas hipertensijas ārstēšanai:</u> Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus lietošana ar sildenafilu ir kontrindicēta (skatīt 4.3.

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
Sildenafilis	Sildenafilis: AUC: ↑ 11 reizes Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	apakšpunktu). Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus lietošana ar tadalafile nav ieteicama. <u>Erektiles disfunkcijas ārstēšanai:</u> Īpaša uzmanība jāpievērš gadījumos, kad pacientiem, kuri lieto Lopinavir/Ritonavir Mylan, tiek parakstīts sildenafilis vai tadalafile – pastiprināti jākontrolē, vai nerodas blakusparādības, tai skaitā hipotensijas, ģīboņa, redzes pārmaiņu un paildzinātas erekcijas, pastiprināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lietojot kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan, sildenafilis devas nekādā gadījumā nedrīkst pārsniegt 25 mg 48 stundās un tadalafile samazinātās devās, kas nepārsniedz 10 mg tadalafile ik pēc 72 stundām.
Vardenafils	Vardenafils: AUC: ↑ 49 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Vardenafila lietošana kopā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Melnā rudzu grauda alkaloidi</i>		
Dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Lopinavir/Ritonavir Mylan un melnā rudzu grauda alkaloidu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var izraisīt akūtu melnā rudzu grauda toksicitāti, tai skaitā asinsvadu spazmas un išēmiju (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Kuņģa-zarnu trakta prokinētiskie līdzekļi</i>		
Cisaprīds	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Lopinavir/Ritonavir Mylan un cisaprīda vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta, jo tā var palielināt šī līdzekļa izraisītu nopietnu aritmiju risku (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>HCV tiešas darbības pretvīrusu līdzekļi</i>		
Elbasvīrs/grazoprevīrs (50/200 mg QD)	Elbasvīrs: AUC: ↑ 2,71 reizes C _{max} : ↑ 1,87 reizes C ₂₄ : ↑ 3,58 reizes Grazoprevīrs: AUC: ↑ 11,86 reizes	Elbasvīra/grazoprevīra vienlaicīga lietošana ar Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
	C _{max} : ↑ 6,31 reizes C ₂₄ : ↑ 20,70 reizes (mehānismu kombinācija, ieskaitot CYP3A inhibīciju) Lopinavīrs: ↔	
Glekaprevīrs/ pibrentasvīrs	Koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B inhibīcijas dēļ.	Glekaprevīra/pibrentasvīra vienlaicīga lietošana ar Lopinavir/Ritonavir Mylan nav ieteicama palielināta ALAT līmeņa paaugstināšanās riska dēļ, kas saistīts ar paaugstinātu glekaprevīra iedarbību.
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ s/ritonavīrs + dasabuvīrs (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Ombitasvīrs: ↔ Paritaprevīrs: AUC: ↑ 2,17 reizes C _{max} : ↑ 2,04 reizes C _{min} : ↑ 2,36 reizes (CYP3A/ izplūdes transportvielu inhibīcija) Dasabuvīrs: ↔ Lopinavīrs: ↔	Vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta. Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg QD tika lietots kopā ar ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā . Iedarbība uz DAA un lopinavīru bija līdzīga tai, ko novēroja, kad tika lietots lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg divas reizes dienā (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Ombitasvīrs/paritaprevīrs/ s/ritonavīrs (25/150/100 mg QD) Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Ombitasvīrs: ↔ Paritaprevīrs: AUC: ↑ 6,10 reizes C _{max} : ↑ 4,76 reizes C _{min} : ↑ 12,33 reizes (CYP3A/ izplūdes transportvielu inhibīcija) Lopinavīrs: ↔	
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs/ voksilaprevīrs	Sofosbuvīra, velpatasvīra un voksilaprevīra koncentrācija serumā var būt paaugstināta lopinavīra/ritonavīra izraisītās P-glikoproteīna, BCRP un OATP1B 1/3 inhibīcijas dēļ. Tomēr tikai voksilaprevīra iedarbības palielināšanās ir klīniski nozīmīga.	Lopinavir/Ritonavir Mylan un sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<i>Ārstniecības augu preparāti</i>		
Divšķautņu asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavīrs: Ārstniecības auga divšķautņu asinszāles preparāta izraisītās	Divšķautņu asinszāli saturošus ārstniecības augu preparātus nedrīkst kombinēt ar lopinavīru

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C _{max} , C _{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
	CYP3A indukcijas dēļ var pazemināties koncentrācija.	un ritonavīru. Ja pacients jau lieto divšķautņu asinszāles preparātus, to lietošana jāpārtrauc un, ja iespējams, jāpārbauda vīrusu līmenis. Pārtraucot divšķautņu asinszāles preparātu lietošanu, lopinavīra un ritonavīra līmenis var palielināties. Var būt jāpielāgo Lopinavir/Ritonavir Mylan deva. Inducējošā iedarbība var saglabāties vismaz 2 nedēļas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar divšķautņu asinszāli (skatīt 4.3. apakšpunktu). Tāpēc Lopinavir/Ritonavir Mylan droši var sākt lietot divas nedēļas pēc asinszāles lietošanas pārtraukšanas.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns) un takrolīms	Ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ var palielināties koncentrācija.	Ieteicama biežāka terapeitiskās koncentrācijas kontrole, līdz šo zāļu līmenis plazmā nav stabilizējies.
<i>Lipīdu līmeni pazeminošie līdzekļi</i>		
Lovastatīns un simvastatīns	Lovastatīns, simvastatīns: lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ ir stipri paaugstināta koncentrācija plazmā.	Tā kā palielināta HMG-CoA reductāzes inhibitoru koncentrācija var izraisīt miopātiju, tostarp rabdomiolīzi, šo līdzekļu lietošana kombinācijā ar Lopinavir/Ritonavir Mylan ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Seruma lipīdus modificējoši līdzekļi</i>		
Lomitapīds	CYP3A4 inhibitori pastiprina lomitapīda darbību, turklāt spēcīgi inhibitori darbību pastiprina apmēram 27 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ, tiek paredzēts, ka paaugstināsies lomitapīda koncentrācija.	Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaicīga lietošana ar lomitapīdu ir kontraindicēta (skatīt informāciju par lomitapīda ordinēšanu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Atorvastatīns	Atorvastatīns: AUC: ↑ 5,9 reizes C _{max} : ↑ 4,7 reizes lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A inhibīcijas dēļ.	Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošana kombinācijā ar atorvastatīnu nav ieteicama. Ja atorvastatīna lietošanu uzskata par noteikti nepieciešamu, jālieto mazākā iespējamā atorvastatīna deva rūpīgā medicīniskā uzraudzībā (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C_{max}, C_{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
Rosuvastatīns, 20 mg QD	Rosuvastatīns: AUC: ↑ 2 reizes C _{max} : ↑ 5 reizes Kaut arī rosuvastatīnu niecīgi metabolizē CYP3A4, tā koncentrācija plazmā paaugstinājās. Šīs mijiedarbības mehānisms varētu būt transporta proteīnu inhibīcijas sekas.	Lopinavir/Ritonavir Mylan lietojot vienlaikus ar rosuvastatīnu, jāievēro piesardzība un jāapsver devu samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fluvastatīns vai pravastatīns	Fluvastatīns, pravastatīns: Klīniski būtiska mijiedarbība nav paredzama. Pravastatīns netiek metabolizēts ar CYP450. Fluvastatīns daļēji tiek metabolizēts ar CYP2C9.	Ja ārstēšana ar HMG-CoA reduktāzes inhibitoru ir indicēta, iesaka lietot fluvastatīnu vai pravastatīnu.
<i>Opioidi</i>		
Buprenorfīns, 16 mg QD	Buprenorfīns: ↔	Deva nav jāpielāgo.
Metadons	Metadons: ↓	Ieteicams kontrolēt metadona koncentrāciju plazmā.
<i>Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi</i>		
Etinilestradiols	Etinilestradiols: ↓	Vienlaicīgas Lopinavir/Ritonavir Mylan un etinilestradiolu saturošu pretapaugļošanās līdzekļu (neatkarīgi no pretapaugļošanās līdzekļa zāļu formas, piemēram, perorālas vai plāksteris) lietošanas gadījumā jāizmanto papildu kontracepcijas metode.
<i>Palīgvielām smēķēšanas atmešanai</i>		
Bupropions	Bupropions un tā aktīvais metabolīts hidroksibupropions: AUC un C _{max} ↓ ~50% Šo ietekmi varētu izraisīt bupropiona metabolisma indukcija.	Ja Lopinavir/Ritonavir Mylan un bupropiona vienlaikus lietošana ir absolūti nepieciešama, tas jāveic stingrā bupropiona klīniskās efektivitātes uzraudzībā, nepārsniedzot ieteikto devu, neņemot vērā novēroto indukciju.
<i>Vairogdziedzera hormonu aizstājterapija</i>		
Levotiroksīns	Ir ziņots par pēcreģistrācijas gadījumiem, kas liecina par potenciālu mijiedarbību starp ritonavīru saturošiem līdzekļiem un levotiroksīnu.	Pacientiem, kas ārstēti ar levotiroksīnu, vismaz pirmo mēnesi pēc lopinavīra/ritonavīra terapijas uzsākšanas un/vai beigšanas jākontrolē tiroīdstimulējošais hormons (TSH).
<i>Vazodilatējoši līdzekļi</i>		
Bosentāns	Lopinavīrs - ritonavīrs: Var samazināties lopinavīra/ritonavīra	Lietojojot Lopinavir/Ritonavir Mylan kopā ar bosentānu, jāievēro piesardzība.

Vienlaikus lietotās zāles pa terapeitiskajām jomām	Ietekme uz zāļu līmeni Ģeometriskā vidējā AUC, C_{max}, C_{min} pārmaiņa (%) Mijiedarbības mehānisms	Klīniskie ieteikumi par lietošanu vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan
	koncentrācija plazmā, bosentāna izraisītās CYP3A4 indukcijas dēļ. Bosentāns: AUC: ↑ 5 reizes C _{max} : ↑ 6 reizes Sākotnējais bosentāna C _{min} : ↑ apmēram 48 reizes. Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A4 inhibīcijas dēļ.	Ja Lopinavir/Ritonavir Mylan lieto vienlaikus ar bosentānu, jākontrolē HIV terapijas efektivitāte un pacientiem rūpīgi jānovēro bosentāna toksicitāte, īpaši vienlaikus lietošanas pirmajā nedēļā.
Riociguats	Lopinavīra/ritonavīra izraisītās CYP3A un P-gp inhibīcijas dēļ serumā var palielināties koncentrācija.	Riociguata lietošana vienlaikus ar Lopinavir/Ritonavir Mylan nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu un riociguata ZA).
<i>Citas zāles</i>		
Ņemot vērā zināmo metabolisma raksturojumu, klīniski nozīmīga mijiedarbība nav paredzama starp Lopinavir/Ritonavir Mylan un dapsonu, trimetoprimu/sulfametoksazolu, azitromicīnu vai flukonazolu.		

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Parasti, pieņemot lēmumu lietot pretretrovīrusu līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai grūtniecēm un tādējādi mazināt HIV vertikālās transmisijas risku jaundzimušajiem, uzskata, ka būtu jāņem vērā dzīvnieku dati, kā arī klīniskā pieredze grūtniecēm, lai raksturotu drošumu auglim.

Vairāk nekā 3000 sievietēm tika izvērtēta lopinavīra/ritonavīra darbība grūtniecības laikā, tai skaitā vairāk nekā 1000 pirmā trimestra laikā.

Pēcreģistrācijas uzraudzībā, izmantojot pretretrovīrusu grūtniecības reģistru, kas izveidots kopš 1989. gada janvāra, vairāk nekā 1000 sievietēm, kuras tika pakļautas iedarbībai pirmā trimestra laikā, netika ziņots par ar lopinavīru/ritonavīru saistītās iedarbības palielinātu iedzimto defektu risku. Iedzimto defektu izplatība, pēc pakļaušanas iedarbībai ar lopinavīru jebkurā trimestrī, ir salīdzināma ar izplatību, kāda ir novērota vispārējā populācijā. Nav novēroti iedzimto defektu veidi, kas norādītu uz kopīgu etioloģiju. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz iepriekš minētajiem datiem, maz ticams, ka cilvēkiem ir iespējams malformāciju risks. Lopinavīru, ja nepieciešams, drīkst lietot grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pētījumos ar žurkām konstatēja, ka lopinavīrs izdalās pienā. Nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā cilvēkam. Parasti uzskata, lai izvairītos no HIV transmisijas, ir rekomendēts HIV inficētām mātēm nekādā gadījumā nebarot savus bērnus ar krūti.

Fertilitāte

Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda ietekmi uz fertilitāti. Dati par lopinavīra/ritonavīra ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar lopinavīru/ritonavīru ir bijuši ziņojumi par sliktu dūšu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Lopinavīra/ritonavīra drošums ir pētīts II-IV fāzes klīniskos pētījumos vairāk nekā 2600 pacientiem, no kuriem vairāk nekā 700 pacienti saņēma 800/200 mg devu (pa 6 kapsulām vai pa 4 tabletēm) reizi dienā. Dažos pētījumos, kopā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTIs), lopinavīru/ritonavīru lietoja kombinācijā ar efavirenzu vai nevirapīnu.

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ar lopinavīra/ritonavīra terapiju saistītās blakusparādības bija caureja, slikta dūša, vemšana, hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. Lietojot lopinavīru/ritonavīru reizi dienā, caurejas risks var būt lielāks. Terapijas sākumā var attīstīties caureja, slikta dūša un vemšana, bet vēlāk hipertrigliceridēmija un hiperholesterinēmija. II-IV fāzes pētījumos, ārstēšanas izraisīto blakusparādību dēļ, priekšlaicīgi no pētījuma izstājās 7% pacientu.

Svarīgi atzīmēt, ka pacientiem, kuri saņem lopinavīru/ritonavīru, ziņots par pankreatīta gadījumiem, tostarp pacientiem, kuriem radās hipertrigliceridēmija. Turklāt retos gadījumos lopinavīra/ritonavīra terapijas laikā ziņots par PR intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības pieaugušajiem un bērniem klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā:

Sekojoši notikumi tika atzīti par blakusparādībām. Biežuma kategorija ietver visas ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības, neņemot vērā individuālo cēloņsakarību novērtējumu. Blakusparādības norādītas pa sistēmas orgānu grupām. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$) un reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$).

Nevēlamās blakusparādības pieaugušiem pacientiem klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā

Orgānu sistēmas grupa	Sastopamības biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti bieži	Augšējo elpceļu infekcijas
	Bieži	Apakšējo elpceļu infekcijas, ādas infekcijas, ieskaitot celulītu, folikulītu un furunkulus
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Anēmija, leikopēnija, neitropēnija, limfadenopātija
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība, tai skaitā nātrene un angioneirotiskā tūska
	Retāk	Iekaisīgs imūnreakcijas atjaunošanās sindroms
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Hipogonādisms
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Glikozes traucējumi asinīs, tai skaitā cukura diabēts, hipertrigliceridēmija, hiperholesterolēmija, samazināts svars, samazināta apetīte
	Retāk	Palielināts svars, palielināta apetīte
Psihiskie traucējumi	Bieži	Trauksme
	Retāk	Patoloģiski sapņi, samazināts libido

Orgānu sistēmas grupa	Sastopamības biežums	Blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Galvassāpes (tai skaitā migrēna), neiropātija (tai skaitā perifēra neiropātija), reibonis, bezmiegs Cerebrovaskulāri notikumi, krampji, disgeizija, ageizija, trīce
Acu bojājumi	Retāk	Redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Troksnis ausīs, vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Ateroskleroze, piemēram, miokarda infarkts, atrioventrikulāra blokāde, trikuspidālās vārstules nepietiekamība,
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Hipertensija Dziļo vēnu tromboze
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži Bieži Retāk	Caureja, slikta dūša Pankreatīts ¹ , vemšana, gastroezofageālā refluksa slimība, gastroenterīts un kolīts, sāpes vēderā (augšdaļā un lejasdaļā), vēdera uzpūšanās, dispepsija, hemoroīdi, meteorisms Asiņošana no kuņģa-zarnu trakta, tai skaitā kuņģa-zarnu trakta čūla, duodenīts, gastrīts un rektāla asiņošana, stomatīts un čūlas mutē, izkārnījumu nesaturēšana, aizcietējumi, sausa mute
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Bieži Retāk	Hepatīts, tai skaitā AST, ALT un GGT palielinājums Dzelte, aknu steatoze, hepatomegālija, holangīts, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Retāk Reti	Izsitumi, tai skaitā makulopapulāri izsitumi, dermatīts/izsitumi, tai skaitā ekzēma un seborejisks dermatīts, nakts svīšana, nieze Alopēcija, kapilarīts, vaskulīts Stīvensa-Džonsona sindroms, <i>erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Retāk	Mialģija, sāpes skeleta muskulatūrā, tai skaitā artralģija un muguras sāpes, muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas Rabdomiolīze, osteonekroze
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Kreatinīna klīrensa pazemināšanās, nefrīts, hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Erektīlā disfunkcija, menstruālie traucējumi, amenoreja, menorāģija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, ieskaitot astēniju

¹Skatīt 4.4. apakšpunktu: Pankreatīts un lipīdi

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pacientiem, kuri saņēma ritonavīru un inhalācijas vai intranazālā veidā flutikazona propionātu, tika ziņots par Kušinga sindromu; tas var atgāties arī ar citiem kortikosteroīdiem, kas tiek metabolizēti ar P450 3A starpniecību, t.i., budesonīds (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Saistībā ar proteāzes inhibitoriem, īpaši kombinācijā ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, tika ziņots par paaugstinātu kreatinīnfosfokināzi (KFK), miālģiju, miozītu un, retos gadījumos rabdomiolīzi.

Vielmaiņas parametri

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu laikā, kad tiek uzsākta kombinēta pretretrovīrusu terapija (*CART*), var palielināties iekaisuma reakcijas līdz asimptomātiskām vai reziduālām oportunistiskām infekcijām. Imūnsistēmai reaktivējoties, ir saņemti ziņojumi par autoimūnu traucējumu (tādu kā Greivsa slimība un autoimūns hepatīts) parādīšanos, tomēr pirmo simptomu parādīšanās laiks ir mainīgs, tas var būt vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispār zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai ilgtermiņa iedarbības kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*CART*) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

2 gadus veciem un vecākiem bērniem drošuma profila raksturojums ir līdzīgs kā pieaugušajiem (skatīt tabulu b apakšpunktā).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pašlaik pieredze par akūtu lopinavīra/ritonavīra pārdozēšanu cilvēkam ir ierobežota.

Suņiem novēroja šādas klīniski nelabvēlīgas pazīmes: siekalošanās, vemšana un caureja/patoloģiskas izkārnījumu pārmaiņas. Pelēm, žurkām vai suņiem novērotās toksiskuma pazīmes ir samazināta aktivitāte, ataksija, novājēšana, dehidratācija un trīce.

Lopinavīra/ritonavīra pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Lopinavīra/ritonavīra pārdozēšanas ārstēšanai jāizmanto vispārējie uzturošie pasākumi, to vidū dzīvībai svarīgo funkciju kontrole un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana. Ja nepieciešams, neuzsūkušos aktīvo vielu var izvadīt ar vemšanu vai kuņģa skalošanu. Lai izvadītu neuzsūkušos aktīvo vielu, var izmantot arī aktivēto ogli. Tā kā lopinavīrs/ritonavīrs plaši saistās ar olbaltumvielām, ar dialīzi nevar izvadīt nozīmīgu aktīvās vielas daudzumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinēti līdzekļi, ATĶ kods: J05AR10.

Darbības mehānisms

Lopinavīrs nodrošina lopinavīra/ritonavīra pretvīrusu iedarbību. Lopinavīrs ir HIV-1 un HIV-2 proteāzes inhibitors. HIV proteāzes inhibēšana novērš *gag-pol* poliproteīnu šķelšanu, tādējādi veidojas nenobrieduši, neinfekciozi vīrusi.

Ietekme uz elektrokardiogrammu

QTcF intervāls tika vērtēts randomizētā, placebo un aktīvas vielas (moksifloksacīns 400 mg reizi dienā) kontrolētā krusteniskā pētījumā 39 veselīgiem pieaugušajiem, 12 stundu laikā 3. dienā veicot 10 mērījumus. Maksimālā vidējā (95% augšējā ticamības robeža) QTcF atšķirība no placebo bija 3,6 (6,3) un 13,1 (15,8), LPV/r lietojot attiecīgi 400/100 mg divreiz dienā un supraterapeitisku devu – 800/200 mg divreiz dienā. Lielas lopinavīra/ritonavīra devas (attiecīgi 800/200 mg divreiz dienā) izraisīta QRS intervāla pagarināšanās no 6 ms līdz 9,5 ms veicina QT pagarināšanos. Abu ārstēšanas shēmu lietošana 3. dienā izraisīja kopējo iedarbību, kas bija aptuveni 1,5 un 3 reizes lielāka nekā tā, kas novērota līdzsvara koncentrācijā, lietojot ieteikto LPV/r devu reizi vai divas reizes dienā. Nevienam no subjektiem QTcF nepalielinājās ≥ 60 ms, salīdzinot ar sākumstāvokli, un QTcF intervāls nepārsniedza potenciāli klīniski nozīmīgo 500 ms sliekšni.

Šajā pašā pētījumā subjektiem, kuri saņēma lopinavīru/ritonavīru, 3. dienā novēroja arī mērenu PR intervāla pagarināšanos. Salīdzinot ar sākumstāvokli, vidējās izmaiņas PR intervālā svārstījās no 11,6 ms līdz 24,4 ms 12 stundu intervālā pēc devas ieņemšanas. Maksimālais PR intervāls bija 286 ms, un 2. vai 3. pakāpes sirds blokāde netika novērota (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

In vitro lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret laboratoriskiem un klīniskiem HIV celmiem pētīja attiecīgi akūti inficētās limfoblastisku šūnu līnijās un perifēro asiņu limfocītos. Ārpus cilvēka seruma lopinavīra vidējā IK_{50} pret pieciem dažādiem HIV-1 laboratoriskiem celmiem bija 19 nM. Bez cilvēka seruma un ar 50% cilvēka seruma lopinavīra vidējā IK_{50} pret HIV-1_{IIIB} MT4 šūnās bija attiecīgi 17 nM un 102 nM. Bez cilvēka seruma lopinavīra vidējā IK_{50} bija 6,5 nM pret vairākiem klīniski izolētiem HIV-1.

Rezistence

In vitro izlases rezistence

In vitro tika radīti HIV-1 izolāti ar samazinātu jutību pret lopinavīru. *In vitro* HIV-1 apstrādāja ar lopinavīru un ar lopinavīru + ritonavīru koncentrācijā, kas atbilst koncentrācijai plazmā, lietojot lopinavīru/ritonavīru. Šādi apstrādātu vīrusu genotipiska un fenotipiska analīze liecina, ka ritonavīra klātbūtne šādās koncentrācijās būtiski neietekmē pret lopinavīru rezistentu vīrusu veidošanos. Kopumā *in vitro* veiktā lopinavīra un citu proteāzes inhibitoru krustotās rezistences fenotipiskā raksturošana liecina, ka samazināta jutība pret lopinavīru stingri korelē ar samazinātu jutību pret ritonavīru un indinavīru, bet stingri nekorelē ar samazinātu jutību pret amprenavīru, sakvinavīru un nelfinavīru.

Rezistences analīze ar ARV līdzekļiem iepriekš neārstētiem pacientiem

Klīniskajos pētījumos ar ierobežotu skaitu analizētu izolātu, iepriekš neārstētiem pacientiem, bez būtiskas proteāžu inhibitoru rezistences sākumposmā, rezistence pret lopinavīru selekciju netika novērota. Detalizētāku klīnisko pētījumu aprakstu skatīt tālāk.

Rezistences analīze ar PI iepriekš ārstētiem pacientiem

Rezistences pret lopinavīru selekcija pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga iepriekšējā ārstēšana ar proteāzes inhibitoru, tika raksturota, analizējot gareniskos izolātus no 19 ar proteāzes inhibitoru iepriekš ārstētiem subjektiem divos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā. Šiem pacientiem bija

konstatēta vai nu nepilnīga vīrusu supresija, vai vīrusu recidīvs pēc sākotnējas atbildreakcijas uz lopinavīra/ritonavīra terapiju un bija uzskatāma *in vitro* rezistences palielināšanās starp sākotnējo stāvokli un vīrusu recidīvu (noteikta kā jaunu mutāciju parādīšanās vai divkārsa fenotipiskās jutības pret lopinavīru izmaiņa). Rezistences palielināšanās biežāk tika novērota subjektīvi, no kuriem iegūtie sākotnējie izolāti saturēja vairākas proteāzes inhibitoru izraisītas mutācijas, bet vienlaikus bija < 40 reižu mazāk jutīgi pret lopinavīru. Biežāk radušās mutācijas bija V82A, I54V un M46I. Tika novērotas arī mutācijas L33F, I50V un V32I apvienojumā ar I47V/A. Šajos 19 izolātos tika novērots IK_{50} pieaugums 4,3 reizes salīdzinājumā ar sākotnējiem izolātiem (no 6,2 līdz 43 reizēm salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu).

Fenotipiski samazinātas jutības pret lopinavīru genotipiska korelācija bija vīrusiem, kas bijuši pakļauti citu proteāzes inhibitoru iedarbībai. *In vitro* novērtēja lopinavīra pretvīrusu aktivitāti pret 112 klīniskiem izolātiem, kas ņemti no pacientiem, kuriem ārstēšana ar vienu vai vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Šai pārbaudē tālāk minētās HIV proteāzes mutācijas tika saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru: L10F/I/R/V, K20M/R, L241, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V un L90M. Lopinavīra vidējā EK_{50} pret izolātiem ar 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 un 8 – 10 mutācijām iepriekš minētās aminoskābju pozīcijās bija attiecīgi 0,8; 2,7; 13,5 un 44,0 reizes augstāka nekā EK_{50} pret dabiska tipa HIV. 16 vīrusiem, kam jutība mainījās > 20 reizes, visiem bija mutācijas 10., 54., 63. plus 82. un/vai 84. pozīcijā. Turklāt tiem bija vidēji trīs mutācijas 20., 24., 46., 53., 71. un 90. aminoskābju pozīcijā. Papildus iepriekš aprakstītajām mutācijām, recidivējošo vīrusu izolātos ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri saņēma lopinavīra/ritonavīra terapiju, tika novērotas V32I un I47A mutācijas ar samazinātu jutību pret lopinavīru un recidivējošo vīrusu izolātos ar samazinātu lopinavīra jutību, kas iegūti no lopinavīra/ritonavīra terapiju saņemošiem pacientiem, tika novērotas I47A un L76V mutācijas.

Secinājumi par noteiktu mutāciju vai mutāciju formu nozīmi var mainīties, iegūstot papildu datus, un ieteicams vienmēr pārbaudīt spēkā esošās interpretēšanas sistēmas, analizējot rezistences testa rezultātus.

Lopinavīra/ritonavīra pretvīrusu aktivitāte pacientiem, kuriem ārstēšana ar proteāzes inhibitoru bijusi neveiksmīga

Samazinātas *in vitro* jutības pret lopinavīru klīnisko nozīmi pētīja, nosakot virusoloģisko atbildreakciju pret lopinavīra/ritonavīra terapiju, ņemot vērā vīrusa sākotnējo genotipu un fenotipu, 56 pacientiem, kuriem iepriekš ārstēšana ar vairākiem proteāzes inhibitoriem bijusi neveiksmīga. Lopinavīra EK_{50} pret 56 sākotnējiem vīrusu izolātiem bija 0,6 – 96 reizes augstāka nekā EK_{50} pret dabiska tipa HIV. Pēc 48 ārstēšanas nedēļām ar lopinavīru/ritonavīru, efavirenzu un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem HIV RNS līmeni plazmā ≤ 400 kopijas/ml novēroja 93% (25/27), 73% (11/15) un 25% (2/8) pacientu, kuriem sākotnēji bija attiecīgi < 10 reizes, 10 līdz 40 reizes un > 40 reizes samazināta jutība pret lopinavīru. Turklāt virusoloģisko atbildreakciju novēroja 91% (21/23), 71% (15/21) un 33% (2/6) pacientu ar 0 - 5, 6 - 7 un 8 - 10 HIV proteāzes mutācijām, kas saistītas ar samazinātu *in vitro* jutību pret lopinavīru. Tā kā šie pacienti iepriekš nebija lietojuši ne lopinavīru/ritonavīru, ne efavirenzu, atbildreakcija daļēji var būt saistīta ar efavirenza pretvīrusu iedarbību, īpaši pacientiem, kuriem ir pret lopinavīru izteikti rezistenti vīrusi. Pētījumā nav iekļauta pacientu kontrolgrupa, kuri nesaņēma lopinavīru/ritonavīru.

Krustotā rezistence

Citu proteāzes inhibitoru aktivitāte pret izolātiem ar pastiprinātu rezistenci pret lopinavīru, kas radusies pēc lopinavīra/ritonavīra terapijas ar proteāzes inhibitoriem jau iepriekš ārstētiem pacientiem: krustotās rezistences esamība pret citiem proteāzes inhibitoriem tika analizēta trijos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā par lopinavīra/ritonavīra lietošanu ar proteāzes inhibitoriem iepriekš ārstētu pacientu 18 recidivējošo vīrusu izolātos, kam bija uzskatāma rezistences izveidošanās pret lopinavīru. Vidējā lopinavīra IK_{50} palielināšanās pret šiem 18 izolātiem sākotnēji un pēc vīrusu recidīva bija attiecīgi 6,9 un 63 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Kopumā recidivējošo vīrusu izolāti vai nu saglabāja (ja sākotnēji piemita krustotā rezistence), vai izstrādāja nozīmīgu krustoto rezistenci pret indinavīru, sakvinavīru un atazanavīru. Tika konstatēta neliela amprenavīra aktivitātes samazināšanās pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem ar vidējo tā IK_{50} palielināšanos attiecīgi no 3,7

līdz 8 reizēm. Izolāti saglabāja jutību pret tipranavīru ar vidējo tā IK_{50} palielināšanos pret sākotnējiem un recidivējošiem vīrusu izolātiem attiecīgi 1,9 un 1,8 reizes salīdzinājumā ar dabā sastopamo vīrusu. Papildu informāciju par tipranavīra lietošanu, tostarp par genotipiskajiem atbildreakcijas priekšvēstnešiem pret lopinavīru rezistentas HIV-1 infekcijas ārstēšanā, lūdzu, skatīt Aptivus zāļu aprakstu.

Klīniskie rezultāti

Lopinavīra/ritonavīra ietekme (kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem) uz bioloģiskiem marķieriem (HIV RNS līmeni plazmā un $CD_4 + T$ šūnu skaitu) pētīta 48 līdz 360 nedēļu kontrolētos pētījumos ar lopinavīru/ritonavīru.

Lietošana pieaugušajiem

Pacienti, kuriem iepriekš nav veikta pretretrovīrusu terapija

M98-863 bija randomizēts, dubultmaskēts pētījums ar 653 iepriekš pretretrovīrusu terapiju nesaņēmušiem pacientiem lopinavīra/ritonavīra (400/100 mg divreiz dienā) pētīšanai, salīdzinot ar nelfinavīru (750 mg 3 reizes dienā) plus stavudīnu un lamivudīnu. Vidējais sākotnējais $CD_4 + T$ šūnu skaits bija 259 šūnas/mm³ (robežas: 2 līdz 949 šūnas/mm³) un vidējais sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā bija 4,9 log₁₀ kopijas/ml (2,6 līdz 6,8 log₁₀ kopijas/ml).

1. tabula

Galarezultāti 48 nedēļā: Pētījums M98-863		
	Lopinavīrs/ritonavīrs (N = 326)	Nelfinavīrs (N = 327)
HIV RNS < 400 kopijas/ml*	75%	63%
HIV RNS < 50 kopijas/ml*†	67%	52%
Vidējais $CD_4 + T$ šūnu skaits (šūnas/mm ³) pieaugums no sākotnējā līmeņa	207	195

* *intent to treat* analīze, kur pacientiem, par kuriem nav datu, viroloģisko terapiju uzskata par neveiksmīgu.

† $p < 0,001$

Sākot no 24 terapijas nedēļas līdz pat 96. nedēļai simts trīspadsmit ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 74 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem bija HIV RNS virs 400 kopijas/ml. No tiem, 96 ar nelfinavīru ārstētiem pacientiem un 51 ar lopinavīru/ritonavīru ārstētiem pacientiem varētu paplašināt rezistences testēšanu. Rezistence pret nelfinavīru, nozīmē, ka pašreizējos apstākļos proteāzē notiek D30N vai L90M mutācijas, kas tika novērotas 41/96 (43%) pacientu. Rezistence pret lopinavīru, nozīmē, ka pašreizējos apstākļos proteāzē notiek jebkāda primāra vai aktīva vietas mutācija (skatīt iepriekš), kas tika novērota 0/51 (0%) pacientu. Fenotipiskā analīze pierādīja, ka pret lopinavīru nav rezistences.

Pētījums M05-730 bija randomizēts, atklāts, daudzcentru pētījums, kurā 664 pacientiem, kas iepriekš nav ārstēti ar pretretrovīrusu līdzekļiem, ārstēšana ar 800/200 mg lopinavīra/ritonavīra vienreiz dienā kopā ar tenofovīra DF un emtricitabīnu tika salīdzināta ar ārstēšanu ar 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra divreiz dienā kopā ar tenofovīra DF un emtricitabīnu. Ņemot vērā farmakokinētisko mijiedarbību starp lopinavīru/ritonavīru un tenofovīru (skatīt 4.5. apakšpunktu), šī pētījuma rezultātus nevar tieši ekstrapolēt, ja kopā ar lopinavīru/ritonavīru tiek lietotas citas pamata shēmas. Pacienti tika nejaušīgi iedalīti, ņemot vērā attiecību 1:1, lai saņemtu 800/200 mg lopinavīra/ritonavīra vienreiz dienā ($n = 333$) vai 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra divreiz dienā ($n = 331$). Turpmākā stratifikācija katrā grupā bija 1:1 (tablete salīdzinājumā ar mīksto kapsulu). Pacienti 8 nedēļas lietoja zāles tablešu vai mīksto kapsulu formā. Atlikušo pētījuma laiku visi pacienti lietoja tabletes vienreiz dienā vai divreiz dienā. Vienreiz dienā pacienti lietoja 200 mg emtricitabīna un 300 mg tenofovīra DF (atbilst 245 mg tenofovīra disoproksila). Protokolā noteikto, ka lietošana reizi dienā nav mazvērtīgāka par lietošanu divreiz dienā, pierādīja, ja apakšējā 95% ticamības intervāla robežā subjektu ar atbildes reakciju proporcijas atšķirībai (reizi dienā mīnus divreiz dienā) izslēdza – 12% 48. nedēļā. Vidējais iekļauto pacientu vecums bija 39 gadi (diapazons: 19–71 gadi); 75% bija

baltās rases pārstāvji, un 78% bija vīrieši. Vidējais sākotnējais CD4+ T šūnu skaits bija 216 šūnas/mm³ (diapazons: 20–775 šūnas/mm³), un vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 5,0 log₁₀ kopijas/ml (diapazons: 1,7–7,0 log₁₀ kopijas/ml).

2. tabula

Pētījuma subjektu virusoloģiskā atbildreakcija 48. nedēļā un 96. nedēļā						
	48. nedēļa			96. nedēļa		
	QD	BID	Atšķirība [95% TI]	QD	BID	Atšķirība [95% TI]
NC= neveiksme	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]
Novērotie dati	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]
Vidējais CD ₄ + T šūnu skaita (šūnas/mm ³) pieaugums no sākotnējā līmeņa	186	198		238	254	

96 nedēļā bija pieejami genotipiskās rezistences testu rezultāti no QD grupā esošajiem 25 pacientiem un BID grupā esošajiem 26 pacientiem, kuriem bija nepilna virusoloģiska atbildreakcija. QD grupā neviens pacients neuzrādīja rezistenci pret lopinavīru, savukārt BID grupā bija 1 pacients, kuram pētījuma sākumposmā bija izteikta rezistence pret proteāzes inhibitoriem, bet pētījumā uzrādīja papildus rezistenci pret lopinavīru.

Ilgstoša virusoloģiska atbildreakcija pret lopinavīru/ritonavīru (kombinācijā ar nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem) novērota arī nelielā II fāzes pētījumā (M97-720) 360 ārstēšanas nedēļu laikā. Pētījumā sākotnēji ar lopinavīru/ritonavīru tika ārstēti simts pacienti (no tiem 51 pacients saņēma 400/100 mg devu divreiz dienā, savukārt 49 pacienti saņēma 200/100 mg devu divreiz dienā vai 400/200 mg devu divreiz dienā). Visi pacienti 48.–72. nedēļas laikā pārgāja uz atklātu 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra devu lietošanu divreiz dienā. Pētījumu pārtrauca trīsdesmit deviņi pacienti (39%), no tiem 16 pacienti (16%) — blakusparādību dēļ, tostarp viens gadījums bija saistīts ar nāvi. Pētījumu pabeidza 61 pacients (35 pacienti visā pētījuma laikā saņēma ieteicamo 400/100 mg devu divreiz dienā).

3. tabula

Galarezultāti 360. nedēļā: pētījums M97-720	
	Lopinavīrs/ritonavīrs (N = 100)
HIV RNS < 400 kopijas/ml	61%
HIV RNS < 50 kopijas/ml	59%
Vidējais CD ₄ + T šūnu skaita (šūnas/mm ³) pieaugums no sākotnējā līmeņa	501

360 ārstēšanas nedēļu laikā, 19 no 28 pacientiem ar apstiprinātu HIV RNS virs 400 kopijas/ml, sekmīgi tika veikta vīrusu izolātu genotipa analīze un netika atklāta primāra vai aktīva vietas mutācija proteāzē (aminoskābes pozīcijā 8,30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 un 90) vai proteāzes inhibitoru fenotipiska rezistence.

Pacienti, kuriem iepriekš veikta pretretrovīrusu terapija

M06-802 bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja lopinavīra/ritonavīra tablešu devas vienreiz dienā un divreiz dienā drošumu, panesamību un pretvīrusu aktivitāti 599 pētījuma dalībniekiem ar nosakāmu virālo slodzi laikā, kad tiek saņemta arī pašreizējā pretvīrusu terapija.

Pacienti iepriekš nevarēja būt saņēmuši lopinavīra/ritonavīra terapiju. Pacienti tika nejaušināti iedalīti, ņemot vērā attiecību 1:1, lai saņemtu 800/200 mg lopinavīra/ritonavīra vienreiz dienā (n = 300) vai 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra divreiz dienā (n = 299). Pacientiem, pēc pētnieku izvēles, tika nozīmēti vismaz divi nukleozīdu/nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori. Pētījumā iekļautajai populācijai bija vidēji izteikta PI pieredze. Vairāk nekā puse pacientu nekad iepriekš nebija saņēmusi PI, savukārt apmēram 80% pacientu uzrādījās vīrusa celms ar mazāk nekā 3 PI mutācijām. Vidējais iekļauto pacientu vecums bija 41 gads (diapazons: 21–73 gadi); 51% bija baltās rases pārstāvji, un 66% bija vīrieši. Vidējais sākotnējais CD₄+ T šūnu skaits bija 254 šūnas/mm³ (diapazons: 4–952 šūnas/mm³), un vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 4,3 log₁₀ kopijas/ml (diapazons: 1,7–6,6 log₁₀ kopijas/ml). Aptuveni 85% pacientu virālā slodze bija < 100 000 kopijas/ml.

4. tabula

802. pētījuma subjektu virusoloģiskā atbildreakcija 48. nedēļā			
	QD	BID	Atšķirība [95% TI]
NC= neveiksme	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Novērotie dati	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Vidējais CD ₄ + T šūnu skaita (šūnas/mm ³) pieaugums no sākotnējā līmeņa	135	122	

48. nedēļā bija pieejami genotipiskās rezistences testu rezultāti no QD grupā esošajiem 75 pacientiem un BID grupā esošajiem 75 pacientiem, kuriem bija nepilna virusoloģiska atbildreakcija. No QD grupas 6/75 (8%) pacientu, tāpat kā no BID grupas 12/77 (16%) pacientu uzrādījās jaunu primāru proteāzes inhibitoru mutāciju (kodoniem 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

Pediātriskā populācija

M98-940 bija atklāts pētījums, kurā lopinavīra/ritonavīra šķidrā zāļu forma pētīta 100 bērniem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (44%) un kuri iepriekš bija saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (56%). Visi pacienti nebija ārstēti ar nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru. Pacienti pēc nejaušības principa saņēma vai nu 230 mg lopinavīra/57,5 mg ritonavīra uz m², vai 300 mg lopinavīra/75 mg ritonavīra uz m². Iepriekš neārstēti pacienti saņēma arī nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitorus. Iepriekš ārstēti pacienti saņēma nevirapīnu un līdz diviem nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem. Abu dozēšanas shēmu drošumu, efektivitāti un farmakokinētiskās īpašības katram pacientam novērtēja pēc 3 ārstēšanas nedēļām. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki saņēma 300/75 mg/m² devu. Pacientu vidējais vecums bija 5 gadi (diapazonā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem), 14 pacienti bija jaunāki par 2 gadiem un 6 pacienti bija 1 gadu veci vai jaunāki. Sākotnējais CD₄ + T šūnu skaits bija vidēji 838 šūnas/mm³, un sākotnējais HIV-1 RNS līmenis plazmā vidēji bija 4,7 log₁₀ kopijas/ml.

5. tabula

Galarezultāti 48. nedēļā: pētījums M98-940		
	Iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N = 44)	Iepriekš saņēmuši pretretrovīrusu terapiju (N = 56)
HIV RNS < 400 kopijas/ml	84%	75%
Vidējais CD ₄ + T šūnu skaita (šūnas/mm ³) pieaugums no sākotnējā līmeņa	404	284

KONCERT/PENTA 18 ir prospektīvs, multicentru, randomizēts, atklāts pētījums, kurā tika novērtēts lopinavīra/ritonavīra 100 mg/25 mg tablešu devas divreiz dienā farmakokinētiskais profils, efektivitāte un drošums, salīdzinot ar devu vienreiz dienā, devu nosakot, ņemot vērā ķermeņa masas rādītāju, kā daļu no kombinētās pretretrovīrusu terapijas (cART) vīrusu novājinātiem HIV-1 inficētiem bērniem

(n = 173). Bērni tika iekļauti, ja viņi bija jaunāki par 18 gadiem, ķermeņa masas rādītājs bija ≥ 15 kg, saņēma cART, kur bija ietverts lopinavīrs/ritonavīrs, HIV-1 ribonukleīnskābe (RNS) < 50 kopijas/ml vismaz 24 nedēļas, un kuri spēja norīt tabletes. 48. nedēļā divreiz dienā lietotas devas (n = 87) efektivitāte un drošums pediatrikajai populācijai, kam tika dots lopinavīrs/ritonavīrs 100 mg/25 mg tabletēs, atbilda efektivitātes un drošuma rādītājiem iepriekšējos pētījumos ar pieaugušajiem un bērniem, kas lopinavīru/ritonavīru lietoja divreiz dienā. Procentuālais pediatriko pacientu skaits ar apstiprinātu vīrusa atgriešanos ≥ 50 kopijām/ml, kas turpmāko 48. nedēļu laikā saņēma lopinavīra/ritonavīra tabletes reizi dienā, bija augstāks (12%) nekā to pacientu skaits, kuri saņēma devu divreiz dienā (8%, $p = 0,19$), galvenokārt tādēļ, ka atbilstība QD grupai bija zemāka. Efektivitātes datus, kas labvēlīgāki divreiz dienā lietotās devas režīmam, apliecina farmakokinētisko īpašību atšķirības, kas ir būtiski labvēlīgākas divreiz dienā lietotās devas režīmam (skatīt 5.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lopinavīra farmakokinētiskās īpašības, lietojot vienlaikus ar ritonavīru, pētītas veselīgiem pieaugušajiem brīvprātīgiem un ar HIV inficētiem pacientiem; starp abām grupām nenovēroja būtiskas atšķirības. Lopinavīru gandrīz pilnībā metabolizē CYP3A. Ritonavīrs inhibē lopinavīra metabolizēšanos, tādējādi paaugstinot lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumos, lietojot lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divreiz dienā, ar HIV inficētiem pacientiem lopinavīra vidējā līdzsvara koncentrācija plazmā bija 15 līdz 20 reizes augstāka nekā ritonavīra koncentrācija. Ritonavīra līmenis plazmā ir mazāks nekā 7% no tā, kāds novērots pēc 600 mg ritonavīra lietošanas divreiz dienā. *In vitro* lopinavīra EC_{50} ir apmēram 10 reizes zemāka nekā ritonavīram. Tādēļ lopinavīra/ritonavīra pretvīrusu aktivitāti nodrošina lopinavīrs.

Uzsūkšanās

Atkārtoti lietojot 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra divreiz dienā 2 nedēļas un neierobežojot ēdiena uzņemšanu, lopinavīra maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) vidēji \pm SN bija $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, un tā tiek sasniegta apmēram 4 stundas pēc lietošanas. Līdzsvara koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas vidēji bija $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. Lopinavīra AUC, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Lopinavīra un ritonavīra kombinācijas absolūtā bioloģiskā pieejamība cilvēkam nav noteikta.

Uztura ietekme uz perorālo uzsūkšanos

Lietojot vienu 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra tablešu devu kopā ar uzturu (trekna maltīte, 872 kcal, 56% no taukiem), AUC un C_{max} nozīmīgi nepalielinājās, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Tāpēc lopinavīra/ritonavīra tabletes drīkst lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm. Lopinavīra/ritonavīra tabletēm arī novērota mazāka farmakokinētiskā mainība dažāda uztura lietošanas gadījumā salīdzinājumā ar lopinavīra/ritonavīra mīkstajām kapsulām.

Izkliede

Līdzsvara koncentrācijā apmēram 98 – 99% lopinavīra saistās ar seruma olbaltumvielām. Lopinavīrs saistās gan ar alfa 1 skābo glikoproteīnu (ASG), gan ar albumīnu, tomēr augstāka afinitāte tam ir pret ASG. Līdzsvara stāvoklī lopinavīra saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām paliek nemainīga koncentrācijām, kādas novērotas pēc lopinavīra/ritonavīra 400/100 mg lietošanas divreiz dienā, un ir līdzīgas veselīgiem brīvprātīgiem un HIV pozitīviem pacientiem.

Biotransformācija

In vitro eksperimenti ar cilvēka aknu mikrosomām liecina, ka lopinavīrs tiek metabolizēts galvenokārt oksidatīvā ceļā. Lopinavīru plaši metabolizē aknu citohroma P450 sistēma, gandrīz tikai CYP3A izoforma. Ritonavīrs ir spēcīgs CYP3A inhibitors, kas inhibē lopinavīra metabolizēšanos, un tādēļ palielina lopinavīra līmeni plazmā. Pētījumā ar ^{14}C -lopinavīru cilvēkiem konstatēja, ka 89% plazmas radioaktivitātes pēc vienreizējas 400/100 mg lopinavīra/ritonavīra lietošanas veido sākotnējā aktīvā

viela. Cilvēkam konstatēti vismaz 13 lopinavīra oksidatīvie metabolīti. 4-okso un 4-hidroksi metabolītu epimēriskie pāri ir galvenie metabolīti ar pretvīrusu aktivitāti, bet tie veido tikai nelielu daudzumu no kopējās plazmas radioaktivitātes. Pierādīts, ka ritonavīrs inducē metaboliskos enzīmus, tādējādi inducējot pats savu un arī lopinavīra metabolizēšanos. Lietojot vairākas devas, lopinavīra koncentrācija pirms devas ieņemšanas ar laiku mazinās, tā stabilizējas apmēram pēc 10 dienām – 2 nedēļām.

Eliminācija

Pēc 400/100 mg ¹⁴C–lopinavīra/ritonavīra ieņemšanas attiecīgi apmēram 10,4 ± 2,3% un 82,6 ± 2,5% no lietotās ¹⁴C–lopinavīra devas konstatējami urīnā un izkārnījumos. Lopinavīru nemainītā veidā urīnā un izkārnījumos konstatēja attiecīgi 2,2% un 19,8% lietotās devas. Pēc vairāku devu lietošanas mazāk nekā 3% lopinavīra devas izdalās nemainītā veidā ar urīnu. Lopinavīra efektīvais pusperiods, lietojot to ik pēc 12 stundām, vidēji bija 5 – 6 stundas, un lopinavīra šķīstamais perorālais klīrenss (CL/F) ir 6 līdz 7 l/h.

Devu vienreiz dienā: lopinavīra/ritonavīra devas vienreiz dienā farmakokinētika tika novērtēta ar HIV inficētiem subjektiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši pretretrovīrusu līdzekļus. Lopinavīrs/ritonavīrs 800/200 mg, tika lietots kombinācijā ar 200 mg emtricitabīna un 300 mg tenofovīra DF, kā daļa no vienreiz dienā lietojamās shēmas. Vairākkārtēja 800/200 mg lopinavīra/ritonavīra lietošana reizi dienā 2 nedēļas bez ierobežojumiem attiecībā uz lietošanu kopā ar uzturu vai atsevišķi (n = 16) izraisīja vidējo ± SN lopinavīra maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}) 14,8 ± 3,5 µg/ml, kas tika sasniegta aptuveni 6 stundas pēc lietošanas. Vidējā līdzsvara stāvokļa mazākā koncentrācija pirms rīta devas bija 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinavīra AUC 24 stundu dozēšanas intervālā vidēji bija 206,5 ± 89,7 µg h/ml.

Salīdzinot ar BID lietošanas shēmu, lietošana reizi dienā ir saistīta ar C_{min}/C_{trough} vērtību samazināšanos par aptuveni 50%.

Īpašas pacientu grupas

Pediatriiskā populācija

Farmakokinētikas dati bērniem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti. Lopinavīra/ritonavīra 300/75 mg/m² iekšķīgi lietojamā šķīduma divreiz dienā un 230/57,5 mg/m² iekšķīgi lietojamā šķīduma divreiz dienā farmakokinētika kopumā tika pētīta 53 pediatriiskiem pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 12 gadiem. Lopinavīra līdzsvara koncentrācijas AUC, C_{max} un C_{min} vidējā vērtība pēc lopinavīra/ritonavīra 230/57,5 mg/m² iekšķīgi lietojamā šķīduma terapijas divreiz dienā bez nevirapīna (n=12) attiecīgi bija 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml un 3,4 ± 2,1 µg/ml, bet pēc 300/75 mg/m² terapijas divreiz dienā ar nevirapīnu (n=12) attiecīgi bija 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml un 3,6 ± 3,5 µg/ml. Lietojot 230/57,5 mg/m² divreiz dienā bez nevirapīna un 300/75 mg/m² divreiz dienā ar nevirapīnu, lopinavīra koncentrācija plazmā bija līdzīga kā pieaugušajiem pacientiem, kuri saņem 400/100 mg divreiz dienā bez nevirapīna.

Dzimums, rase un vecums

Lopinavīra/ritonavīra farmakokinētika nav pētīta gados vecākiem cilvēkiem. Pieaugušajiem pacientiem nenovēroja farmakokinētikas atšķirības, kas būtu saistītas ar vecumu vai dzimumu. Nav konstatētas farmakokinētikas atšķirības dažādu rasu pārstāvjiem.

Grūtniecība un pēcdzemdību periods

Atklātā farmakokinētikas pētījumā 12 ar HIV inficētām sievietēm, kurām grūtniecības laiks bija mazāks nekā 20 nedēļas un kuras saņēma kombinētu pretretrovīrusu terapiju, sākotnēji nozīmēja 400 mg/100 mg lopinavīra/ritonavīra (divas 200/50 mg tabletes) divreiz dienā līdz 30. grūtniecības nedēļai. 30. grūtniecības nedēļā deva tika palielināta līdz 500/125 mg (divas 200/50 mg tabletes un viena 100 /25 mg tablete) divreiz dienā, kas tika pārtraukta 2 nedēļā pēc dzemdībām. Lopinavīra koncentrācija plazmā tika mērīta četros 12 stundu periodos otrajā trimestrī (20.–24. grūtniecības nedēļā), trešajā trimestrī pirms devas palielināšanas (30. grūtniecības nedēļā), trešajā trimestrī pēc devas palielināšanas (32. grūtniecības nedēļā) un 8. nedēļā pēc dzemdībām. Devas palielināšana neizraisīja būtisku lopinavīra koncentrācijas palielināšanos plazmā.

Citā atklātā farmakokinētikas pētījumā 19 ar HIV inficētas grūtnieces saņēma 400 / 100 mg lopinavīra/ritonavīra divas reizes dienā kā daļu no kombinētās pretretrovīrusu terapijas grūtniecības laikā un jau pirms grūtniecības iestāšanās. Farmakokinētiskām analizēm, lai analizētu kopējo un nesaistīto lopinavīra koncentrācijas līmeni plazmā, tika paņemta virkne asins paraugu pirms devas un intervālos 12 stundu laikā 2. trimestrī un 3. trimestrī, dzemdību laikā un 4.–6. nedēļā pēc dzemdībām (sievietēm, kuras turpināja terapiju pēc dzemdībām).

6. tabulā ir ietverti farmakokinētiskie dati ar HIV-1 inficētām grūtniecēm, kuras saņēma 400 / 100 mg lopinavīra/ritonavīra divas reizes dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

6. tabula

Lopinavīra vidējie (SK%) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara stāvoklī ar HIV inficētām grūtniecēm			
Farmakokinētiskie rādītāji	2. trimestris n = 17*	3. trimestris n = 23	Pēc dzemdībām n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predose} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 rādītājam C _{max}			
** n = 16 rādītājam C _{predose}			

Nieru mazspēja

Lopinavīra/ritonavīra farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru mazspēju, tomēr, tā kā lopinavīra nieru klīrens ir neliels, pacientiem ar nieru mazspēju nav raksturīga kopējā organisma klīrensa mazināšanās.

Aknu mazspēja

Vairākkārtēju devu pētījumā ar lopinavīru/ritonavīru 400/100 mg divreiz dienā lopinavīra farmakokinētiskos raksturlielumus līdzsvara stāvoklī HIV inficētiem pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem salīdzināja ar raksturlielumiem HIV inficētiem pacientiem ar normālu aknu darbību. Novērota neliela kopējās lopinavīra koncentrācijas palielināšanās par aptuveni 30%, kam nevarētu būt klīniska nozīme (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Veicot atkārtotu devu toksicitātes pētījumus ar grauzējiem un suņiem, konstatēja, ka galvenie mērķorgāni ir aknas, nieres, vairogdziedzeris, liesa un cirkulējošie eritrocīti. Aknās novērotās pārmaiņas bija šūnu tūska ar fokālu deģenerāciju. Iedarbība, kas izraisīja šīs pārmaiņas, bija salīdzināma ar klīnisko iedarbību cilvēkam vai vājāka, bet dzīvniekiem lietotās devas bija 6 reizes lielākas nekā ieteiktās klīniskās devas. Nelielu nieru kanāliņu deģenerāciju konstatēja pelēm, kas bija pakļautas divreiz spēcīgākai iedarbībai nekā ieteicams cilvēkam; nieres netika bojātas žurkām un suņiem. Žurkām samazināts tiroksīna līmenis serumā izraisīja pastiprinātu TSH atbrīvošanos un vairogdziedzera folikulāro šūnu hipertrofiju. Šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas pēc aktīvās vielas lietošanas pārtraukšanas, un tās nenovēroja pelēm un suņiem. Kumsa negatīvu anizocitozi un poikilocitozi novēroja žurkām, bet pelēm un suņiem to nekonstatēja. Palielinātas liesas ar histiocitozi novēroja žurkām, bet citām sugām šādas pārmaiņas nekonstatēja. Grauzējiem bija palielināts

holesterīna līmenis serumā, bet suņiem tas nebija palielināts, triglicerīdu līmenis bija palielināts tikai pelēm.

Pētījumos *in vitro* klonēti cilvēka sirds kālija kanāli (HERG) tika inhibēti par 30% pie augstākās pārbaudītās lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas, atbilstošas lopinavīra iedarbībai, kas rada 7 reizes lielāku kopējo un 15 reizes lielāku brīvo maksimālo līmeni plazmā, nekā lietojot maksimālās rekomendētās terapeitiskās devas. Turpretim suņiem līdzīgas lopinavīra/ritonavīra devas neizraisīja sirds Purkinjē šķiedru repolarizācijas novēlošanos. Zemākas lopinavīra/ritonavīra koncentrācijas neizraisīja nozīmīgu kālija (HERG) kanālu blokādi. Izklīdes audos pētījumos uz žurkām netika konstatēta ievērojama aktīvās vielas retence sirdī; 72 stundu AUC sirdī sastādīja apmēram 50% no plazmā konstatētā AUC. Tādejādi varētu domāt, ka lopinavīra līmenis sirdī ievērojami nepārsniedz līmeni plazmā.

Suņiem elektrokardiogrammā novēroja izteiktus U zobus vienlaikus ar pagarinātu PR intervālu un bradikardiju. Uzskata, ka šo iedarbību izraisa elektrolītu līdzsvara traucējumi.

Kaut gan šo preklīnisko datu klīniskā nozīme nav zināma, nevar noliegt zāļu ietekmes iespēju uz sirdi cilvēkam (skatīt arī 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Žurkām, lietojot mātītei toksisku devu, novēroja embriofetotoksiskumu (grūtniecības pārtraukšanos, samazinātu augļa izdzīvošanu, samazinātu augļa ķermeņa masu, palielinātu skeleta anomāliju biežumu) un toksisku ietekmi uz attīstību pēc dzimšanas (samazinātu mazuļu dzīvildzi). Lopinavīra/ritonavīra sistēmiskā iedarbība, lietojot mātītei un augļa attīstībai toksiskas devas, bija vājāka nekā plānotā terapeitiskā iedarbība cilvēkam.

Ilgstošos lopinavīra/ritonavīra kancerogēnēzes pētījumos pelēm konstatēja negenotoksisku, mitogēnu aknu audzēju indukciju. Parasti uzskata, ka tam ir neliela saistība ar risku cilvēkam.

Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām tumorogēnu iedarbību nekonstatēja. Vairākos *in vitro* un *in vivo* testos, tostarp Eimsa baktēriju atgriezenisko mutāciju testā, peļu limfomas testā, peļu mikrokodoliņu testā un hromosomu aberāciju testos ar cilvēka limfocītiem, lopinavīram/ritonavīram nekonstatēja mutagēnas vai klastogēnas īpašības.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs

Sorbitāna laurāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Kopovidons
Nātrija stearilfumarāts

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols
Hidroksipropilceluloze
Talks
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

ABPE pudele: pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes

OPA/AI/PVH alumīnija blisteriekpojums. Pieejamie iepakojuma lielumi:

- 60 (2 kastītes ar 30 vai 2 kastītes ar 30 x 1 dozējamu vienību) apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar baltu, necaurspīdīgu, skrūvējamu polipropilēna vāciņu, alumīnija aizdari un desikantu. Pieejamie iepakojuma lielumi:

- 1 pudele ar 60 apvalkotām tabletēm.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes

OPA/AI/PVH alumīnija blisteriekpojums. Pieejamie iepakojuma lielumi:

- 120 (4 kastītes ar 30 vai 4 kastītes ar 30 x 1 dozējamu vienību) vai 360 (12 kastītes ar 30 apvalkotām tabletēm) apvalkotās tabletes.

ABPE pudele ar baltu, necaurspīdīgu, skrūvējamu polipropilēna vāciņu, alumīnija aizdari un desikantu. Pieejamie iepakojuma lielumi:

- 1 pudele ar 120 apvalkotām tabletēm;
- vairāku pudeļu iepakojums ar 360 apvalkotām tabletēm (3 pudeles ar 120 apvalkotām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

McDermott Laboratories Limited, "tirgū darbojas ar nosaukumu "Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Īrija

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten
Nīderlande

Drukātajā lietošanas instrukcijā jāuzrāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles, kurām ir parakstīšanas ierobežojumi (skatīt I pielikuma "Zāļu apraksts" 4.2. apakšpunktu).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Prasības attiecībā uz šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanu ir noteiktas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Turklāt papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

PIELIKUMS III
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

120 apvalkotās tabletes (4 iepakojumi ar 30 apvalkotām tabletēm)
120 x 1 apvalkotā tablete (4 iepakojumi ar 30 x 1 apvalkotu tableti)
360 apvalkotās tabletes (12 iepakojumi ar 30 apvalkotām tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU IEKŠĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1067/004 —120 apvalkotas tabletes
EU/1/15/1067/006 —120 x 1 apvalkota tablete
EU/1/15/1067/005 —360 apvalkotas tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan SAS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (PUDELĪTE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.
Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1067/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU PUDELĪŠU ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 360 apvalkotās tabletes (3 pudeles ar 120 apvalkotām tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējīgai lietošanai.
Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1067/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU PUDELĪŠU IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

120 apvalkotās tabletes

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa; nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējīgai lietošanai.
Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1067/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg lopinavīra un 50 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

120 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1067/007

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes (2 iepakojumi ar 30 apvalkotām tabletēm)
60 x 1 apvalkotā tablete (2 iepakojumi ar 30 x 1 apvalkotu tableti)

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU IEKŠĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/15/1067/001 - 60 apvalkotas tabletes
EU/1/15/1067/002 - 60 x 1 apvalkota tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Mylan SAS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE (PUDELĪTE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējīgai lietošanai.
Nedrīkst norīt desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1067/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTE (ETIĶETE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes
lopinavirum/ritonavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg lopinavīra un 25 mg ritonavīra, kas darbojas kā farmakokinētikas pastiprinātājs.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

60 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšējīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 120 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1067/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes *lopinavirum/ritonavirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lopinavir/Ritonavir Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošanas
3. Kā lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lopinavir/Ritonavir Mylan un kādam nolūkam to lieto

- Ārsts Jums parakstījis lopinavīru/ritonavīru, lai palīdzētu kontrolēt cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju. Lopinavīrs/ritonavīrs to veic, palēninot infekcijas izplatīšanos Jūsu organismā.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan neizārstē HIV infekciju vai AIDS.
- Lopinavīru/ritonavīru lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan satur aktīvās vielas – lopinavīru un ritonavīru. Lopinavīrs/ritonavīrs ir pretretrovīrusu zāles. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteāzes inhibitoriem.
- Lopinavīrs/ritonavīrs tiek nozīmēts lietošanai kombinācijā ar citām pretvīrusu zālēm. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums un noteiks, kādas zāles Jums ir piemērotākas.

2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošanas

Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan šādos gadījumos ja:

- Jums ir alerģija pret lopinavīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm:

- astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus - šīs zāles var iegādāties arī bez receptes);
- perorāli (iekšķīgi) lietotu midazolāmu, triazolāmu (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu mazināšanai);
- pimozīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
- lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);
- ranolazīnu (lieto hronisku sāpju ārstēšanai krūtīs (stenokardija));
- cisaprīdu (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai);
- amiodaronu vai dronedaronu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- lovastatīnu, simvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- lomitatīdu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai);

- alfuzosīnu (lieto vīriešiem, lai ārstētu palielinātas prostatas simptomus (labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH)));
- fuzidīnskābi (lieto, lai ārstētu ādas infekcijas, ko izraisa *Staphylococcus* baktērijas, piemēram, impetigo un inficētu dermatītu). Fuzidīnskābes lietošanu, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas, jāveic ārsta uzraudzībā (skatīt punktā “**Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- kolhicīnu (tiek lietots pret podagru), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- elbasvīru/grazoprevīru (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa [CHV] infekcijas ārstēšanai);
- ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa [CHV] infekcijas ārstēšanai);
- neratinību (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- avanafilu vai vardenafilu (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- sildenafilu lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai (augsts asinsspiediens plaušu artērijā). Sildenafilu lietošana pacientiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai var būt ārsta uzraudzībā (skatīt “**Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Informāciju par dažām citām zālēm, kuru lietošanas gadījumā jāievēro īpaša piesardzība, **lasiet zāļu sarakstā tālāk tekstā aiz „Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan”.**

Ja pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, jautājiet ārstam par nepieciešamību veikt izmaiņas vai nu kāda Jūsu stāvokļa ārstēšanā, vai pretvīrusu terapijā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Svarīga informācija

- Cilvēkiem lietojot lopinavīru/ritonavīru, joprojām var attīstīties infekcijas vai slimības, kas saistītas ar HIV infekciju un AIDS. Tādēļ ir svarīgi, atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat lopinavīru/ritonavīru.
- Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, **tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā.** Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Izstāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir vai agrāk ir bijusi

- A un B tipa **hemofilija**. Lopinavīrs/ritonavīrs var palielināt asiņošanas risku;
- **cukura diabēts**, jo pacientiem, kuri lietojuši lopinavīru/ritonavīru, ziņots par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- **aknu slimības**, jo pacientiem ar pārciestām aknu slimībām, tai skaitā, hronisku B vai C hepatītu, ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks.

Informējiet savu ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam ir

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, apgrūtināta elpošana un izteikts muskuļu vājums kājās un rokās, jo šie simptomi var liecināt par paaugstinātu pienskābes līmeni;
- slāpes, bieža urinēšana, redzes miglošanās vai ķermeņa masas samazināšanās, jo tas var liecināt par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, jo stipra triglicerīdu (taukvielu asinīs) līmeņa paaugstināšanās tiek uzskatīta par pankreatīta (aizkuņģa dziedzera iekaisuma) riska faktoru, un šie simptomi var liecināt par šo traucējumu;
- dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju anamnēzē iepriekšējās infekcijas iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnsistēmas darbības

uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas var pastāvēt pat bez jebkādiem redzamiem simptomiem.

Papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājums, nespēks, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte, lūdzu, nekavējoties par to informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu;

- **locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, jo dažiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, var sākties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asiņu apgādes zudums kaulos). Daži no šīs slimības riska faktoriem ir kombinētas pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija (imūnās sistēmas aktivitātes samazināšanās), palielināts ķermeņa masas indekss;
- **muskuļu sāpes**, jutīgums vai vājums, īpaši apvienojumā ar šīm zālēm. Retos gadījumos šīs muskuļu slimības ir bijušas nopietnas;
- reiboņa, apskurbuma simptomi, ģībšana vai patoloģiska sirdsdarbības sajūta. Lopinavīrs/ritonavīrs var izraisīt Jūsu sirds ritma un Jūsu sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas. Šīs izmaiņas var būt redzamas EKG (elektrokardiogrammā).

Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot:

- antibiotikas (piemēram, rifabutinā, rifampicīns, klaritromicīns);
- pretvēža zāles (piemēram, abemaciclibis, afatinibis, apalutamīds, ceritinibis, enkorafenibis, ibrutinibis, venetoklakss, lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori, tādi kā dasatinibis un nilotinibis, arī vinkristīns un vinblastīns);
- antikoagulanti (piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, vorapaksars);
- antidepresanti (piemēram, trazodons, bupropions);
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, lamotrigīns un valproāts);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols);
- zāles pret podagru (piemēram, kolhicīns). Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, **“Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan šādos gadījumos”**);
- zāles pret tuberkulozi (bedahilīns, delamanīds);
- pretvīrusu līdzekļi, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs);
- zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piemēram, sildenafilis un tadalafilis);
- fuzidīnskābi lieto, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas (piemēram, osteomielīts);
- sirds zāles, tai skaitā:
 - digoksīns;
 - kalcija kanālu antagonisti (piemēram, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns);
 - zāles sirdsdarbības ritma koriģēšanai (piemēram, bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns);
- HIV CCR5 antagonisti (piemēram, maraviroks);
- HIV-1 integrāzes inhibitori (piemēram, raltegravīrs);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns);
- zāles astmas un citu ar plaušām saistītu traucējumu ārstēšanai, piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (piemēram, salmeterols);
- zāles plaušu arteriālās hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai (piemēram, bosentāns, riociguats, sildenafilis, tadalafilis);

- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms);
- zāles smēķēšanas atmešanas atvieglošanai (piemēram, bupropions);
- pretsāpju līdzekļi (piemēram, fentanils);
- morfinam līdzīgas zāles (piemēram, metadons);
- nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (piemēram, efavirenzs, nevirapīns);
- iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi vai kontracetīva plākstera lietošana, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt punktu tālāk „**Pretapaugļošanās līdzekļi**”);
- proteāžu inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs, indinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, tipranavīrs);
- sedatīvi līdzekļi (piemēram, injekcijas veidā ievadīts midazolāms);
- steroīdi (piemēram, budezonīds, deksametazons, flutikazona propionāts, etinilestradiols, triamcinolons).

Informāciju par zālēm, kuras nedrīkst lietot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, lasiet punktā „**Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm**” iepriekš tekstā.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)

- **Nelietojiet lopinavīru/ritonavīru**, ja pašlaik lietojat avanafilu vai vardenafilu.
- Jūs nedrīkstiet lietot lopinavīru/ritonavīru vienlaicīgi ar sildenafilu, lai ārstētu plaušu arteriālo hipertensiju (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) (skatīt arī punktu **Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan šādos gadījumos** iepriekš tekstā).
- Ja lietojat sildenafilu vai tadalafilu kopā ar lopinavīru/ritonavīru, Jums var rasties tādas blakusparādības kā pazemināts asinsspiediens, ģībonis, redzes pārmaiņas un par 4 stundām ilgāka dzimumlocekļa erekcija. Ja erekcija ilgst vairāk par 4 stundām, Jums **nekavējoties** jāmeklē medicīniska palīdzība, lai izvairītos no paliekoša dzimumlocekļa bojājuma. Ārsts var Jums izskaidrot šos simptomus.

Pretapaugļošanās līdzekļi

- Ja lietojat perorālos pretapaugļošanās līdzekļus vai kontracepcijas plāksteri, lai izsargātos no grūtniecības, Jums jāizmanto papildus vai cita veida pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs), jo lopinavīrs/ritonavīrs var mazināt perorālo un plākstera veida pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.
- Lopinavīrs/ritonavīrs nemazina HIV nodošanas risku citiem cilvēkiem. Dzimumkontakta laikā jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi, lai nepieļautu slimības pārnesanu (piemēram, jāizmanto prezervatīvi).

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.
- Sievietes barošanas ar krūti laikā nedrīkst lietot lopinavīru/ritonavīru, ja vien ārsts nav īpaši norādījis.
- Ar HIV inficētām sievietēm ir ieteicams nebarot bērnu ar krūti, jo pastāv iespēja ar mātes pienu bērnu inficēt ar HIV

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lopinavīra/ritonavīra iespējamā ietekme uz spēju vadīt autotransportu vai apkalpot mehānismus nav īpaši pārbaudīta. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja izjūtat kādas blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu), kas var ietekmēt Jūsu spēju droši veikt šādas darbības. Tā vietā, sazinieties ar ārstu.

Lopinavir/Ritonavir Mylan satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan

Svarīgi ir Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletes norīt veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt. Pacienti, kuriem ir grūtības norīt tabletes, jāpārbauda piemērotākas zāļu formas pieejamība.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Lopinavir/Ritonavir Mylan jālieto un kad?

Lietošana pieaugušajiem

- Parastā deva pieaugušajiem ir pa 400 mg/100 mg divas reizes dienā, t. i., ik pēc 12 stundām, kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem. Pieauguši pacienti, kuri agrāk nav lietojuši citas pretvīrusu zāles, var lietot lopinavīra/ritonavīra tabletes arī reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā. Ārsts pateiks, cik tablešu jālieto. Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš ir saņēmuši citas pretvīrusu zāles, var lietot lopinavīra/ritonavīra tabletes reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā, ja viņu ārsts tā ir nolēmis.
- Lopinavīru/ritonavīru nedrīkst lietot reizi dienā kopā ar efavirenzu, nevirapīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu.
- Lopinavīra/ritonavīra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Lietošana bērniem

- Ārsts noteiks bērnam nepieciešamo devu (tablešu skaitu), ņemot vērā bērna auguma garumu un ķermeņa masu.
- Lopinavīra/ritonavīra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Lopinavīrs/ritonavīrs ir pieejams arī 100 mg/25 mg apvalkoto tablešu veidā.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis Lopinavir/Ritonavir Mylan vairāk, nekā noteikts

- Ja Jūs saprotat, ka esat lietojis lopinavīru/ritonavīru vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Ja Jūs nevarat sazināties ar savu ārstu, dodieties uz slimnīcu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan

Ja Jūs lietojat lopinavīru/ritonavīru divas reizes dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu sešu stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā sešas stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs lietojat lopinavīru/ritonavīru vienreiz dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu divpadsmit stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.

- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā divpadsmit stundas nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Nemainiet dienas devu un nepārtrauciet lopinavīra/ritonavīra lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.
- Lopinavīrs/ritonavīrs jālieto divreiz dienā katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV infekciju, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties.
- Lietojot lopinavīru/ritonavīru saskaņā ar ieteikumiem, Jums būs labākas izredzes aizkavēt rezistences veidošanos pret šīm zālēm.
- Ja kāda blakusparādība traucē lietot lopinavīru/ritonavīru kā norādīts, nekavējoties informējiet ārstu.
- Lai zāles negaidīti nebeigtos, vienmēr pārliecinieties, ka Jums ir pietiekami daudz lopinavīra/ritonavīra. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārliecinieties, vai Jums pietiks lopinavīra/ritonavīra līdz brīdim, kad varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.
- Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums dos citus norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, lopinavīrs/ritonavīrs var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt blakusparādības, ko izraisījis lopinavīrs/ritonavīrs, un blakusparādības, ko var izraisīt citas vienlaikus lietotas zāles un HIV infekcijas komplikācijas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Pacienti, kuri lietoja šīs zāles, ziņoja par tālāk minētām blakusparādībām. Ir svarīgi, lai Jūs informētu ārstu par šiem vai jebkādiem citiem simptomiem. Ja blakusparādības neizzūd vai pastiprinās, meklējiet medicīnisku palīdzību.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 pacientiem

- caureja;
- slikta dūša;
- augšējo elpceļu infekcijas.

Bieži: var skart 1 no katriem 10 pacientiem

- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- vemšana, palielināts vēders, sāpes vēdera augšdaļā un lejasdaļā, meteorisms, gremošanas traucējumi, samazināta apetīte, kuņģa satura atvilkšana barības vadā, kas var izraisīt sāpes;
- **Pastāstiet savam ārstam,** ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā, jo tas var liecināt par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisumu).
- kuņģa, tievo zarnu vai resnās zarnas tūskainība vai iekaisums;
- paaugstināts holesterīna līmenis Jūsu asinīs, paaugstināts triglicerīdu (taukvielu paveids) līmenis Jūsu asinīs, augsts asinsspiediens;
- samazināta organisma spēja pārstrādāt cukuru, tai skaitā cukura diabēts, svara zudums;
- zems sarkano asins ķermeņiņu skaits, zems balto asins ķermeņiņu skaits, kas parasti piedalās cīņā pret infekciju;
- izsitumi, ekzēma, zvīņu uzkrāšanās taukainā ādā;
- reibonis, trauksme, grūtības gulēt;
- noguruma sajūta, enerģijas un spēka iztrūkums, galvassāpes, ieskaitot migrēnu;

- hemoroīdi;
- aknu iekaisums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un mutes iekaisums;
- izmaiņas ķermeņa vai sejas aprisēs, sakarā ar izmaiņām tauku pārsadalē;
- apakšējo elpceļu infekcijas;
- limfmezglu palielināšanās;
- impotence, patoloģiski stipra vai ilgstoša menstruālā asiņošana vai menstruāciju iztrūkums;
- muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas, sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- perifērās nervu sistēmas nervu bojājumi;
- nakts svīšana, nieze, izsitumi, tai skaitā, puni uz ādas, ādas iekaisums, ādas un matu poru iekaisums, šķidrums uzkrāšanās šūnās vai audos.

Retāk: var skart 1 no katriem 100 pacientiem

- patoloģiski sapņi;
- garšas izmaiņas vai zudums;
- matu izkrišana;
- patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par atrioventrikulāru blokādi;
- pangu veidošanās Jūsu artēriju iekšpusē, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu;
- asinsvadu un kapilāru iekaisums;
- žultsceļu iekaisums;
- nekontrolēta ķermeņa kratīšanās;
- aizcietējumi;
- dziļo vēnu iekaisums sakarā ar asins trombu;
- sausa mute;
- nespēja kontrolēt zarnu darbību;
- tievo zarnu sākumdaļas, kas atrodas uzreiz aiz kuņģa, iekaisums, ievainojums vai čūla gremošanas traktā, asiņošana no zarnu trakta vai no taisnās zarnas;
- sarkanie asins ķermenīši urīnā;
- dzeltena āda vai acs baltumi (dzelte);
- tauku nogulsnešanās aknās, palielinātas aknas;
- sēklinieku nefunkcionēšana;
- simptomu uzliesmojums, kas saistīti ar neaktīvu Jūsu ķermeņa infekciju (imunitātes atjaunošanās);
- palielināta apetīte;
- patoloģiski augsts bilirubīna (pigments, kas rodas sabrūkot sarkanajiem asins ķermeņiem) līmenis asinīs;
- samazināta dzimumtieksme;
- nieru iekaisums;
- kaulu atmiršana, ko izraisa slikta asins apgāde šim rajonam;
- jēlums vai čūlas mutē, kuņģa un zarnu iekaisums;
- nieru mazspēja;
- muskuļšķiedru sabrukšana, kā rezultātā notiek muskuļšķiedru satura (mioglobīna) izdalīšanās asinsritē;
- troksnis vienā vai abās ausīs, piemēram, zumēšana, zvanīšana vai svilpšana;
- trīce;
- patoloģiska vienas vārstules slēgšanās (Jūsu sirds trikuspidālā vārstule);
- vertigo (griešanās sajūta);
- redzes traucējumi, patoloģiska redze;
- svara pieaugums.

Reti: var skart 1 no katriem 1000 pacientiem

- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas vai pūšļi (Stīvensa-Džonsona sindroms un *erythema multiforme*).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lopinavir/Ritonavir Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Der. līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles plastmasas iepakojumos izlietot 120 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lopinavir/Ritonavir Mylan satur

- Aktīvās vielas ir lopinavīrs un ritonavīrs.
- Citas sastāvdaļas ir sorbitāna laurāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kopovidons, nātrija stearilfumarāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, hidroksipropilceluloze, talks, polisorbāts 80.

Lopinavir/Ritonavir Mylan ārējais izskats un iepakojums

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpām malām, kā arī ar iespaidumu “MLR3” vienā pusē un bez iespaiduma otrā pusē.

Tās ir pieejamas kastītēs ar vairākiem blisteriepakojumiem, kur ir 120, 120 x 1 apvalkota tablete (4 kastītes ar 30 vai 30 x 1 apvalkotu tableti) vai 360 apvalkotas tabletes (12 kastītes ar 30 apvalkotām tabletēm), plastmasas pudelēs (ietverts desikants, kas **nav** paredzēts ēšanai) ar 120 apvalkotām tabletēm un vairāku pudeļu iepakojumā ar 360 apvalkotām tabletēm (3 pudeles ar 120 apvalkotām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

Ražotājs

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

McDermott Laboratories Limited, ”tirgū darbojas ar nosaukumu “Gerard Laboratories 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13

Īrija

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgiē/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel.: + 371 676 055 80

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes *lopinavirum/ritonavirum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums vai Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums vai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lopinavir/Ritonavir Mylan un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošanas
3. Kā lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lopinavir/Ritonavir Mylan un kādam nolūkam to lieto

Ārsts Jums parakstījis lopinavīru/ritonavīru, lai palīdzētu kontrolēt cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju. Lopinavīrs/ritonavīrs to veic, palēninot infekcijas izplatīšanos Jūsu organismā.

- Lopinavir/Ritonavir Mylan neizārstē HIV infekciju vai AIDS
- Lopinavīru/ritonavīru lieto bērniem, kuri ir 2 gadus veci vai vecāki, pusaudžiem un pieaugušajiem, kuri ir inficēti ar HIV – vīrusu, kas izraisa AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan satur aktīvās vielas – lopinavīru un ritonavīru. Lopinavīrs/ritonavīrs ir pretretrovīrusu zāles. Tās pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteāzes inhibitoriem.
- Lopinavīru/ritonavīru paraksta lietošanai kombinācijā ar citiem pretvīrusu līdzekļiem. Ārsts pārrunās ar Jums un noteiks, kādas zāles Jums ir piemērotākas.

2. Kas Jums vai Jūsu bērnam jāzina pirms Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošanas

Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan šādos gadījumos ja:

- Jums ir alerģija pret lopinavīru, ritonavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Jums ir smagi aknu darbības traucējumi.

Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm:

- astemizolu vai terfenadīnu (parasti lieto, lai ārstētu alerģijas simptomus - šīs zāles var iegādāties arī bez receptes);
- perorāli (iekšķīgi) lietotu midazolāmu, triazolāmu (lieto trauksmes un/vai miega traucējumu mazināšanai);
- pimozīdu (lieto šizofrēnijas ārstēšanai);
- kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāru traucējumu un depresijas ārstēšanai);
- lurazidonu (lieto depresijas ārstēšanai);
- ranolazīnu (lieto hronisku sāpju ārstēšanai krūtīs (stenokardija));
- cisaprīdu (lieto, lai mazinātu noteiktus kuņģa darbības traucējumus);
- ergotamīnu, dihidroergotamīnu, ergonovīnu, metilergonovīnu (lieto galvassāpju ārstēšanai);
- amiodaronu vai dronedaronu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai);
- lovastatīnu, simvastatīnu (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);
- lomitapīdu (lieto holesterīna līmeņa asinīs pazemināšanai);

- alfuzosīnu (lieto vīriešiem, lai ārstētu palielinātas prostatas simptomus (labdabīgu prostatas hiperplāziju (LPH));
- fuzidīnskābi (lieto, lai ārstētu ādas infekcijas, ko izraisa *Staphylococcus* baktērijas, piemēram, impetigo un inficētu dermatītu). Fuzidīnskābes lietošanu, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas, jāveic ārsta uzraudzībā (skatīt punktā Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan);
- kolhicīnu (tiek lietots pret podagru), ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi (skatīt apakšpunktu “**Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- elbasvīru/grazoprevīru (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa [CHV] infekcijas ārstēšanai);
- ombitasvīru/paritaprevīru/ritonavīru ar dasabuvīru vai bez tā (lieto hroniskas C hepatīta vīrusa [CHV] infekcijas ārstēšanai);
- neratinibs (lieto krūts vēža ārstēšanai);
- avanafilu vai vardenafilu (lieto erektilās disfunkcijas ārstēšanai);
- sildenafilu lieto plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai (augsts asinsspiediens plaušu artērijā). Sildenafilu lietošana pacientiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai var būt ārsta uzraudzībā (skatīt “**Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- zāles, kuru sastāvā ir divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Informāciju par dažām citām zālēm, kuru lietošanas gadījumā jāievēro īpaša piesardzība, **lasiet zāļu sarakstā tālāk tekstā aiz „Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan”**.

Ja pašlaik lietojat kādas no šīm zālēm, jautājiet ārstam par nepieciešamību veikt izmaiņas vai nu kāda Jūsu stāvokļa ārstēšanā, vai pretvīrusu terapijā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lopinavir/Ritonavir Mylan lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Svarīga informācija

- Cilvēkiem lietojot lopinavīru/ritonavīru, vēl aizvien var attīstīties infekcijas vai citas slimības, kas saistītas ar HIV infekciju un AIDS. Tādēļ ir svarīgi atrasties ārsta uzraudzībā, kamēr lietojat lopinavīru/ritonavīru.
- Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, **tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā**. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Informējiet savu ārstu, ja Jums vai Jūsu bērnam ir vai agrāk bijusi

- A un B tipa **hemofilija**. Lopinavīrs/ritonavīrs var palielināt asiņošanas risku;
- **cukura diabēts**, jo pacientiem, kuri lietojuši lopinavīru/ritonavīru, ziņots par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- **aknu slimības**, jo pacientiem ar pārciestām aknu slimībām, piemēram, hronisku B vai C hepatītu, ir palielināts smagu un pat letālu aknu blakusparādību risks.

Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir:

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, apgrūtināta elpošana un izteikts muskuļu vājums kājās un rokās, jo šie simptomi var liecināt par paaugstinātu pienskābes līmeni;
- slāpes, bieža urinēšana, redzes miglošanās vai ķermeņa masas samazināšanās, jo tas var liecināt par paaugstinātu glikozes līmeni asinīs;
- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, jo stipra triglicerīdu (taukvielu asinīs) līmeņa paaugstināšanās tiek uzskatīta par pankreatīta (aizkuņģa dziedzera iekaisuma) riska faktoru, un šie simptomi var liecināt par šo traucējumu;
- dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju un oportūnistisku infekciju anamnēzē iepriekšējās infekcijas iekaisuma pazīmes un simptomi var parādīties neilgi pēc pret-HIV terapijas uzsākšanas. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnsistēmas darbības

uzlabošanās, kas ļauj organismam cīnīties ar infekcijām, kas var pastāvēt pat bez jebkādiem redzamiem simptomiem.

Papildus oportūnistiskām infekcijām, autoimūni traucējumi (stāvoklis, kas rodas, kad imūnsistēma uzbrūk veselīem ķermeņa audiem) var parādīties arī pēc zāļu, kas paredzētas HIV infekcijas ārstēšanai, lietošanas uzsākšanas. Autoimūni traucējumi var rasties vairākus mēnešus pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja Jūs ievērojat jebkādas infekcijas simptomus vai citus simptomus, piemēram, muskuļu vājums, nespēks, kas sākoties rokās un kājās, pārvietojas uz augšu pa visu ķermeni, sirdsklauves, trīce vai hiperaktivitāte, lūdzu, nekavējoties par to informējiet savu ārstu, lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu;

- **locītavu stīvums, smeldze un sāpes** (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības, jo dažiem pacientiem, kuri lieto šīs zāles, var sākties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asiņu apgādes zudums kaulos). Daži no šīs slimības riska faktoriem ir kombinētas pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija (imūnās sistēmas aktivitātes samazināšanās), palielināts ķermeņa masas indekss;
 - **muskuļu sāpes**, jutīgums vai vājums, īpaši apvienojumā ar šīm zālēm. Retos gadījumos šie muskuļu traucējumi var būt nopietni.
 - reiboņa, apskurbuma simptomi, ģībšana vai patoloģiska sirdsdarbības sajūta.
- Lopinavīrs/ritonavīrs var izraisīt Jūsu sirds ritma un Jūsu sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas. Šīs izmaiņas var būt redzamas EKG (elektrokardiogrammā).

Citas zāles un Lopinavir/Ritonavir Mylan

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat pēdējā laikā, nesen lietojis vai varētu lietot:

- antibiotikas (piemēram, rifabutiņš, rifampicīns, klaritromicīns);
- pretvēža zāles (piemēram, abemaciclibs, afatinibs, apalutamīds, ceritinibs, enkorafenibs, ibrutinibs, venetoklakss, lielākā daļa tirozīna kināzes inhibitori tādi kā dasatinibs un nilotinibs, arī vinkristīns un vinblasīns);
- antikoagulanti (piemēram, varfarīns, rivaroksabāns, vorapaksars);
- antidepresanti (piemēram, trazodons, bupropions);
- pretepilepsijas līdzekļi (piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, lamotrigīns un valproāts);
- pretvēža līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itrakonazols, vorikonazols);
- zāles pret podagru (piemēram, kolhicīns). Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan vienlaikus ar kolhicīnu (skatīt arī iepriekš, **“Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan šādos gadījumos”**);
- zāles pret tuberkulozi (bedahilīns, delamanīds);
- pretvīrusu līdzekļi, ko lieto hroniska C hepatīta vīrusa (HCV) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem (piemēram, glekaprevīrs/pibrentasvīrs un sofosbuvīrs/velpatasvīrs/voksilaprevīrs);
- zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (piemēram, sildenafilis un tadalafils);
- fuzidīnskābi lieto, lai ārstētu ilgstošas kaulu un locītavu infekcijas (piemēram, osteomielīts);
- sirds zāles, to skaitā:
 - digoksīns;
 - kalcija kanālu antagonisti (piemēram, felodipīns, nifedipīns, nikardipīns);
 - zāles sirdsdarbības ritma koriģēšanai (piemēram, bepridils, sistēmiski ievadīts lidokaīns, hinidīns);
- HIV CCR5 antagonisti (piemēram, maraviroks);
- HIV-1 integrāzes inhibitori (piemēram, raltegravīrs);
- levotiroksīns (lieto, lai ārstētu vairogdziedzera darbības traucējumus);
- zāles holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs (piemēram, atorvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns vai simvastatīns);
- zāles astmas un citu ar plaušām saistītu traucējumu ārstēšanai, piemēram, hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS) (piemēram, salmeterols);
- zāles plaušu arteriālās hipertensijas (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) ārstēšanai (piemēram, bosentāns, riociguats, sildenafilis, tadalafils);

- imūnsistēmu ietekmējošas zāles (piemēram, ciklosporīns, sirolīms (rapamicīns), takrolīms);
- zāles smēķēšanas atmešanas atvieglošanai (piemēram, bupropions);
- pretsāpju līdzekļi (piemēram, fentanils);
- morfinam līdzīgas zāles (piemēram, metadons);
- nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) (piemēram, efavirenzs, nevirapīns);
- iekšķīgi lietojami pretapaugļošanās līdzekļi vai kontracetīva plākstera lietošana, lai izsargātos no grūtniecības (skatīt punktu tālāk „**Pretapaugļošanās līdzekļi**”);
- proteāžu inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs, indinavīrs, ritonavīrs, sakvinavīrs, tipranavīrs);
- sedatīvi līdzekļi (piemēram, injekcijas veidā ievadīts midazolāms);
- steroīdi (piemēram, budezonīds, deksametazons, flutikazona propionāts, etinilestradiols, triamcinolons).

Informāciju par zālēm, kuras nedrīkst lietot kopā ar lopinavīru/ritonavīru, lasiet punktā „**Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan kopā ar kādām no tālāk minētajām zālēm**” iepriekš tekstā.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūs vai Jūsu bērns lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai (avanafilis, vardenafilis, sildenafilis, tadalafilis)

- **Nelietojiet lopinavīru/ritonavīru**, ja pašlaik lietojat avanafilu vai vardenafilu.
- Jūs nedrīkstiet lietot lopinavīru/ritonavīru vienlaicīgi ar sildenafilu, lai ārstētu plaušu arteriālo hipertensiju (augsts asinsspiediens plaušu artērijā) (skatīt arī punktā **Nelietojiet Lopinavir/Ritonavir Mylan šādos gadījumos**).
- Ja lietojat sildenafilu vai tadalafilu kopā ar lopinavīru/ritonavīru, Jums var rasties tādas blakusparādības kā pazemināts asinsspiediens, ģībonis, redzes pārmaiņas un par 4 stundām ilgāka dzimumlocekļa erekcija. Ja erekcija ilgst vairāk par 4 stundām, Jums **nekavējoties** jāmeklē medicīniska palīdzība, lai izvairītos no paliekoša dzimumlocekļa bojājuma. Ārsts var Jums izskaidrot šos simptomus.

Pretapaugļošanās līdzekļi

- Ja lietojat perorālos pretapaugļošanās līdzekļus vai kontracepcijas plāksteri, lai izsargātos no grūtniecības, Jums jāizmanto papildus vai cita veida pretapaugļošanās metode (piemēram, prezervatīvs), jo lopinavīrs/ritonavīrs var mazināt perorālo un plākstera veida pretapaugļošanās līdzekļu efektivitāti.
- Lopinavīrs/ritonavīrs nemazina HIV nodošanas risku citiem cilvēkiem. Dzimumkontakta laikā jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi, lai nepieļautu slimības pārnesanu (piemēram, jāizmanto prezervatīvi).

Grūtniecība un barošana ar krūti

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, **nekavējoties** konsultējieties ar ārstu.
- Sievietes barošanas ar krūti laikā nedrīkst lietot lopinavīru/ritonavīru, ja vien ārsts nav īpaši norādījis.
- Ar HIV inficētām sievietēm ir ieteicams nebarot bērnu ar krūti, jo pastāv iespēja ar mātes pienu bērnu inficēt ar HIV.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Lopinavīra/ritonavīra iespējamā ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus nav īpaši pārbaudīta. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja izjūtat kādas blakusparādības (piemēram, sliktu dūšu), kas var ietekmēt Jūsu spēju droši veikt šādas darbības. Tā vietā, sazinieties ar ārstu.

Lopinavir/Ritonavir Mylan satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan

Svarīgi ir Lopinavir/Ritonavir Mylan tabletes norīt veselas – tās nedrīkst košļāt, sadalīt vai sasmalcināt. Pacienti, kuriem ir grūtības norīt tabletes, jāpārbauda piemērotākas zāļu formas pieejamība.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Lopinavir/Ritonavir Mylan jālieto un kad?

Lietošana pieaugušajiem

- Parastā deva pieaugušajiem ir pa 400 mg/100 mg divas reizes dienā, t. i., ik pēc 12 stundām, kombinācijā ar citiem pret-HIV līdzekļiem. Pieauguši pacienti, kuri agrāk nav lietojuši citas pretvīrusu zāles, var lietot lopinavīra/ritonavīra tabletes arī reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā. Ārsts pateiks, cik tablešu jālieto. Pieaugušie pacienti, kuri iepriekš ir saņēmuši citas pretvīrusu zāles, var lietot lopinavīra/ritonavīra tabletes reizi dienā 800 mg/200 mg devas veidā, ja viņu ārsts tā ir nolēmis.
- Lopinavīru/ritonavīru nedrīkst lietot reizi dienā kopā ar efavirenzu, nevirapīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu.
- Lopinavīra/ritonavīra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Lietošana bērniem vecākiem par 2 gadiem

- Ārsts noteiks bērnam nepieciešamo devu (tablešu skaitu), ņemot vērā bērna auguma garumu un ķermeņa masu.
- Lopinavīra/ritonavīra tabletes var lietot gan kopā ar uzturu, gan atsevišķi.

Lopinavīrs/ritonavīrs ir pieejams arī 200 mg/50 mg apvalkoto tablešu veidā. Citi šo zāļu iepakojumu veidi var būt vairāk piemēroti bērniem; konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir lietojis Lopinavir/Ritonavir Mylan vairāk nekā noteikts

- Ja aptverat, ka esat lietojis lopinavīru/ritonavīru vairāk nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Ja nevarat sazināties ar savu ārstu, dodieties uz slimnīcu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns ir aizmirsis lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan

Ja Jūs lietojat lopinavīru/ritonavīru divas reizes dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu sešu stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā sešas stundas, nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs lietojat lopinavīru/ritonavīru vienreiz dienā

- Ja Jūs konstatējat, ka esat izlaidis devu divpadsmit stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika, pēc iespējas ātrāk ieņemiet izlaisto, un tad turpiniet regulāri lietot parasto devu, kā norādījis Jūsu ārsts.
- Ja Jūs konstatējat, ka pēc ierastās devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā divpadsmit stundas nelietojiet aizmirsto devu, bet nākamo devu lietojiet ierastajā lietošanas laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs vai Jūsu bērns pārtrauc lietot Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Nemainiet dienas devu un nepārtrauciet lopinavīra/ritonavīra lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.
- Lopinavīrs/ritonavīrs jālieto divreiz dienā katru dienu, lai palīdzētu kontrolēt HIV infekciju, neatkarīgi no tā, cik labi Jūs jūtaties.
- Lietojot lopinavīru/ritonavīru saskaņā ar ieteikumiem, Jums būs labākas izredzes aizkavēt rezistences veidošanos pret šīm zālēm.
- Ja kāda blakusparādība traucē lietot lopinavīru/ritonavīru kā norādīts, nekavējoties informējiet ārstu.
- Rūpējieties, lai vienmēr būtu pieejams pietiekams lopinavīra/ritonavīra daudzums un Jums nevajadzētu izlaist devu. Pirms ceļojuma vai pirms uzturēšanās slimnīcā pārliedzinieties, ka Jums pietiks lopinavīra/ritonavīra, līdz varēsiet saņemt jaunu iepakojumu.
- Turpiniet lietot šīs zāles, līdz ārsts Jums dos citus norādījumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt blakusparādības, ko izraisījis lopinavīrs/ritonavīrs, un blakusparādības, ko var izraisīt citas vienlaikus lietotas zāles un HIV infekcijas komplikācijas.

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Pacienti, kuri lietoja šīs zāles, ziņoja par tālāk minētām blakusparādībām. Ir svarīgi, lai Jūs informētu ārstu par šiem vai jebkādiem citiem simptomiem. Ja blakusparādības neizzūd vai pastiprinās, meklējiet medicīnisku palīdzību.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no katriem 10 pacientiem

- caureja;
- slikta dūša;
- augšējo elpceļu infekcijas.

Bieži: var skart 1 no katriem 10 pacientiem

- aizkuņģa dziedzera iekaisums;
- vemšana, palielināts vēders, sāpes vēdera augšdaļā un lejasdaļā, meteorisms, gremošanas traucējumi, samazināta apetīte, kuņģa satura atvilkšana barības vadā, kas var izraisīt sāpes;
- kuņģa, tievo zarnu vai resnās zarnas tūskainība vai iekaisums;
- **Pastāstiet savam ārstam,** ja Jums ir slikta dūša, vemšana vai sāpes vēderā, jo tas var liecināt par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisumu).
- paaugstināts holesterīna līmenis Jūsu asinīs, paaugstināts triglicerīdu (taukvielu paveids) līmenis Jūsu asinīs, augsts asinsspiediens;
- samazināta organisma spēja pārstrādāt cukuru, tai skaitā cukura diabēts, svara zudums;
- zems sarkano asins ķermeņiņu skaits, zems balto asins ķermeņiņu skaits, kas parasti piedalās cīņā pret infekciju;

- izsitumi, ekzēma, zvīņu uzkrāšanās taukainā ādā;
- reibonis, trauksme, grūtības gulēt;
- noguruma sajūta, enerģijas un spēka iztrūkums, galvassāpes, ieskaitot migrēnu;
- hemoroīdi;
- aknu iekaisums, tai skaitā aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- alerģiskas reakcijas, tai skaitā nātrene un mutes iekaisums;
- apakšējo elpceļu infekcijas;
- limfmezglu palielināšanās;
- impotence, patoloģiski stipra vai ilgstoša menstruālā asiņošana vai menstruāciju iztrūkums;
- muskuļu traucējumi, piemēram, vājums un spazmas, sāpes locītavās, muskuļos un mugurā;
- perifērās nervu sistēmas nervu bojājumi;
- nakts svīšana, nieze, izsitumi, tai skaitā, pūni uz ādas, ādas iekaisums, ādas un matu poru iekaisums, šķidrums uzkrāšanās šūnās vai audos.

Retāk: var skart 1 no katriem 100 pacientiem

- patoloģiski sapņi;
- garšas izmaiņas vai zudums;
- matu izkrišana;
- patoloģiskas izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par atrioventrikulāru blokādi;
- pangu veidošanās Jūsu artēriju iekšpusē, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu;
- asinsvadu un kapilāru iekaisums;
- žultsceļu iekaisums;
- nekontrolēta ķermeņa kratīšanās;
- aizcietējumi;
- dziļo vēnu iekaisums sakarā ar asins trombu;
- sausa mute;
- nespēja kontrolēt zarnu darbību;
- tievo zarnu sākumdaļas, kas atrodas uzreiz aiz kuņģa, iekaisums, ievainojums vai čūla gremošanas traktā, asiņošana no zarnu trakta vai no taisnās zarnas;
- sarkanie asins ķermenīši urīnā;
- dzeltena āda vai acs baltumi (dzelte);
- tauku nogulsnešanās aknās, palielinātas aknas;
- sēklinieku nefunkcionēšana;
- simptomu uzliesmojums, kas saistīti ar neaktīvu Jūsu ķermeņa infekciju (imunitātes atjaunošanās);
- palielināta apetīte;
- patoloģiski augsts bilirubīna (pigments, kas rodas sabrūkot sarkanajiem asins ķermeņiem) līmenis asinīs;
- samazināta dzimumtieksme;
- nieru iekaisums;
- kaulu atmiršana, ko izraisa slikta asins apgāde šim rajonam;
- jēlums vai čūlas mutē, kuņģa un zarnu iekaisums;
- nieru mazspēja;
- muskuļšķiedru sabrukšana, kā rezultātā notiek muskuļšķiedru satura (mioglobīna) izdalīšanās asinsritē;
- troksnis vienā vai abās ausīs, piemēram, zumēšana, zvanīšana vai svilpšana;
- trīce;
- patoloģiska vienas vārstules slēgšanās (Jūsu sirds trikuspidālā vārstule);
- vertigo (griešanās sajūta);
- redzes traucējumi, patoloģiska redze;
- svara pieaugums.

Reti: var skart 1 no katriem 1000 pacientiem

- smagi vai dzīvībai bīstami izsitumi uz ādas vai pūšļi (Stīvensa-Džonsona sindroms un *erythema multiforme*).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lopinavir/Ritonavir Mylan

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Der. līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles plastmasas iepakojumos izlietot 120 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lopinavir/Ritonavir Mylan satur

- Aktīvās vielas ir lopinavīrs un ritonavīrs.
- Citas sastāvdaļas ir sorbitāna laurāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, kopovidons, nātrija stearilfumarāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols, hidroksipropilceluloze, talks, polisorbāts 80.

Lopinavir/Ritonavir Mylan ārējais izskats un iepakojums

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir baltas, ovālas, abpusēji izliektas apvalkotas tabletes ar slīpām malām, kā arī ar iespaidumu “MLR4” vienā pusē un bez iespaiduma otrā pusē.

Tās ir pieejamas kastītēs ar vairākiem blisteriepakojumiem, kur ir 60 vai 60 x 1 apvalkota tablete (2 kastītes ar 30 vai 30 x 1 apvalkotu tableti), un plastmasas pudelēs (ietverts desikants, kas **nav** paredzēts ēšanai) ar 60 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Francija

Ražotājs

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

McDermott Laboratories Limited, tirgū darbojas ar nosaukumu “Gerard Laboratories”

35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13

Īrija

Mylan B.V.

Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten

Nīderlande

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl

Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft

Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS

Tel: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan dura GmbH

Tel: + 49-(0) 6172 888 01

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filial

Tel: +372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS

Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ

Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.

Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan S.A.S

Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel.: + 371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>