

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety  
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetických vlastností.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetických vlastností.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety

Približne 15,0 mm x 8,0 mm, biela, filmom obalená, oválna, bikonvexná tableta so skosenými hranami s vyrazeným "MLR4" na jednej strane tablety a hladká na druhej strane.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

Približne 18,8 mm x 10,0 mm, biela, filmom obalená, oválna, bikonvexná tableta so skosenými hranami s vyrazeným "MLR3" na jednej strane tablety a hladká na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Lopinavir/ritonavir je indikovaný v kombinácii s inými antiretrovírusovými liekmi na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí starších ako dva roky, infikovaných vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV-1).

U pacientov infikovaných HIV-1, ktorí už užívali inhibítory proteáz, má byť výber lopinaviru/ritonaviru založený na skúsenostiach s individuálnou vírusovou rezistenciou a predchádzajúcou liečbou pacientov (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu lopinavirom/ritonavírom má viesť lekár so skúsenosťami s liečbou HIV infekcie.

Tablety lopinaviru/ritonaviru sa musia prehltnúť vcelku a nesmú sa žuť, zlomiť alebo rozdrviť.

## Dávkovanie

### *Dospelí a dospelievajúci*

Štandardné odporúčané dávkovanie tabliet lopinaviru/ritonaviru je 400/100 mg (dve 200/50 mg tablety) dvakrát denne, užíte spolu s jedlom alebo bez jedla. Dospelým pacientom je možné podávať tablety lopinaviru/ritonaviru ako 800/200 mg (štyri 200/50 mg tablety) raz za deň s jedlom alebo bez jedla v prípadoch, keď je dávkovanie raz denne považované za nevyhnutné pre manažment pacienta. Používanie dávkovania jedenkrát denne sa má obmedziť na tých dospelých pacientov, ktorí majú len veľmi málo mutácií v súvislosti s proteázovým inhibítorom (PI) (t.j. menej ako tri PI mutácie v súlade s výsledkami klinických skúšaní, pozri časť 5.1 pre úplný popis populácie) a je potrebné vziať do úvahy riziko nižšej schopnosti udržať virologickú supresiu (pozri časť 5.1) a vyššie riziko výskytu hnačky (pozri časť 4.8) v porovnaní s odporúčaným štandardným dávkovaním dvakrát denne.

### *Pediatrická populácia (vo veku 2 roky a viac)*

Dávka tabliet lopinaviru/ritonaviru pre dospelých pacientov (400/100 mg dvakrát denne) sa môže použiť u detí s hmotnosťou 40 kg a viac alebo s plochou povrchu tela\* väčšou ako 1,4 m<sup>2</sup>. Pre deti s hmotnosťou menej ako 40 kg alebo s plochou povrchu tela medzi 0,5 a 1,4 m<sup>2</sup> a schopné prehltnúť tablety, pozri odporúčanie na dávkovanie tabliet nižšie. Na základe aktuálnych údajov, ktoré sú k dispozícii sa lopinavir/ritonavir nemá podávať pediatrickým pacientom raz denne (pozri časť 5.1).

Predtým ako sa dojcátam a mladším deťom predpíše lopinavir/ritonavir 100/25 mg tablety, má sa zhodnotiť, či sú schopné prehltnúť celé tablety. V prípade dojčiat a malých detí, ktoré nedokážu prehltnúť tablety, je potrebné overiť, či nie sú dostupné vhodnejšie prípravky obsahujúce lopinavir/ritonavir.

Nasledujúca tabuľka obsahuje odporúčania na dávkovanie lopinaviru/ritonaviru 100/25 mg tabliet na základe telesnej hmotnosti a plochy povrchu tela.

<b>Odporúčania na pediatrické dávkovanie bez súbežného efavirenzu alebo nevirapínu*</b>		
Telesná hmotnosť (kg)	Plocha povrchu tela (m <sup>2</sup> )	Odporúčaný počet 100/25 mg tabliet dvakrát denne
15 až 25	≥ 0,5 až < 0,9	2 tablety (200/50 mg)
> 25 až 35	≥ 0,9 až < 1,4	3 tablety (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablety (400/100 mg)

\*odporúčania pre dávkovanie na základe telesnej hmotnosti sú založené na obmedzených údajoch

Ak je to pre pacientov vhodnejšie, odporúčaná dávka sa môže dosiahnuť tiež podaním lopinaviru/ritonaviru 200/50 tabliet samostatne alebo v kombinácii s lopinavirom/ritonavírom 100/25 mg tabletami.

\*Plocha povrchu tela sa vypočíta pomocou nasledujúceho vzorca:

$$\text{Plocha povrchu tela (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Výška (cm)} \times \text{Hmotnosť (kg)}) / 3600}$$

*Deti mladšie ako 2 roky:* bezpečnosť a účinnosť lopinaviru/ritonaviru u detí mladších ako 2 roky neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v časti 5.2, nedá sa však odporučiť dávkovanie.

### *Sprievodná liečba: efavirenz alebo nevirapín*

Nasledujúca tabuľka obsahuje odporúčania na dávkovanie lopinaviru/ritonaviru tabliet na základe plochy povrchu tela, keď sa u detí používajú v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

<b>Odporúčania pre pediatrické dávkovanie súbežne s efavirenzom alebo nevirapínom</b>	
Plocha povrchu tela (m <sup>2</sup> )	Odporúčané dávkovanie lopinaviru/ritonaviru (mg) dvakrát denne. Adekvátne dávkovanie sa môže dosiahnuť dvomi dostupnými silami lopinaviru/ritonaviru 100/25 mg a 200/50 mg.*
≥ 0,5 až < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 až < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 až < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\*tablety sa nesmú žuť, zlomiť alebo rozdrviť.

#### *Porucha funkcie pečene*

U HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bol pozorovaný nárast o približne 30% v expozícii lopinavirom, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Týmto pacientom sa nesmie lopinavir/ritonavir podávať (pozri časť 4.3).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nakoľko je renálny klírens lopinaviru a ritonaviru zanedbateľný, neočakáva sa zvýšenie plazmatických koncentrácií u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže sa lopinavir a ritonavir vo vysokej miere viažu na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že ich bude možné v signifikantnom množstve odstrániť pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy.

#### *Gravidita a popôrodné obdobie*

- V gravidite a popôrodnom období nie je potrebná úprava dávky lopinaviru/ritonaviru.
- Dávkovanie lopinaviru/ritonaviru raz denne sa neodporúča pre gravidné ženy z dôvodu nedostatku farmakokinetických a klinických údajov.

#### Spôsob podávania

Tablety lopinaviru/ritonaviru sa podávajú perorálne a musia sa prehltnúť celé, nesmú sa žuvať, lámať ani drviť. Tablety lopinaviru/ritonaviru sa môžu užívať s jedlom alebo bez neho.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Ťažká insuficiencia pečene.

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablety obsahujú lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450. Lopinavir/ritonavir sa nemá podávať spoločne s liečivami, ktorých metabolizmus je vysoko závislý od CYP3A, a ktorých zvýšené plazmatické hladiny sú spojené so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi účinkami. Medzi tieto liečivá patria:

Skupina liečiv	Liečivá v rámci skupiny	Odôvodnenie
<b>Zvýšené koncentrácie súbežne podávaného liečiva</b>		
Antagonisty alfa <sub>1</sub> -adrenergických receptorov	alfuzosín	Zvýšené koncentrácie alfuzosínu v plazme, ktoré môžu viesť k ťažkej hypotenzii. Súbežné podávanie s alfuzosínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Antianginózne lieky	ranolazín	Zvýšené koncentrácie ranolazínu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).

<b>Skupina liečiv</b>	<b>Liečivá v rámci skupiny</b>	<b>Odôvodnenie</b>
Antiarytmiká	amiodarón, dronedarón	Zvýšené koncentrácie amiodarónu a dronedarónu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko arytmií alebo iných závažných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5).
Antibiotikum	kyselina fusidová	Zvýšené koncentrácie kyseliny fusidovej v plazme. Súbežné podávanie s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických infekciách (pozri časť 4.5).
Protinádorové lieky	neratinib	Zvýšené koncentrácie neratinibu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	venetoklax	Zvýšené koncentrácie venetoklaxu v plazme. Zvýšené riziko syndrómu z rozpadu nádoru na začiatku dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.5).
Lieky proti dne	kolchicín	Zvýšené koncentrácie kolchicínu v plazme. Možné riziko vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.4 a 4.5).
Antihistaminiká	astemizol, terfenadín	Zvýšené koncentrácie astemizolu a terfenadínu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.5).
Antipsychotiká/neuroleptiká	lurasidón	Zvýšené koncentrácie lurasidónu v plazme, ktoré môžu zvýšiť potenciál vzniku závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií (pozri časť 4.5).
	pimozid	Zvýšené koncentrácie pimozidu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných hematologických abnormalít alebo iných závažných nežiaducich reakcií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.5).
	kvetiapín	Zvýšené koncentrácie kvetiapínu v plazme, čo môže viesť ku kóme. Súbežné podávanie s kvetiapínom je kontraindikované (pozri časť 4.5).
Námel'ové alkaloidy	dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín	Zvýšené koncentrácie námel'ových alkaloidov vedúce k akútnej toxicite spôsobenej námel'ovými alkaloidmi vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.5).

Skupina liečiv	Liečivá v rámci skupiny	Odôvodnenie
Prokinetikum	cisaprid	Zvýšené koncentrácie cisapridu v plazme. Tým sa zvyšuje riziko závažných arytmií spôsobené týmto liečivom (pozri časť 4.5).
Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)	elbasvir/grazoprevir	Zvýšené riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
	ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvirom alebo bez neho	Zvýšené plazmatické koncentrácie paritapreviru; čím sa zvyšuje riziko zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) (pozri časť 4.5).
<b>Látky upravujúce lipidy</b>		
Inhibítory HMG Co-A reductázy	lovastatín, simvastatín	Zvýšené koncentrácie lovastatínu a simvastatínu v plazme; tým sa zvyšuje riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.5).
Inhibitor mikrozomálneho triglyceridového transportného proteínu (MTTP)	lomitapid	Zvýšené koncentrácie lomitapidu v plazme (pozri časť 4.5).
Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)	avanafil	Zvýšené koncentrácie avanafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
	sildenafil	Kontraindikované iba pri použití v liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie (PAH). Zvýšené koncentrácie sildenafilu v plazme. Tým sa zvyšuje možnosť nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (zahŕňajúcich hypotenziu a synkopu). Pozri časti 4.4 a časť 4.5 týkajúcu sa súbežného podávania sildenafilu pacientom s erektilnou dysfunkciou.
	vardenafil	Zvýšené koncentrácie vardenafilu v plazme (pozri časti 4.4 a 4.5).
Sedatíva/hypnotiká	perorálne podávaný midazolam, triazolam	Zvýšené koncentrácie perorálne podávaného midazolamu a triazolamu. Tým sa zvyšuje riziko nadmernej sedácie a útlu dýchania spôsobené týmito liečivami. Upozornenia týkajúce sa parenterálne podávaného midazolamu, pozri časť 4.5.
<b>Znížená koncentrácia lopinaviru/ritonaviru v plazme</b>		
Rastlinné produkty	ľubovník bodkovaný	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný ( <i>Hypericum perforatum</i> ) spôsobujú riziko znížených koncentrácií lopinaviru a ritonaviru v plazme a zníženie klinických účinkov (pozri časť 4.5).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### *Pacienti s pridruženými ochoreniami*

#### Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lopinaviru/ritonaviru neboli stanovené u pacientov so signifikantnou poruchou funkcie pečene. Lopinavir/ritonavir je kontraindikovaný u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3). Pacienti s chronickou hepatítidou B alebo C a pacienti liečení kombinovanou antiretrovírusovou terapiou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne fatálnych hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivirálnej terapie hepatitídy B alebo C si pozrite príslušné informácie o týchto liekoch.

Pacienti s poruchou funkcie pečene vrátane chronickej hepatitídy majú zvýšený výskyt abnormalít funkcie pečene v priebehu kombinovanej antiretrovírusovej terapie a majú byť sledovaní v súlade so štandardnou praxou. Ak u týchto pacientov dôjde k zhoršeniu pečenevého ochorenia, má sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U pacientov s monoinfekciou HIV-1 a jedincov užívajúcich liek ako postexpozičnú profylaktickú liečbu boli hlásené zvýšené hodnoty transamináz so zvýšením hodnôt bilirubínu alebo bez nich, a to už po 7 dňoch liečby lopinavirom/ritonavikom súčasne s ďalšími antiretrovírusovými liečivami. V niektorých prípadoch bola hepatálna dysfunkcia závažná.

Pred začiatkom liečby lopinavirom/ritonavikom je potrebné vykonať príslušné laboratórne vyšetrenia a počas liečby treba pacienta starostlivo sledovať.

#### Porucha funkcie obličiek

Keďže renálny klírens lopinaviru a ritonaviru je nepatrný, nepredpokladajú sa zvýšené plazmatické hladiny u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže lopinavir a ritonavir sú pevne viazané na proteíny, je nepravdepodobné, že by mohli byť významne eliminované hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

#### Hemofília

U pacientov s hemofiiliou typu A a B, liečených inhibítormi proteáz, bolo hlásené zvýšené krvácanie vrátane spontánnych kožných hematómov a hemartrózy. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov liečba inhibítormi proteáz pokračovala alebo bola po prerušení opäť začatá. Predpokladá sa kauzálny vzťah, aj keď mechanizmus účinku nebol zatiaľ objasnený. Pacienti s hemofiiliou sa majú upozorniť na možnosť zvýšeného krvácania.

#### Pankreatitída

U pacientov užívajúcich lopinavir/ritonavir vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia, boli hlásené prípady pankreatitídy. Vo väčšine prípadov išlo o pacientov s predchádzajúcou pankreatitídou v anamnéze a/alebo pacientov so súbežnou liečbou s inými liekmi, ktoré môžu spôsobovať pankreatitídu. Výrazné zvýšenie hladiny triglyceridov je rizikovým faktorom pre vznik pankreatitídy. Pacienti s pokročilým HIV ochorením majú riziko zvýšenej hladiny triglyceridov a pankreatitídy.

O pankreatitíde sa má uvažovať, ak sa objavia klinické príznaky (nauzea, vracanie, bolesť brucha) alebo abnormality laboratórnych hodnôt, typické pre pankreatitídu (ako zvýšená hladina lipázy alebo amylázy v sére). Pacienti s týmito prejavmi alebo príznakmi majú byť vyšetrení a liečba lopinavirom/ritonavikom sa má ukončiť, ak sa potvrdí diagnóza pankreatitídy (pozri časť 4.8).

## Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže vzniknúť v čase nasadenia kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART) zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie symptómov. Takéto reakcie sú pozorované počas prvých niekoľkých týždňov alebo mesiacov po zahájení CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*. Akékoľvek zápalové symptómy sa musia zhodnotiť a v prípade potreby sa musí nasadiť liečba.

Pri imunitnej rekonštitúcii boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

## Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za multifaktoriálnu (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

## Predĺženie PR intervalu

Preukázalo sa, že lopinavir/ritonavir spôsobuje u niektorých zdravých dospelých jedincov mierne asymptomatické predĺženie PR intervalu. U pacientov, ktorí užívali lopinavir/ritonavir, a mali štrukturálnu chorobu srdca a už existujúce abnormality prevodového systému alebo dostávali lieky, o ktorých je známe, že predlžujú PR interval (také ako verapamil alebo atazanavir), boli zriedkavé hlásenia o výskyte atrióventrikulárnej blokády II. alebo III. stupňa. U takýchto pacientov sa má lopinavir/ritonavir používať s opatrnosťou (pozri časť 5.1).

## Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

## Interakcie s liekmi

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablety obsahujú lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450. Lopinavir/ritonavir pravdepodobne zvyšuje plazmatické koncentrácie liečiv, ktoré sú primárne metabolizované CYP3A. Toto zvýšenie plazmatických koncentrácií súbežne podávaných liečiv môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce účinky (pozri časti 4.3 a 4.5).

Silné inhibítory CYP3A4, ako sú inhibítory proteázy, môžu zvýšiť expozíciu bedachilínu, čo môže potenciálne zvýšiť riziko nežiaducich reakcií súvisiacich s bedachilínom. Preto je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom. Avšak ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s lopinavirom/ritonavirom je nutné vykonávať s opatrnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.5 a SmPC bedachilínu).



Súbežné podávanie delamanidu so silným inhibítorom CYP3A (ako lopinavir/ritonavir) môže zvýšiť expozíciu metabolitu delamanidu, ktorý je spojený s predĺžením intervalu QTc. Preto, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s lopinavirom/ritonavikom, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.5 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).

Život ohrozujúce a fatálne liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A, ako je ritonavir. Súbežné podávanie s kolchicínom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časti 4.3 a 4.5).

Kombinácia lopinaviru/ritonaviru s:

- adalafilom, indikovaným na liečbu pulmonálnej artériovej hypertenzie sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- riociguátom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- vorapaxarom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- kyselinou fusidovou podávanou na liečbu osteoartikulárnych infekcií sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- salmeterolom sa neodporúča (pozri časť 4.5);
- rivaroxabanom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Kombinácia lopinaviru/ritonaviru s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižšej možnej dávke za starostlivého monitorovania bezpečnosti. Súbežné použitie lopinaviru/ritonaviru s rosuvastatínom si tiež vyžaduje opatrnosť a majú sa zvažovať nižšie dávky. Ak je indikovaná liečba s inhibítormi HMG-CoA reductázy, odporúča sa použiť pravastatín alebo fluvastatín (pozri časť 4.5).

#### *Inhibitory PDE5*

Zvýšená opatrnosť je potrebná pri predpisovaní sildenafilu alebo tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie pacientom, užívajúcim lopinavir/ritonavir. Predpokladá sa, že pri súbežnom užívaní lopinaviru/ritonaviru s týmito liečivami sa výrazne zvýšia ich koncentrácie a môže dôjsť k výskytu nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, synkopa, zmeny zraku a predĺžená erekcia (pozri časť 4.5). Súbežné užívanie avanafilu alebo vardenafilu a lopinaviru/ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné užívanie sildenafilu, predpísaného na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie, a lopinaviru/ritonaviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Zvýšená opatrnosť je nutná, ak sa užíva lopinavir/ritonavir spolu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval ako: chlórphenamín, chinidín, erytromycín, klaritromycín. Lopinavir/ritonavir môže zvýšiť koncentráciu týchto liekov, čo môže viesť k zvýšeniu výskytu ich kardiálnych nežiaducich reakcií. V predklinických štúdiách s lopinavirom/ritonavikom boli hlásené kardiálne príhody; takže nie je možné vylúčiť potenciálne kardiálne účinky lopinaviru/ritonaviru (pozri časti 4.8 a 5.3).

Súbežné podávanie lopinaviru/ritonaviru s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín v kombinácii s lopinavirom/ritonavikom zapríčiňuje výrazné zníženie hladín lopinaviru a tým môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Primeraná expozícia lopinaviru/ritonaviru sa môže dosiahnuť vtedy, keď sa použije vyššia dávka lopinaviru/ritonaviru, ale to je spojené s vyšším rizikom pečenej a gastrointestinálnej toxicity. Preto je potrebné sa vyhnúť ich súbežnému podaniu, pokiaľ sa to nepovažuje za striktné nevyhnutné (pozri časť 4.5).

Súbežné použitie lopinaviru/ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sú metabolizované CYP3A4, ako je budezonid a triamcinolón, sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek (pozri časť 4.5).

## Iné

Lopinavir/ritonavir nevy lieči HIV infekciu alebo AIDS. Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami. Aj u ľudí, užívajúcich lopinavir/ritonavir, môžu vzniknúť infekcie alebo iné ochorenia spojené s ochorením HIV alebo AIDS.

### Lopinavir/Ritonavir Mylan contains sodium

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Lopinavir/Ritonavir Mylan tablety obsahujú lopinavir a ritonavir, ktoré sú inhibítormi izoformy CYP3A cytochrómu P450 *in vitro*. Súbežné podávanie lopinaviru/ritonaviru s inými liekmi, primárne metabolizovanými CYP3A, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám týchto liekov, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť jej terapeutické alebo nežiaduce reakcie. Lopinavir/ritonavir neinhibuje CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ani CYP1A2 v klinicky používaných koncentráciách (pozri časť 4.3).

Ukázalo sa, že lopinavir/ritonavir *in vivo* indukuje svoj vlastný metabolizmus a zvyšuje biotransformáciu niektorých liekov metabolizovaných enzýmami cytochrómu P450 (vrátane CYP2C9 a CYP2C19) a glukuronidáciou. To môže viesť k zníženej plazmatickej koncentrácii a prípadne znižovať účinnosť súbežne podávaných liekov.

Lieky, ktorých podávanie je špeciálne kontraindikované vzhľadom na očakávanú intenzitu interakcií a riziko závažných nežiaducich účinkov, sú uvedené v časti 4.3.

Všetky interakčné štúdie, pokiaľ nie je uvedené inak, sa vykonali s kapsulami lopinaviru/ritonaviru, pričom dochádza k približne o 20% nižšej expozícii lopinaviru ako u 200/50 mgtabliet.

Známe a teoreticky možné interakcie s vybranými antiretrovírotikami a ne-antiretrovírusovými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke. Tento zoznam nie je úplný ani konečný. Je potrebné si preštudovať jednotlivé SPC.

### Tabuľka interakcií

Interakcie medzi lopinavirom/ritonavirom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené nižšie v tabuľke (zvýšenie je označené ako “↑”, zníženie ako “↓”, bez zmeny sa označuje ako “↔”, jedenkrát denne ako “QD”, dvakrát denne ako “BID” a trikrát denne ako “TID”).

Ak nie je uvedené inak, v nižšie popísaných skúšaní bolo použité odporúčané dávkovanie lopinaviru/ritonaviru (t.j. 400/100 mg dvakrát denne).

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<b>Antiretrovirové látky</b>		
<i>Inhibítory nukleozidovej/nukleotidovej reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Stavudín, Lamivudín	Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Abakavir, Zidovudín	Abakavir, Zidovudín: Koncentrácie sa môžu znížiť v dôsledku zvýšenej glukuronidácie spôsobenej lopinavirom/ritonavirom..	Klinický význam znížených koncentrácií abakaviru a zidovudínu nie je známy.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná. Vyššie koncentrácie tenofoviru môžu zosilniť nežiaduce účinky spojené s tenofovirom vrátane porúch obličiek.
<i>Inhibítory nenukleozidovej reverznej transkriptázy (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Pri súbežnom podávaní s efavirenzom sa má dávkovanie tabliet Lopinaviru/Ritonaviru Mylan zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (v porovnaní s dávkou 400/100 mg BID podávanou samostatne)	Lopinavir/Ritonavir Mylan sa nesmie podávať jedenkrát denne v kombinácii s efavirenzom.
Nevirapín, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Pri súbežnom podávaní s nevirapínom sa má dávkovanie tabliet Lopinaviru/Ritonaviru Mylan zvýšiť na 500/125 mg dvakrát denne.
Etravirín (Lopinavir/ritonavir tableta 400/100 mg BID)	Etravirín: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Rilpivirín (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID)	Rilpivirín: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inhibícia enzýmov CYP3A)	Súbežné používanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s rilpivirínom spôsobuje zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu, ale úprava dávky nie je potrebná.

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Antagonista HIV CCR5</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97%  Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pri súbežnom podávaní s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan 400/100 mg dvakrát denne sa má dávka maraviroku znížiť na 150 mg dvakrát denne.
<i>Inhibitor integrázy</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
<i>Súbežné podávanie s inými inhibítormi HIV proteázy (PI)</i> Na základe aktuálnych liečebných smerníc sa duálna liečba inhibítormi proteáz vo všeobecnosti neodporúča.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  alebo  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: koncentrácie amprenaviru sa signifikantne znižujú.	Súbežné podávanie zvýšených dávok fosamprenaviru (1400 mg BID) s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan (533/133 mg BID) pacientom, ktorí už boli liečení inhibítormi proteázy, malo pri tomto kombinovanom režime v porovnaní so štandardnými dávkami fosamprenaviru/ritonaviru za následok vyšší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zvýšenie triacylglycerolov bez zvýšenia virologickej účinnosti. Preto sa súbežné podávanie týchto liekov neodporúča.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5-násobne C <sub>max</sub> : ↓ (v porovnaní so samotným indinavirom 800 mg TID)  Lopinavir: ↔ (na základe predchádzajúcich porovnaní)	Vhodné dávky pre túto kombináciu, s ohľadom na účinnosť a bezpečnosť, neboli stanovené.
Sachinavir 1000 mg BID	Sachinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ -70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Súbežné podávanie týchto liekov sa neodporúča.

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
<i>Antacidá</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Ranitidín (150 mg jednorazová dávka)	Ranitidín: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
<i>Antagonisty alfa<sup>1</sup> adrenoreceptoru</i>		
Alfuzosín	Alfuzosín: kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavir sa predpokladajú zvýšené koncentrácie alfuzosínu.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3), pretože sa môže zvýšiť toxicita súvisiaca s alfuzosínom vrátane hypotenzie.
<i>Analgetiká</i>		
Fentanyl	Fentanyl: zvýšené riziko nežiaducich účinkov (respiračná depresia, sedácia) kvôli vyšším plazmatickým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavir.	Pri súbežnom podávaní fentanylu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan sa odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov (najmä respiračnej depresie, ale aj sedácie).
<i>Antianginózne lieky</i>		
Ranolazín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavir sa predpokladajú zvýšené koncentrácie ranolazínu.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a ranolazínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Antiarytmiká</i>		
Amiodarón, dronedarón	Amiodarón, dronedarón: koncentrácie môžu byť zvýšené následkom inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavir.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a amiodarónu alebo dronedarónu je kontraindikované (pozri časť 4.3) kvôli možnému zvýšenému riziku arytmií alebo iných závažných nežiaducich účinkov.

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
Digoxín	Digoxín: plazmatické koncentrácie sa môžu zvýšiť z dôvodu inhibície P-glykoproteínu lopinavirom/ritonavírom. Zvýšená hladina digoxínu sa môže časom znížiť, pretože sa vyvinie indukcia Pgp.	V prípade súbežného podávania Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a digoxínu je potrebná opatrnosť a pokiaľ je to možné, odporúča sa terapeutické monitorovanie koncentrácií digoxínu. Osobitná pozornosť je nutná pri predpisovaní Lopinaviru/Ritonaviru Mylan pacientom užívajúcim digoxín, pretože je možné očakávať, že akútny inhibičný účinok ritonaviru na Pgp výrazne zvýši hladiny digoxínu. Predpokladá sa, že začatie liečby digoxínom u pacientov, ktorí už užívajú Lopinavir/Ritonavir Mylan, má za následok nižší vzostup koncentrácií digoxínu.
Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín	Bepridil, systémovo podaný lidokaín a chinidín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavírom môžu byť ich koncentrácie zvýšené.	Je nutná zvýšená opatrnosť a odporúča sa monitorovanie terapeutických koncentrácií, ak je to možné.
<i>Antibiotiká</i>		
Klaritromycín	Klaritromycín: mierne zvýšenie AUC klaritromycínu sa očakáva na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavírom.	U pacientov s poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min) sa má zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri časť 4.4). Pri podávaní klaritromycínu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan pacientom s poruchou funkcie pečene alebo obličiek je potrebná zvýšená opatrnosť.
<i>Protinádorové lieky a inhibítory kináz</i>		
Abemaciklib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavírom.	Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu abemaciklibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Ak sa súbežné podávanie považuje za nevyhnutné, pozri odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania v súhrne charakteristických vlastností pre abemaciklib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním abemaciklibu.

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
Apalutamid	<p>Apalutamid je stredne silný až silný induktor CYP3A4, čo môže viesť k zníženej expozícii lopinaviru/ritonaviru.</p> <p>Sérové koncentrácie apalutamidu môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Znížená expozícia Lopinaviru/Ritonaviru Mylan môže viesť k potenciálnej strate virologickej odpovede. Súbežné podávanie apalutamidu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan môže navyše viesť k závažným nežiaducim udalostiam vrátane záchvatu v dôsledku vyšších hladín apalutamidu. Súbežné užívanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a apalutamidu sa neodporúča.</p>
<p>Afatinib (Ritonavir 200 mg dvakrát denne)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑</p> <p>Rozsah zvýšenia závisí od načasovania podávania ritonaviru.</p> <p>Z dôvodu inhibície BCRP (proteín rezistencie rakoviny prsníka/ABCG2) a akútnej inhibície P-gp lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní afatinibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan je potrebná zvýšená opatnosť. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre afatinib kvôli odporúčaniam na úpravu dávkovania. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním afatinibu.</p>
Ceritinib	<p>Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Pri súbežnom podávaní ceritinibu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je nutná zvýšená opatnosť. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávkovania pozri v SPC pre ceritinib. Monitorujte nežiaduce účinky súvisiace s podávaním ceritinibu.</p>
<p>Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib, vinkristín, vinblastín</p>	<p>Väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín: riziko zvýšenia výskytu nežiaducich účinkov kvôli vyšším sérovým koncentráciám z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.</p>	<p>Starostlivé monitorovanie tolerance týchto cytostatík.</p>

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
Enkorafenib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie enkorafenibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan môže zvýšiť expozíciu enkorafenibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika závažných nežiaducich udalostí, ako je predĺženie QT intervalu. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan sa musí použiť, pacientov treba starostlivo sledovať kvôli bezpečnosti.
Fostamatinib	Zvýšenie expozície metabolitu fostamatinibu R406.	Súbežné podávanie fostamatinibu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan môže zvýšiť expozíciu metabolitu fostamatinibu R406, čo vedie k nežiaducim účinkom súvisiacim s dávkou, ako je hepatotoxicita, neutropénia, hypertenzia alebo hnačka. Ak sa takéto udalosti vyskytnú, pozrite si odporúčania na zníženie dávky v súhrne charakteristických vlastností pre fostamatinib.
Ibrutinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie ibrutinibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan môže zvýšiť expozíciu ibrutinibu, čo môže zvýšiť riziko toxicity vrátane rizika syndrómu z rozpadu nádoru. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu ibrutinibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Ak sa predpokladá, že prínos prevažuje nad rizikom a Lopinavir/Ritonavir Mylan sa musí použiť, znížte dávku ibrutinibu na 140 mg a u pacienta sledujte pozorne toxicitu.
Neratinib	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené z dôvodu inhibície CYP3A ritonavirom.	Súbežné používanie neratinibu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan je kontraindikované z dôvodu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií vrátane hepatotoxicity (pozri časť 4.3).



<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
Venetoklax	Spôsobené inhibíciou CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom, čo vedie k zvýšenému riziku syndrómu z rozpadu nádoru pri začatí dávkovania a počas fázy titrácie dávky (pozri časť 4.3 a súhrn charakteristických vlastností pre venetoklax).  U pacientov, ktorí ukončili fázu titrácie dávky a ktorí sú na stabilnej dennej dávke venetoklaxu, znížte dávku venetoklaxu o najmenej 75 %, ak sa používa so silnými inhibítormi CYP3A (informácie o dávkovaní pozri v súhrne charakteristických vlastností pre venetoklax). Pacienti majú byť starostlivo sledovaní pre príznaky súvisiace s toxicitou venetoklaxu.
<i>Antikoagulancia</i>		
Warfarín	Warfarín: pri súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavirom môžu byť koncentrácie ovplyvnené na základe indukcie CYP2C9.	Odporúča sa monitorovanie INR (international normalised ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg dvakrát denne)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55%  Spôsobené inhibíciou CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonavirom.	Súčasné podávanie rivaroxabanu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan môže zvýšiť vystavenie rivaroxabanu, čo môže zvýšiť riziko krvácania. Použitie rivaroxabanu sa neodporúča u pacientov, ktorí súbežne užívajú Lopinavir/Ritonavir Mylan (pozri časť 4.4).
Vorapaxar	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie vorapaxaru s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan sa neodporúča (pozri časť 4.4 a SPC pre vorapaxar).

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Antikonvulzíva</i>		
Fenytoín	<p>Fenytoín: rovnovážne koncentrácie boli mierne znížené z dôvodu indukcie CYP2C9 a CYP2C19 lopinavirom/ritonavirom.</p> <p>Lopinavir: koncentrácie sú znížené z dôvodu indukcie CYP3A fenytoínom.</p>	<p>Pri súbežnom užívaní fenytoínu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan je potrebná zvýšená opatrnosť. Keď sa fenytoín podáva spolu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan, majú sa monitorovať jeho hladiny.</p> <p>Pri súbežnom podávaní s fenytoínom možno uvažovať o zvýšení dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi. Lopinavir/Ritonavir Mylan sa v kombinácii s fenytoínom nesmie podávať jedenkrát denne.</p>
Karbamazepín a fenobarbital	<p>Karbamazepín: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.</p> <p>Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A karbamazepínom a fenobarbitalom.</p>	<p>Pri podávaní karbamazepínu alebo fenobarbitalu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je potrebná zvýšená opatrnosť. Hladiny karbamazepínu a fenobarbitalu sa majú monitorovať ak podáva spolu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan.</p> <p>Pri súbežnom podávaní s karbamazepínom alebo fenobarbitalom treba zväziť zvýšenie dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Úprava dávky nebola hodnotená v klinickej praxi. Lopinavir/Ritonavir Mylan sa nesmie podávať jedenkrát denne v kombinácii s karbamazepínom a fenobarbitalom</p>

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
Lamotrigín a valproát	<p>Lamotrigín: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Spôsobené indukciou lamotrigínu glukuronidáciou. Valproát: ↓</p>	<p>Keď sa Lopinavir/Ritonavir Mylan a kyselina valproová alebo valproát podávajú súbežne, je potrebné pacientov starostlivo monitorovať na znížený účinok VPA.</p> <p><u>Pacienti, ktorí začínajú alebo ukončujú liečbu Lopinavirom/Ritonavirom Mylan počas súbežného užívania udržiavacej dávky lamotrigínu:</u> Môže byť potrebné zvýšiť dávku lamotrigínu, keď sa pridáva Lopinavir/Ritonavir Mylan, alebo znížiť, keď sa ukončuje liečba Lopinavirom/Ritonavirom Mylan, a preto sa má monitorovať plazmatický lamotrigín, najmä pred a počas 2 týždňov po začatí alebo ukončení liečby Lopinavirom/Ritonavirom Mylan, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky lamotrigínu.</p> <p><u>Pacienti, ktorí užívajú v súčasnej dobe Lopinavir/Ritonavir Mylan a začínajú liečbu lamotrigínom:</u> Nie je potrebná žiadna úprava odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu.</p>
<i>Antidepresíva a anxiolytiká</i>		
Trazodón jednorazová dávka (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodón: AUC: ↑ 2,4-násobne</p> <p>Pri súbežnom podaní trazodónu a ritonaviru sa zaznamenali nežiaduce účinky ako nauzea, závrat, hypotenzia a synkopa.</p>	Nie je známe, či kombinácia Lopinaviru/Ritonaviru Mylan spôsobuje podobné zvýšenie expozície trazodónu. Kombinácia sa má používať s opatrnosťou a má sa zväziť nižšia dávka trazodónu.
<i>Antimykotiká</i>		
Ketokonazol a itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Neodporúča sa podávať vysoké dávky ketokonazolu a itraconazolu (> 200 mg/deň).
Vorikonazol	Vorikonazol: koncentrácie sa môžu znížiť.	Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu vorikonazolu v nízkej dávke ritonaviru (100 mg BID) obsiahnutej v tabletkách lopinaviru/ritonaviru, pokiaľ zhodnotenie pomeru prínosu/rizika pre pacienta neodôvodní použitie vorikonazolu.

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Liečivá proti dne</i>		
Kolchicín jednorazová dávka (Ritonavir 200 mg 2x denne)	Kolchicín: AUC: ↑ 3-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-násobne  Z dôvodu inhibície P-gp a/alebo CYP3A4 ritonavirom.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s kolchicínom pacientom s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene je kontraindikované kvôli možnému zvýšeniu závažných a/alebo život ohrozujúcich reakcií súvisiacich s kolchicínom, ako je neuromuskulárna toxicita (vrátane rabdomyolýzy) (pozri časti 4.3 a 4.4). Zníženie dávky kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom sa odporúča u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene, ak je nutná liečba Lopinavirom/Ritonavirom Mylan. Pozri súhrn charakteristických vlastností pre kolchicín.
<i>Antihistaminiká</i>		
Astemizol, terfenadín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a astemizolu a terfenadínu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmito liečivami (pozri časť 4.3).
<i>Antiinfektíva</i>		
Kyselina fusidová	Kyselina fusidová: môžu sa zvýšiť koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s kyselinou fusidovou je kontraindikované pri dermatologických indikáciách kvôli zvýšenému riziku nežiaducich účinkov súvisiacich s kyselinou fusidovou, najmä rabdomyolýzy (pozri časť 4.3). Pri použití v liečbe osteoartikulárnych infekcií, kde sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, sa dôrazne odporúča starostlivé monitorovanie nežiaducich účinkov týkajúcich sa svalov.

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Antimykobakteriálne lieky</i>		
Bedachilín (jednorazová dávka)  (Lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg 2x denne, opakovaná dávka)	Bedachilín: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Výraznejší vplyv na plazmatické expozície bedachilínu sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavikom.  Inhibícia CYP3A4 pravdepodobne spôsobená lopinavirom/ritonavikom.	Vzhľadom na riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s bedachilínom je potrebné vyhnúť sa kombinácii bedachilínu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Ak prínos prevažuje nad rizikami, súbežné podávanie bedachilínu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je nutné vykonávať s opatnosťou. Odporúča sa častejšie monitorovanie EKG a transamináz (pozri časť 4.4 a SmPC bedachilínu).
Delamanid (100 mg 2x denne)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x denne)	Delamanid: AUC: ↑ 22 %  DM-6705 (aktívny metabolit delamanidu): AUC: ↑ 30 %  Výraznejší vplyv na expozície DM-6705 sa môže pozorovať pri dlhšom súbežnom podávaní s lopinavirom/ritonavikom.	Vzhľadom na riziko predĺženia intervalu QTc spojené s DM-6705, ak sa považuje za nevyhnutné súbežné podávanie delamanidu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan, odporúča sa veľmi časté sledovanie EKG počas celého priebehu liečby delamanidom (pozri časť 4.4 a súhrn charakteristických vlastností lieku pre delamanid).
Rifabutín, 150 mg QD	Rifabutín (materské liečivo a aktívny 25-O-desacetylový metabolit): AUC: ↑ 5,7-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-násobne	Pri súbežnom podávaní s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je odporúčaná dávka rifabutínu 150 mg 3-krát týždenne v určených dňoch (napr. pondelok - streda - piatok). Starostlivé monitorovanie s rifabutínom súvisiacich nežiaducich reakcií vrátane neutropénie a uveitídy sa vyžaduje kvôli očakávanému zvýšeniu expozície rifabutínu. Ďalšia redukcia dávky rifabutínu na 150 mg 2-krát týždenne v určených dňoch sa odporúča u pacientov, ktorí netolerovali dávku 150 mg 3-krát týždenne. Treba brať do úvahy, že dávkovanie 150 mg 2-krát denne nemusí poskytovať optimálnu expozíciu rifabutínu, čo môže viesť k riziku vzniku rezistencie na rifamycín a k zlyhaniu liečby. Dávku Lopinaviru/Ritonaviru Mylan nie je potrebné upravovať.

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
Rifampicín	Lopinavir: môže sa pozorovať výrazné zníženie koncentrácií lopinaviru z dôvodu indukcie CYP3A rifampicínom.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s rifampicínom sa neodporúča. Rifampicín podávaný spolu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan zapríčiňuje veľké zníženie koncentrácií lopinaviru, čo môže významne znížiť terapeutický účinok lopinaviru. Úprava dávky Lopinaviru/Ritonaviru Mylan na 400 mg/400 mg (t.j. Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrát denne umožnila vykompenzovať indukčný účinok rifampicínu na CYP 3A4. Takáto úprava dávky však môže byť spojená so vzostupmi hladín ALT/AST a so zvýšením gastrointestinálnych porúch. Z tohto dôvodu sa takému súbežnému podaniu treba vyhnúť, pokiaľ nie je striktné potrebné. Ak je súbežné podanie nevyhnutné, dávka Lopinaviru/Ritonaviru Mylan zvýšená na 400 mg/400 mg dvakrát denne môže byť podávaná s rifampicínom pri pozornom monitorovaní bezpečnosti a terapeutického účinku. Dávka Lopinaviru/Ritonaviru Mylan sa má titrovať nahor len potom, keď sa začal podávať rifampicín (pozri časť 4.4).
<i>Antipsychotiká</i>		
Lurasidón	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavir sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lurasidónu	Súbežné podávanie s lurasidónom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Pimozid	V dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavir sa predpokladajú zvýšené koncentrácie pimozidu.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a pimozidu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať riziko závažných hematologických abnormalít alebo iných závažných nežiaducich reakcií spôsobené týmto liečivom (pozri časť 4.3).

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
Kvetiapín	Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavikom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie kvetiapínu.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a kvetiapínu je kontraindikované, pretože môže zvyšovať toxicitu kvetiapínu.
<i>Benzodiazepíny</i>		
Midazolam	Perorálny midazolam: AUC: ↑ 13-násobne Parenterálny midazolam: AUC: ↑ 4-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Lopinavir/Ritonavir Mylan sa nesmie podávať súbežne s perorálnym midazolamom (pozri časť 4.3), zatiaľ čo pri súbežnom podávaní Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a parenterálneho midazolamu je potrebná obozretnosť. Ak je Lopinavir/Ritonavir Mylan podávaný spolu s parenterálnym midazolamom, má sa podávať na jednotke intenzívnej starostlivosti (JIS) alebo v podobnom zariadení, kde je pre prípad respiračnej depresie a/alebo predĺženej sedácie zabezpečené podrobné klinické monitorovanie a primeraný lekársky manažment. Má sa zväžiť úprava dávkovania midazolamu, najmä ak sa podáva viac dávok midazolamu.
<i>Agonisty beta<sub>2</sub> adrenoreceptoru (s dlhodobým účinkom)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: predpokladá sa zvýšenie koncentrácií kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Kombinácia môže mať za následok zvýšené riziko nežiaducich účinkov na srdce a cievy súvisiacich so salmeterolom vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie. Preto sa súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a salmeterolu neodporúča (pozri časť 4.4).
<i>Blokátory kalciového kanála</i>		
Felodipín, nifedipín, nikardipín	Felodipín, nifedipín, nikardipín: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavikom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan sa odporúča klinické monitorovanie terapeutických a nežiaducich účinkov.

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Kortikosteroidy</i>		
Dexametazón	Lopinavir: Koncentrácie sa môžu znížiť na základe indukcie CYP3A dexametazónom.	Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan sa odporúča klinické monitorovanie antivírusovej účinnosti.
Inhalačný, injekčný alebo intranazálny flutikazónpropionát, budezonid, triamcinolón	Flutikazónpropionát, 50 µg intranazálne 4-krát denne: plazmatické koncentrácie ↑ hladiny kortizolu ↓ 86%	Väčšie účinky sa dajú očakávať, ak je flutikazónpropionát inhalovaný. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a supresie nadobličiek boli hlásené u pacientov, ktorí užívali ritonavir a ktorým sa inhalačne alebo intranazálne podával flutikazónpropionát; tieto účinky sa môžu vyskytnúť aj pri iných kortikosteroidoch, ktoré sú metabolizované P450 3A, napr. budezonid a triamcinolón. V dôsledku toho sa neodporúča súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a týchto glukokortikoidov, pokiaľ potenciálny prínos liečby neprevýši riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Je potrebné zvážiť zníženie dávky glukokortikoidu s dôkladným monitorovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom pre CYP3A4 (napr. beklometazón). Navyše, v prípade vysadzovania glukokortikoidov sa môže počas dlhšej doby postupne znižovať dávka.
<i>Inhibítory fosfodiesterázy (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	Podávanie avanafilu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-násobne kvôli inhibícii CYP3A4 lopinavirom/ritonavikom.	V <u>liečbe pulmonálnej artériovej hypertenzie</u> : súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan so



Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	sildenafilom je kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s tadalafilom sa neodporúča.  <u>V liečbe erektilnej dysfunkcie:</u> Predpisovanie sildenafilu alebo tadalafilu pacientom, ktorí užívajú Lopinavir/Ritonavir Mylan si vyžaduje zvýšenú opatrnosť a starostlivé sledovanie nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, synkopy, porúch videnia a pretrvávajúcej erekcie (pozri časť 4.4). Pri súbežnom podávaní s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan nesmie byť dávka sildenafilu vyššia ako 25 mg v priebehu každých 48 hodín a dávka tadalafilu nesmie presiahnuť 10 mg počas každých 72 hodín.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-násobne kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom	Užívanie vardenafilu s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<i>Námel'ové alkaloidy</i>		
Dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergometrín	Môžu sa zvýšiť sérové koncentrácie v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a námel'ových alkaloidov je kontraindikované, pretože môže spôsobiť akútnu toxicitu spôsobenú námel'ovými alkaloidmi, vrátane vazospazmu a ischémie (pozri časť 4.3).
<i>Prokinetiká tráviaceho traktu</i>		
Cisaprid	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a cisapridu je kontraindikované, pretože môže zvýšiť riziko závažných arytmií spôsobených týmto liečivom (pozri časť 4.3).

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Priamo pôsobiace antivirotiká proti vírusu hepatitídy C (HCV)</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-násobne C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-násobne  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-násobne C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-násobne  (kombinácie mechanizmov vrátane inhibície CYP3A)  Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie elbasviru/grazopreviru s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Sérové koncentrácie sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B lopinavirom/ritonavirom.	Súbežné podávanie glekapreviru/pibrentasviru a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika zvýšenia alanínaminotransferázy (ALT) spojeného so zvýšenou expozíciou glekapreviru.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 2,04-násobne C <sub>trough</sub> : ↑ 2,36-násobne  (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov)  Dasabuvir: ↔  Lopinavir: ↔	Súbežné podávanie je kontraindikované.  Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD sa podával s ombitasvirom/paritaprevirom/ritonavirom s dasabuvirom alebo bez neho. Účinok na DAA a na lopinavir bol podobný ako pri podávaní lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg BID (pozri časť 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir  (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 4,76-násobne C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33-násobne  (inhibícia CYP3A/efluxných transportérov)  Lopinavir: ↔	

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sérové koncentrácie sofosbuviru, velpatasviru a voxilapreviru sa môžu zvýšiť v dôsledku inhibície P-glykoproteínu, BCRP a OATP1B/3 lopinavirom/ritonavirom. Klinicky významné je len zvýšenie expozície voxilapreviru.	Neodporúča sa súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan a sofosbuviru/velpatasviru/voxilapreviru.
<i>Rastlinné prípravky</i>		
Ľubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)	Lopinavir: koncentrácie sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A rastlinným prípravkom ľubovníkom bodkovaným.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú kombinovať s lopinavirom a ritonavirom. Ak pacient už užíva ľubovník bodkovaný, treba ukončiť jeho užívanie a ak je to možné, zistiť hladinu vírusu. Hladiny lopinaviru a ritonaviru sa po ukončení užívania ľubovníka bodkovaného môžu zvýšiť. Môže byť potrebné upraviť dávku Lopinaviru/Ritonaviru Mylan. Účinok indukcie pretrváva minimálne 2 týždne od ukončenia podávania ľubovníka bodkovaného (pozri časť 4.3). Bezpečné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan sa preto môže začať 2 týždne po ukončení liečby ľubovníkom bodkovaným.
<i>Imunosupresíva</i>		
Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus	Cyklosporín, sirolimus (rapamycín) a takrolimus: koncentrácie sa môžu zvýšiť na základe inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Odporúča sa častejšie monitorovanie terapeutických koncentrácií, až kým nedôjde k stabilizácii plazmatických hladín týchto liekov.
<i>Hypolipidemiká</i>		
Lovastatín a simvastatín	Lovastatín, simvastatín: výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Pretože zvýšené koncentrácie inhibítorov HMG-CoA reductázy môžu spôsobovať myopatiu vrátane rabdomyolýzy, kombinácia týchto liekov s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

<b>Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mechanizmus interakcie</b>	<b>Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan</b>
<i>Látky upravujúce lipidy</i>		
Lomitapid	Inhibítory CYP3A4 zvyšujú expozíciu lomitapidu, pričom silné inhibítory zvyšujú expozíciu približne 27-násobne. Kvôli inhibícii CYP3A lopinavirom/ritonavirom sa predpokladajú zvýšené koncentrácie lomitapidu.	Súbežné použitie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s lomitapidom je kontraindikované (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku pre lomitapid) (pozri časť 4.3).
Atorvastatín	Atorvastatín: AUC: ↑ 5,9-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-násobne z dôvodu inhibície CYP3A lopinavirom/ritonavirom.	Kombinácia Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s atorvastatínom sa neodporúča. Ak je užívanie atorvastatínu nevyhnutné, má sa podávať v najnižších možných dávkach za starostlivého monitorovania bezpečnosti (pozri časť 4.4).
Rosuvastatín, 20 mg QD	Rosuvastatín: AUC: ↑ 2-násobne C <sub>max</sub> : ↑ 5-násobne Rosuvastatín sa len slabo metabolizuje CYP3A4, napriek tomu však bolo pozorované zvýšenie jeho plazmatickej koncentrácie. Mechanizmus tejto interakcie môže vyplývať z inhibície transportných proteínov.	Pri súbežnom podávaní Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s rosuvastatínom je potrebná opatrnosť a má sa zvážiť zníženie dávky (pozri časť 4.4).
Fluvastatín alebo pravastatín	Fluvastatín, pravastatín: neočakáva sa žiadna klinicky relevantná interakcia. Pravastatín sa nemetabolizuje CYP450. Fluvastatín sa čiastočne metabolizuje CYP2C9.	Ak je indikovaná liečba inhibítormi HMG-CoA reductázy, odporúča sa fluvastatín alebo pravastatín.
<i>Ópioidy</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Úprava dávky nie je potrebná.
Metadón	Metadón: ↓	Odporúča sa monitorovanie plazmatických koncentrácií metadónu.
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol	Etinylestradiol: ↓	V prípade súbežného podávania Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s kontraceptívami obsahujúcimi etinylestradiol (akýkoľvek typ kontraceptív, napr. perorálne alebo náplasť) sa majú použiť ďalšie metódy antikoncepcie.

Súbežne podávané liečivá podľa terapeutických oblastí	Účinky na hladiny liečiva Geometrický priemer zmien (%) AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mechanizmus interakcie	Klinické odporúčanie týkajúce sa súbežného podávania s Lopinavirom/Ritonavirom Mylan
<i>Lieky na pomoc pri odvykaní od fajčenia</i>		
Bupropión	Bupropión a jeho aktívny metabolit hydroxybupropión: AUC a C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Tento účinok môže byť spôsobený indukciou metabolizmu bupropiónu.	Ak je súbežné podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s bupropiónom nevyhnutné, má sa podávať za podrobného klinického monitorovania účinnosti bupropiónu a, napriek pozorovanej indukcii, bez prekročenia odporúčaného dávkovania.
<i>Substitučná liečba hormónov štítnej žľazy</i>		
Levotyroxín	Boli hlásené prípady po uvedení lieku na trh, z ktorých vyplýva potenciálna interakcia medzi liekmi obsahujúcimi ritonavir a levotyroxínom.	V prípade pacientov liečených levotyroxínom sa má minimálne počas prvého mesiaca od začiatku a/alebo ukončenia liečby ritonaviirom sledovať hormón stimulujúci štítnu žľazu (thyroid-stimulating hormone, TSH).
<i>Vazodilatanciá</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: plazmatické koncentrácie lopinaviru/ritonaviru sa môžu znížiť z dôvodu indukcie CYP3A4 bosentanom.  Bosentan: AUC: ↑ 5- násobne C <sub>max</sub> : ↑ 6-násobne Na začiatku, bosentan C <sub>min</sub> : ↑ približne 48-násobne Z dôvodu inhibície CYP3A4 lopinavirom/ritonaviirom.	Podávanie Lopinaviru/Ritonaviru Mylan s bosentanom si vyžaduje opatrnosť. Ak sa Lopinavir/Ritonavir Mylan podáva súbežne s bosentanom, má sa monitorovať liečba HIV a pacienti majú byť starostlivo sledovaní na toxicitu bosentanu, najmä v priebehu 1. týždňa súbežného podávania.
Riociguát	Sérové koncentrácie môžu byť zvýšené v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp lopinavirom/ritonaviirom.	Súčasné podávanie riociguátu a Lopinaviru/Ritonaviru Mylan sa neodporúča (pozri časť 4.4 a SPC pre riociguát).
<i>Iné lieky</i>		
Na základe známych metabolických profilov sa neočakávajú klinicky významné interakcie medzi lopinavirom/ritonaviirom a dapsonom, trimetoprimom/sulfametoxazolom, azitromycínom alebo flukonazolom.		

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Pri rozhodovaní o podávaní antiretrovirových látok na liečbu infekcie HIV tehotným ženám a zároveň pri znížení rizika vertikálneho prenosu HIV na novorodenca je všeobecne potrebné brať do úvahy tak údaje pochádzajúce zo skúšaní na zvieratách, ako aj klinické skúsenosti z podávania tehotným ženám, a to za účelom charakterizovania bezpečnosti pre plod.

Lopinavir/ritonavir bol hodnotený u viac ako 3000 žien počas gravidity vrátane viac ako 1000 počas prvého trimestra.

V rámci postmarketingového sledovania prostredníctvom registra "Antiretroviral Pregnancy Registry", zavedeného v januári 1989, nebolo hlásené zvýšené riziko vrodených chýb pri sledovaní viac ako 1000 žien užívajúcich liek počas prvého trimestra gravidity. Prevalencia vrodených chýb po expozícii lopinaviru v ktoromkoľvek trimestri gravidity je porovnateľná s prevalenciou u bežnej populácie. Nebol pozorovaný žiaden súbor príznakov vrodených chýb s možnou spoločnou etiológiou. Pri štúdiách na zvieratách sa preukázala reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Na základe týchto údajov je riziko malformácií u ľudí nepravdepodobné. Lopinavir sa môže používať v gravidite, ak je klinicky potrebný.

#### Dojčenie

Štúdie na potkanoch ukázali, že lopinavir sa vylučuje do mlieka. Nie je známe, či sa toto liečivo vylučuje do materského mlieka u ľudí. Všeobecne sa odporúča, aby matky infikované HIV za žiadnych okolností nedoјčili svoje deti, aby sa zabránilo prenosu HIV.

#### Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv na fertilitu. Údaje o vplyve lopinaviru/ritonaviru na plodnosť u ľudí nie sú dostupné.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť informovaní, že počas liečby lopinavirom/ritonaviirom bola hlásená nauzea (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť lopinaviru/ritonaviru bola sledovaná u viac ako 2600 pacientov v II.-IV. fáze klinických skúšok, viac ako 700 z týchto pacientov užívalo dávku 800/200 mg (6 kapsúl alebo 4 tablety) raz denne. Okrem nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI) bol lopinavir/ritonavir v niektorých štúdiách používaný v kombinácii s efavirenzom alebo nevirapínom.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami, súvisiacimi s liečbou lopinaviru/ritonaviru, boli počas klinických skúšaní hnačka, nevoľnosť, vracanie, hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia. Riziko hnačky môže byť vyššie pri dávkovaní lopinaviru/ritonaviru jedenkrát denne. Hnačka, nevoľnosť a vracanie sa môžu objaviť na začiatku liečby, kým hypertriglyceridémia a hypercholesterolémia sa môžu vyskytnúť neskôr. Liečbu si vyžadujúce nežiaduce udalosti viedli k predčasnému ukončeniu liečby u 7% pacientov, zaradených do klinických skúšaní fázy II-IV.

Je dôležité uviesť, že boli hlásené prípady pankreatitídy u pacientov užívajúcich lopinavir/ritonavir vrátane tých, u ktorých sa vyvinula hypertriglyceridémia. Okrem toho bolo zriedkavo hlásené predĺženie PR intervalu počas liečby lopinavirom/ritonaviirom (pozri časť 4.4).

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

*Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a postmarketingového sledovania u dospelých a pediatrických pacientov:*

Nasledovné udalosti boli identifikované ako nežiaduce reakcie. Frekvenčná skupina zahŕňa všetky hlásené nežiaduce udalosti strednej až ťažkej intenzity, bez ohľadu na individuálne posúdenie kauzality. Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa tried orgánových systémov. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ) a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

<b>Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a postmarketingových sledovaniach u dospelých pacientov</b>		
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie horných dýchacích ciest
	Časté	Infekcie dolných dýchacích ciest, infekcie kože vrátane celulitídy, folikulitídy a furunkulózy
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, leukopénia, neutropénia, lymfadenopatia
Poruchy imunitného systému	Časté	Hypersenzitivita vrátane urtikárie a angioedému
	Menej časté	Imunitný rekonštitučný zápalový syndróm
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	Hypogonadizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Poruchy glykémie vrátane diabetes mellitus, hypertriglyceridémia, hypercholesterolémia, pokles hmotnosti, znížená chuť do jedla.
	Menej časté	Zvýšenie hmotnosti, zvýšenie chuti do jedla
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
	Menej časté	Abnormálne sny, znížené libido
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy (vrátane migrény), neuropatia (vrátane periférnej neuropatie), závraty, nespavosť
	Menej časté	Cerebrovaskulárna príhoda, kŕče, poruchy chuti, strata chuti, tras
Poruchy oka	Menej časté	Porucha zraku
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinitus, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Ateroskleróza, ako je infarkt myokardu, atrioventrikulárna blokáda, insuficiencia trikuspidálnej chlopne
Poruchy ciev	Časté	Hypertenzia
	Menej časté	Hlboká žilová trombóza
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nevoľnosť
	Časté	Pankreatitída <sup>1</sup> , vracanie, gastroezofageálna refluxná choroba, gastroenteritída a kolitída, bolesť brucha (hornej aj dolnej časti), abdominálna distenzia, dyspepsia, hemoroidy, flatulencia
	Menej časté	Gastrointestinálna hemorágia vrátane gastrointestinálneho vredu, duodenitída, gastritída a rektálna hemorágia, stomatitída a ulcerácie v ústach, fekálna inkontinencia, zápcha, sucho v ústach
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hepatitída vrátane zvýšenia AST, ALT a GMT
	Menej časté	Žltáčka, steatóza pečene, hepatomegália, cholangitída, hyperbilirubinémia

Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka vrátane makulopapulárnej vyrážky, dermatitída/exantém vrátane ekzému a seboroickej dermatitídy, nočné potenie, svrbenie
	Menej časté	Alopécia, kapilaritída, vaskulitída
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Myalgia, muskuloskeletálna bolesť vrátane artralgie a bolesti chrbta, poruchy svalov, ako sú slabosť a spazmy
	Menej časté	Rabdomyolýza, osteonekróza
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Zníženie klírensu kreatinínu, nefritída, hematúria
	Neznáme	Nefrolitiáza
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Erektálna dysfunkcia, poruchy menštruácie - amenorea, menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava vrátane asténie

<sup>1</sup>Pozri časť 4.4: Pankreatitída a lipidy

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

Cushingov syndróm bol hlásený u pacientov, užívajúcich ritonavir a inhalačný alebo intranazálny flutikazónpropionát; môže sa tiež vyskytnúť pri užívaní iných kortikosteroidov, metabolizovaných pomocou P450 3A, napr. budezonidu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pri používaní inhibítorov proteáz, najmä v kombinácii s inhibítormi nukleozidovej reverznej transkriptázy, bolo hlásené zvýšenie kreatínfosfokinázy (CPK), myalgia, myozitída a zriedkavo rabdomyolýza.

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

U HIV-infikovaných pacientov s ťažkou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli hlásené aj autoimunitné poruchy (ako napr. Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), ale hlásená doba nástupu je variabilnejšia a môže sa vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Ich frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

U 2-ročných a starších detí je bezpečnostný profil podobný ako u dospelých (pozri tabuľku v časti b).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.



## 4.9 Predávkovanie

V súčasnosti existujú len obmedzené skúsenosti s akútnym predávkovaním lopinavirom/ritonavírom u ľudí.

Nežiaduce klinické prejavy, pozorované u psov boli salivácia, vracanie a hnačka/abnormálna stolica. Prejavy toxicity pozorované u myši, potkanov alebo psov zahŕňali zníženú aktivitu, ataxiu, emaciáciu, dehydratáciu a tremor.

Neexistuje žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní lopinavirom/ritonavírom. Liečba predávkovania lopinavirom/ritonavírom zahŕňa všeobecné podporné opatrenia vrátane monitorovania základných životných funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. Ak je to potrebné, je možné na odstránenie neabsorbovanej látky vyvolať vracanie alebo vykonať gastrickú laváž. Na odstránenie neabsorbovaného liečiva sa môže podať živočíšne uhlie. Vzhľadom na to, že lopinavir/ritonavir sa pevne viaže na bielkoviny, je málo pravdepodobné, že by sa dialýzou odstránilo významné množstvo liečiva.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR10

#### Mechanizmus účinku

Antivírusový účinok lopinaviru/ritonaviru je vyvolaný lopinavirom. Lopinavir je inhibítor HIV-1 a HIV-2 proteáz. Inhibícia HIV proteázy zabraňuje štiepeniu *gag-pol* polyproteínu, čo vedie k produkcii nezrelých, neinfekčných vírusov.

#### Účinky na elektrokardiogram

QTcF interval bol hodnotený 10 meraniami počas 12 hodín na 3. deň v randomizovanej, placebom a liečivom (moxifloxacin 400 mg raz denne) kontrolovanej prekríženej štúdií u 39 zdravých dospelých jedincov. Maximálne priemerné (95% horný limit spoľahlivosti) rozdiely QTcF v porovnaní s placebom boli 3,6 (6,3) pri dávke 400/100 mg LPV/r dvakrát denne a 13,1 (15,8) pri dávke 800/200 mg dvakrát denne, ktorá je vyššia ako terapeutická dávka. Indukované predĺženie QRS intervalu zo 6 ms na 9,5 ms vysokými dávkami lopinaviru/ritonaviru (800/200 mg dvakrát denne) prispieva k predĺženiu QT. Tieto dva režimy mali na 3. deň za následok expozície, ktoré boli približne 1,5 a 3-násobne vyššie ako expozície v rovnovážnom stave pri odporúčaných dávkach LPV/r raz denne alebo dvakrát denne. Žiadny jedinec nemal predĺženie QTcF o  $\geq 60$  ms oproti počiatocnému stavu alebo QTcF interval prevyšujúci potenciálne klinicky relevantnú prahovú hodnotu 500 ms.

U jedincov, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, bolo v tej istej štúdií na 3. deň pozorované aj mierne predĺženie PR intervalu. Priemerné zmeny oproti počiatocnému stavu PR intervalu boli v rozsahu od 11,6 ms do 24,4 ms v intervale 12 hodín po podaní dávky. Maximálny PR interval bol 286 ms a nezistila sa žiadna srdcová blokáda II. alebo III. stupňa (pozri časť 4.4).

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

Antivírusová aktivita lopinaviru *in vitro* proti laboratórnym a klinickým HIV kmeňom bola vyhodnotená u akútne infikovaných lymfoblastických bunkových línií a lymfocytov z periférnej krvi. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC<sub>50</sub> lopinaviru proti piatim rôznym laboratórnym kmeňom HIV-1 19 nM. V neprítomnosti a v prítomnosti 50% ľudského séra bola priemerná IC<sub>50</sub> lopinaviru proti HIV-1<sub>IIIB</sub> v MT4 bunkách 17 nM a 102 nM. V neprítomnosti ľudského séra bola priemerná IC<sub>50</sub> lopinaviru 6,5 nM proti rôznym HIV-1 klinickým izolátom.

## Rezistencia

### *In vitro selekcia rezistencie*

V pokusoch *in vitro* boli selektované HIV-1 izoláty so zníženou citlivosťou na lopinavir. HIV-1 bol pasážovaný *in vitro* s lopinavirom samotným a s lopinavirom v kombinácii s ritonavikom v pomeroch koncentrácií, reprezentujúcich rozsah plazmatických pomerov koncentrácií pri terapii lopinavirom/ritonavikom. Genotypová a fenotypová analýza vírusov, selektovaných pri tomto pasážovaní naznačuje, že prítomnosť ritonaviru v použitých pomeroch koncentrácií neovplyvňuje merateľne selekciu vírusov rezistentných na lopinavir. Celkovo, *in vitro* charakterizácia fenotypovej skríženej rezistencie medzi lopinavirom a inými inhibítormi proteáz nasvedčuje, že znížená citlivosť na lopinavir tesne korelovala so zníženou citlivosťou na ritonavir a indinavir, ale nekorelovala tesne so zníženou citlivosťou na amprenavir, sachinavir a nelfinavir.

### *Analýza rezistencie u pacientov bez predchádzajúceho podávania ARV*

V klinických skúšaní s limitovaným množstvom analyzovaných izolátov nebola selekcia rezistencie na lopinavir pozorovaná u zatiaľ neliečených pacientov bez signifikantnej rezistencie na inhibítora proteázy na začiatku liečby. Detailný popis klinických skúšaní, pozri ďalej.

### *Analýza rezistencie u pacientov s predchádzajúcim podávaním inhibítora proteázy*

Selekcia rezistencie na lopinavir u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba inhibítormi proteázy, sa skúmala analýzou pozdĺžnych izolátov u 19 subjektov s predchádzajúcou liečbou inhibítormi proteázy v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdií fázy III, u ktorých došlo buď k neúplnej virologickej supresii alebo k obnovení replikácie (rebound) vírusu po počiatkovej odpovedi na lopinavir/ritonavir a u ktorých sa prejavil nárast *in vitro* rezistencie medzi východiskovým stavom a obnovenou replikáciou (definované ako vznik nových mutácií alebo 2-násobná zmena vo fenotypovej citlivosti na lopinavir). Nárast rezistencie bol najčastejší u subjektov, ktorých východiskové izoláty mali niekoľko mutácií spojených s inhibítormi proteázy, ale < 40-násobne zníženú citlivosť na lopinavir na začiatku liečby. Najčastejšie vznikali mutácie V82A, I54V a M46I. Pozorovali sa tiež mutácie L33F, I50V a V32I v kombinácii s I47V/A. V porovnaní s izolátmi na začiatku liečby malo 19 izolátov 4,3-násobné zvýšenie  $IC_{50}$  (od 6,2- do 43-násobného, v porovnaní s divokým typom vírusu).

Genotypové koreláty zníženej fenotypovej citlivosti na lopinavir pri vírusoch, selektovaných inými inhibítormi proteáz. Bola hodnotená antivírusová aktivita lopinaviru *in vitro* proti 112 klinickým izolátom, získaným od pacientov, u ktorých zlyhala terapia s jedným alebo viacerými inhibítormi proteáz. Medzi týmito izolátmi boli spojené so zníženou *in vitro* citlivosťou na lopinavir nasledovné mutácie HIV proteázy: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V a L90M. Medián  $EC_{50}$  lopinaviru proti izolátom s 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami vo vyššie uvedených polohách aminokyselín bol 0,8; 2,7; 13,5 a 44,0-krát vyšší ako  $EC_{50}$  proti divokému typu HIV. Všetkých 16 vírusov, ktoré vykazovali > 20-násobnú zmenu v citlivosti, mali mutácie v polohách 10, 54, 63 plus 82 a/alebo 84. Navyše obsahovali medián 3 mutácií aminokyselín v polohách 20, 24, 46, 53, 71 a 90. U pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítormi proteázy, ktorí dostávali lopinavir/ritonavir, sa okrem mutácií opísaných vyššie zaznamenali v izolátoch po s obnovenou replikáciou mutácie V32I a I47A so zníženou citlivosťou na lopinavir a u pacientov liečených lopinavirom/ritonavikom sa zaznamenali v izolátoch s obnovenou replikáciou mutácie I47A a L76V so zníženou citlivosťou na lopinavir.

Záver, týkajúci sa relevancie jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorcov sa môžu pri získavaní dodatočných údajov ďalej meniť, pre analýzu výsledkov rezistenčných testov sa preto odporúča zoznámiť sa vždy so súčasnými interpretáciami.

### *Antivírusová aktivita lopinaviru/ritonaviru u pacientov, u ktorých zlyhala terapia inhibítormi proteázy*

U 56 pacientov, u ktorých predtým zlyhala liečba s viacerými inhibítormi proteáz, sa študoval klinický význam zníženej *in vitro* citlivosti lopinaviru hodnotením virologickej odpovede na terapiu lopinavirom/ritonavikom, s ohľadom na pôvodný vírusový genotyp a fenotyp.  $EC_{50}$  lopinaviru proti 56 pôvodným vírusovým izolátom bola 0,6 až 96-násobne vyššia ako  $EC_{50}$  proti divokému typu HIV. Po

48 týždňoch liečby lopinavirom/ritonavírom, efavirenzom a inhibítormi nukleozidovej reverznej transkriptázy sa pozoroval výskyt plazmatickej HIV RNA  $\leq$  400 kópií/ml u 93% (25/27), 73% (11/15) a 25% (2/8) pacientov s < 10-násobným, 10 až 40-násobným a > 40-násobným znížením citlivosti na lopinavir oproti pôvodnému stavu. Okrem toho bola pozorovaná virologická odpoveď u 91% (21/23), 71% (15/21) a 33% (2/6) pacientov s 0 - 5, 6 - 7 a 8 - 10 mutáciami z vyššie uvedených mutácií v HIV proteáze, ktoré boli spojené so zníženou *in vitro* citlivosťou na lopinavir. Keďže títo pacienti neboli predtým vystavení účinku lopinaviru/ritonaviru alebo efavirenzu, za časť z týchto odpovedí môže byť zodpovedná antivírusová aktivita efavirenzu, najmä u pacientov s vírusom vysoko rezistentným na lopinavir. Táto štúdia neobsahovala kontrolnú skupinu pacientov, ktorí neužívali lopinavir/ritonavir.

### Skrížená rezistencia

Účinok iných inhibítorov proteázy proti izolátom, ktoré vyvolali nárast rezistencie na lopinavir po podávaní lopinaviru/ritonaviru u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy: Prítomnosť skríženej rezistencie na iné inhibítory proteázy sa analyzovala v 18 izolátoch s obnovenou replikáciou, ktoré preukázali rozvoj rezistencie na lopinavir počas 3 štúdií fázy II a jednej štúdie fázy III s lopinavirom/ritonavírom u pacientov s predchádzajúcou liečbou inhibítorom proteázy. V porovnaní s divokým typom vírusu bolo priemerné zvýšenie IC<sub>50</sub> lopinaviru v 18 východiskových izolátoch 6,9-násobné a 63-násobné v izolátoch s obnovenou replikáciou. Vo všeobecnosti sa izoláty s obnovenou replikáciou buď nezmenili (ak boli skrížene rezistentné na začiatku liečby) alebo vyvinuli významnú skríženú rezistenciu na indinavir, sachinavir a atazanavir. Zaznamenali sa mierne zníženia účinku amprenaviru s priemerným zvýšením IC<sub>50</sub> od 3,7-násobného vo východiskových izolátoch do 8-násobného v izolátoch s obnovenou replikáciou. V porovnaní s divokým typom vírusu mali izoláty s nezmenenou citlivosťou na tipranavir priemerné zvýšenie IC<sub>50</sub> na začiatku 1,9-násobné a izoláty s obnovenou replikáciou 1,8-násobné. Dodatočné informácie o užívaní tipranaviru vrátane genotypových prediktorov odpovede pri liečbe infekcie HIV-1 rezistentnej na lopinavir, pozri v súhrne charakteristických vlastností Aptivisu.

### Klinické výsledky

Účinky lopinaviru/ritonaviru (v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami) na biologické markery (plazmatické hladiny HIV RNA a počet CD4+ T-buniek) boli sledované v kontrolovaných štúdiách lopinaviru/ritonaviru, trvajúcich 48 až 360 týždňov.

#### *Použitie u dospelých*

Pacienti bez predchádzajúcej antiretrovírusovej terapie

Štúdia M98-863 bola randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia so 653 pacientmi bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby, v ktorej sa porovnával lopinavir/ritonavir (400/100 mg dvakrát denne) s nelfinavirom (750 mg trikrát denne) plus stavudín a lamivudín. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 259 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie: 2 až 949 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná východisková hodnota plazmatickej HIV-1 RNA bola 4,9 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie: 2,6 až 6,8 log<sub>10</sub> kópií/ml).

Tabuľka 1

<b>Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
HIV RNA < 400 kópií/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kópií/ml*†	67%	52%
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm <sup>3</sup> ) oproti východiskovej hodnote	207	195

\* intent-to-treat analýza, kde sa pacienti s chýbajúcimi hodnotami považujú za pacientov s virologickým zlyhaním

† p < 0,001

Stotrinásť pacientov liečených nelfinavirom a 74 pacientov liečených lopinavirom/ritonavírom malo počas liečby v týždňoch 24 až 96 viac ako 400 kópií HIV RNA/ml. Z toho sa mohli použiť na testovanie rezistencie izoláty od 96-tich pacientov liečených nelfinavirom a 51 pacientov liečených lopinavirom/ritonavírom. Rezistencia na nelfinavir, definovaná ako prítomnosť D30N alebo L90M mutácií proteázy, bola pozorovaná u 41/96 (43%) pacientov. Rezistencia na lopinavir, definovaná ako prítomnosť akejkoľvek primárnej mutácie alebo mutácie aktívneho miesta proteázy (pozri vyššie), sa pozorovala u 0/51 (0%) pacientov. Chýbanie rezistencie na lopinavir bolo potvrdené fenotypovými analýzami.

Štúdia M05-730 bola randomizovaná, otvorená, multicentrická skúška porovnávajúca liečbu lopinavirom/ritonavírom 800/200 mg raz denne spolu s tenofovirom DF a emtricitabínom a liečbu lopinavirom/ritonavírom 400/100 mg dvakrát denne spolu s tenofovirom DF a emtricitabínom u 664 pacientov bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Vzhľadom na farmakokinetickú interakciu medzi lopinavirom/ritonavírom a tenofovirom (pozri časť 4.5) nemusia byť výsledky tejto štúdie striktne extrapolovateľné v prípade, že sa používa iný základný režim s lopinavirom/ritonavírom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 a dostávali buď lopinavir/ritonavir 800/200 mg raz denne (n = 333) alebo lopinavir/ritonavir 400/100 mg dvakrát denne (n = 331). Ďalšie rozdelenie v rámci každej skupiny bolo 1:1 (tablety a mäkké kapsuly). Pacienti dostávali buď tablety alebo mäkké kapsuly počas 8 týždňov, potom bola všetkým pacientom podávaná tabletová lieková forma raz denne alebo dvakrát denne až do ukončenia štúdie. Pacienti dostávali emtricitabín 200 mg raz denne a tenofovir DF 300 mg raz denne. V protokole definovaná non-inferiorita dávkovania raz denne v porovnaní s dávkovaním dvakrát denne bola preukázaná, ak dolná hranica 95% intervalu spoľahlivosti pre rozdiel v pomere reagujúcich subjektov (raz denne mínus dvakrát denne) vylúčila -12% v 48. týždni. Priemerný vek zaradených pacientov bol 39 rokov (rozpätie: 19 až 71); 75% bolo kaukasskej rasy a 78% bolo mužov. Priemerná východisková hodnota počtu CD4+ T-buniek bola 216 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie: 20 až 775 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 5,0 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie: 1,7 až 7,0 log<sub>10</sub> kópií/ml).

Tabuľka 2

Virologická odpoveď subjektov skúšania v 48. týždni a v 96. týždni						
	48. týždeň			96. týždeň		
	Raz denne	Dvakrát denne	Rozdiel [95% IS]	Raz denne	Dvakrát denne	Rozdiel [95% IS]
NC = zlyhanie	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]
Pozorované hodnoty	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]
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm <sup>3</sup> ) oproti východiskovej hodnote	186	198		238	254	

Počas 96. týždňa boli k dispozícii výsledky testov genotypovej rezistencie od 25 pacientov užívajúcich liek raz denne a 26 pacientov užívajúcich liek 2-krát denne, ktorí mali nekompletnú virologickú odpoveď. V skupine pacientov, užívajúcich liek raz denne sa rezistencia na lopinavir nepozorovala u žiadneho pacienta a v skupine pacientov, užívajúcich liek 2-krát denne sa u 1 pacienta so signifikantnou rezistenciou na inhibitor proteázy na začiatku liečby pozorovala aj rezistencia na lopinavir v skúšaní.

Pretrvávajúca virologická odpoveď na lopinavir/ritonavir (v kombinácii s inhibítormi nukleozidovej/nukleotidovej reverznej transkriptázy) bola pozorovaná aj v malej štúdií fázy II (M97-720) počas 360 týždňov liečby. V štúdií bolo pôvodne lopinavirom/ritonavírom liečených 101 pacientov (vrátane 51 pacientov, ktorí dostávali 400/100 mg dvakrát denne a 49 pacientov, ktorí dostávali buď 200/100 mg dvakrát denne alebo 400/200 mg dvakrát denne). Všetci pacienti medzi 48. týždňom a 72. týždňom prešli do otvorenej fázy štúdie s lopinavirom/ritonavírom s dávkou 400/100 mg dvakrát denne. Štúdiu prerušilo 39 pacientov (39%) vrátane 16 (16%) prerušení kvôli nežiaducim udalostiam, z ktorých jedno bolo spojené s úmrtím. Štúdiu ukončilo 61 pacientov (odporúčanú dávku 400/100 mg dvakrát denne dostalo počas štúdie 35 pacientov).

Tabuľka 3

<b>Výsledky v 360. týždni: skúšanie M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=100)</b>
HIV RNA < 400 kópií/ml	61%
HIV RNA < 50 kópií/ml	59%
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm <sup>3</sup> ) oproti východiskovej hodnote	501

Počas 360 týždňov liečby bola úspešne vykonaná genotypová analýza vírusových izolátov u 19 z 28 pacientov s potvrdenou HIV RNA v počte viac ako 400 kópií/ml, pričom neboli odhalené žiadne mutácie primárneho alebo aktívneho miesta proteázy (aminokyseliny na pozíciách 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 a 90) alebo fenotypová rezistencia proteázového inhibítora.

*Pacienti s predchádzajúcou antiretrovírusovou terapiou*

M06-802 bola randomizovaná otvorená štúdia, v ktorej sa porovnávala bezpečnosť, znášanlivosť a antivírusová aktivita tabliet lopinaviru/ritonaviru v dávkovaní jedenkrát denne a dvakrát denne u 599 pacientov s detekovateľnou vírusovou záťažou počas užívania ich súčasnej antivírusovej liečby. Pacienti sa predtým neliečili lopinavirom/ritonavírom. Pacienti boli náhodne vybraní v pomere 1:1 na liečbu lopinavirom/ritonavírom v dávke 800/200 mg jedenkrát denne (n = 300) alebo na liečbu lopinavirom/ritonavírom v dávke 400/100 mg dvakrát denne (n = 299). Pacienti dostávali minimálne dva nukleozidové/nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy, ktoré vybral skúšajúci. Zaradená populácia mala stredne veľkú skúsenosť s PI, pričom viac ako polovica pacientov nikdy predtým nedostávala PI a približne 80% pacientov malo vírusový kmeň s menej ako 3 mutáciami PI. Priemerný vek zaradených pacientov bol 41 rokov (rozpätie: 21 až 73); 51% bolo kaukazskej rasy a 66% bolo mužov. Priemerný východiskový počet CD4+ T-buniek bol 254 buniek/mm<sup>3</sup> (rozpätie: 4 až 952 buniek/mm<sup>3</sup>) a priemerná východisková hodnota HIV-1 RNA v plazme bola 4,3 log<sub>10</sub> kópií/ml (rozpätie: 1,7 až 6,6 log<sub>10</sub> kópií/ml). Asi 85% pacientov malo vírusovú záťaž < 100 000 kópií/ml.

Tabuľka 4

<b>Virologická odpoveď subjektov skúšania v 48. týždni skúšania 802</b>			
	<b>Raz denne</b>	<b>Dvakrát denne</b>	<b>Rozdiel [95% IS]</b>
NC = zlyhanie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Pozorované hodnoty	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Priemerný nárast počtu CD4+ T- buniek (bunky/mm <sup>3</sup> ) oproti východiskovej hodnote	135	122	

Počas 48. týždňa boli k dispozícii výsledky testov genotypovej rezistencie od 75 pacientov užívajúcich liek raz denne a 75 pacientov užívajúcich liek 2-krát denne, ktorí mali nekompletnú virologickú odpoveď. V skupine pacientov, užívajúcich liek raz denne sa u 6/75 (8%) pacientov pozorovali novoobjavené primárne mutácie proteázových inhibítorov (kodóny 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), rovnako ako u 12/77 (16%) pacientov zo skupiny, užívajúcej liek 2-krát denne.

#### *Pediatrické použitie*

M98-940 bola otvorená štúdia s tekutou formou lopinavir/ritonaviru u 100 pediatrických pacientov, predtým neliečených (44%) alebo liečených (56%) antiretrovírusovou liečbou. Žiaden z pacientov nebol predtým liečený inhibítorom nenukleozidovej reverznej transkriptázy. Pacienti boli randomizovaní do skupín s 230 mg lopinaviru/57,5 mg ritonaviru na m<sup>2</sup> alebo 300 mg lopinaviru/7 mg ritonaviru na m<sup>2</sup>. Pacienti bez predchádzajúcej liečby užívali aj inhibítory nukleozidovej reverznej transkriptázy. Pacienti s predchádzajúcou liečbou užívali nevirapín s jedným až dvomi inhibítormi nukleozidovej reverznej transkriptázy. Bola hodnotená bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetický profil oboch dávkovacích režimov po 3 týždňoch terapie u každého pacienta. Následne všetci pacienti pokračovali v liečbe s dávkou 300/75 mg na m<sup>2</sup>. Priemerný vek pacientov bol 5 rokov (rozmedzie od 6 mesiacov do 12 rokov), z čoho malo 14 pacientov menej ako 2 roky a 6 pacientov jeden rok alebo menej. Priemerný počet CD4+ T-buniek pred začiatkom liečby bol 838 buniek/mm<sup>3</sup> a priemerný počet HIV-1 RNA v plazme 4,7 log<sub>10</sub> kópií/ml.

Tabuľka 5

<b>Výsledky v 48. týždni: skúšanie M98-940</b>		
	<b>Bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby (N=44)</b>	<b>S predchádzajúcou antiretrovírusovou liečbou (N=56)</b>
HIV RNA < 400 kópií/ml	84%	75%
Priemerný nárast počtu CD4+ T-buniek (bunky/mm <sup>3</sup> ) oproti východiskovej hodnote	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektívna, multicentrická, randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá hodnotila farmakokinetický profil, účinnosť a bezpečnosť podávania tabliet lopinaviru/ritonaviru 100 mg/25 mg dávkovaných na základe telesnej hmotnosti dvakrát denne v porovnaní s podávaním jedenkrát denne ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej terapie (cART) u HIV-1 infikovaných detí s virologickou supresiou (n = 173). Deti mohli byť zaradené do štúdie, ak boli vo veku < 18 rokov, mali telesnú hmotnosť ≥ 15 kg, dostávali terapiu cART, ktorá zahŕňala lopinavir/ritonavir, mali < 50 kópií HIV-1 ribonukleovej kyseliny (RNA)/ml počas najmenej 24 týždňov a boli schopné prehĺtať tablety. V 48. týždni bola účinnosť a bezpečnosť dávkovania tabliet lopinaviru/ritonaviru 100 mg/25 mg dvakrát denne u pediatrickej populácie (n = 87) v súlade so zisteniami o účinnosti a bezpečnosti v predchádzajúcich štúdiách u dospelých a pediatrických pacientoch s podávaním lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne. Percento pacientov, u ktorých sa potvrdila obnovená replikácia vírusu ≥ 50 kópií /ml počas 48 týždňov sledovania, bolo vyššie u pediatrických pacientov užívajúcich tablety lopinaviru/ritonaviru jedenkrát denne (12%) ako u pacientov, ktorí dostávali dávku dvakrát denne (8%, p = 0,19), najmä z dôvodu nižšieho dodržiavania liečby v skupine s liečbou jedenkrát denne. Údaje o účinnosti v prospech režimu dávkovania dvakrát denne sú potvrdené rozdielom vo farmakokinetických parametroch, ktoré sú významne v prospech režimu dvakrát denne (pozri časť 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické vlastnosti lopinaviru, podávaného súbežne s ritonavírom, boli hodnotené u zdravých dospelých dobrovoľníkov aj u HIV infikovaných pacientov. Neboli pozorované žiadne zásadné rozdiely medzi týmito skupinami. Lopinavir je v podstate kompletne metabolizovaný CYP3A. Ritonavir inhibuje metabolizmus lopinaviru, čím zvyšuje plazmatické hladiny lopinaviru. V rôznych štúdiách viedlo podávanie lopinaviru/ritonaviru v dávke 400/100 mg dvakrát denne k priemernej rovnovážnej plazmatickej koncentrácii lopinaviru 15 až 20-násobne vyššej, ako bola koncentrácia

ritonaviru u HIV infikovaných pacientov. Plazmatické hladiny ritonaviru predstavovali menej ako 7% hladín, ktoré sa dosiahli pri dávke ritonaviru 600 mg dvakrát denne. Antivírusová  $EC_{50}$  lopinaviru *in vitro* je približne 10-násobne nižšia ako  $EC_{50}$  ritonaviru. Antivírusový účinok lopinaviru/ritonaviru je teda spôsobený lopinavirom.

### Absorpcia

Viacnásobné podávanie 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla viedlo k priemernej maximálnej plazmatickej koncentrácii ( $C_{max}$ ) lopinaviru  $\pm$  SD  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , ktorá sa dosahovala približne 4 hodiny po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred prvou rannou dávkou bola  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . Priemerná AUC lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale bola  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Absolútna biologická dostupnosť lopinaviru v kombinovanom prípravku s ritonavírom u ľudí nebola stanovená.

### Účinky potravy na perorálnu absorpciu

Podanie jednorazovej dávky 400/100 mg tabliet lopinaviru/ritonaviru po jedle (s vysokým obsahom tuku, 872 kcal, z toho 56% tuk) v porovnaní s podaním nalačno sa nespájal so signifikantnými zmenami v  $C_{max}$  a  $AUC_{inf}$ . Preto sa tablety lopinaviru/ritonaviru môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Ukázalo sa, že bez ohľadu na stav príjmu potravy majú tablety lopinaviru/ritonaviru v porovnaní s mäkkými kapsulami lopinaviru/ritonaviru menšiu farmakokinetickú variabilitu.

### Distribúcia

V rovnovážnom stave je väzba lopinaviru na sérové proteíny približne 98 - 99%. Lopinavir sa viaže na alfa-1 kyslý glykoproteín (AAG) aj na albumín, avšak má vyššiu afinitu pre AAG. V rovnovážnom stave zostáva väzba lopinaviru na proteíny konštantná v sledovanom rozsahu koncentrácií po podaní 400/100 mg lopinaviru/ritonaviru dvakrát denne a je podobná u zdravých dobrovoľníkov aj HIV-  
pozitívnych pacientov.

### Biotransformácia

Pokusy *in vitro* s ľudskými hepatálnymi mikrozómami naznačujú, že lopinavir je primárne metabolizovaný oxidatívnou cestou. Lopinavir je extenzívne metabolizovaný hepatálnym cytochrómovým systémom P450, takmer výlučne izoenzýmom CYP3A. Ritonavir je silným inhibítorom CYP3A, čím inhibuje metabolizmus lopinaviru a vedie k zvýšeným plazmatickým hladinám lopinaviru. V štúdií s  $^{14}\text{C}$ -lopinavirom u ľudí sa ukázalo, že 89% plazmatickej rádioaktivity po jednorazovej 400/100 mg dávke lopinaviru/ritonaviru tvorí materské liečivo. U ľudí bolo identifikovaných minimálne 13 oxidatívnych metabolitov lopinaviru. Epimerický pár 4-oxo a 4-hydroxymetabolitu je hlavným metabolitom s antivírusovou aktivitou, ale predstavuje len nepatrné množstvo z celkovej plazmatickej rádioaktivity. Bolo dokázané, že ritonavir indukuje metabolické enzýmy, čo vedie k indukcii jeho vlastného metabolizmu a pravdepodobne aj k indukcii metabolizmu lopinaviru. Koncentrácie lopinaviru pred podaním ďalšej dávky klesajú počas viacnásobného podávania a stabilizujú sa približne po 10 dňoch až 2 týždňov.

### Eliminácia

Po 400/100 mg dávke  $^{14}\text{C}$ -lopinaviru/ritonaviru sa dostane približne  $10,4 \pm 2,3\%$  podanej dávky  $^{14}\text{C}$ -lopinaviru do moču a  $82,6 \pm 2,5\%$  do stolice. Nezmenený lopinavir sa dostane v množstve približne 2,2% podanej dávky do moču a 19,8% do stolice. Po viacnásobnej dávke je menej ako 3% dávky lopinaviru vylučovanej močom v nezmenenej forme. Účinný polčas (pomer maximálnej a minimálnej hladiny) lopinaviru pri 12-hodinovom dávkovacom intervale je priemerne 5-6 hodín a zdanlivý perorálny klírens (CL/F) lopinaviru je 6 až 7 l/h.

Dávkovanie raz denne: Hodnotila sa farmakokinetika lopinaviru/ritonaviru podávanej raz denne HIV-infikovaným subjektom bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg sa podávala v kombinácii s emtricitabínom 200 mg a tenofovirom DF 300 mg v dávkovacom režime

raz denne. Pri viacnásobnom podaní 800/200 mg lopinaviru/ritonaviru jedenkrát denne počas 2 týždňov bez obmedzenia jedla (n = 16) bola priemerná maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) lopinaviru  $\pm$  SD  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , ktorá sa dosahovala približne 6 hodín po podaní. Priemerná minimálna koncentrácia v rovnovážnom stave pred rannou dávkou bola  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . AUC lopinaviru pri 24-hodinovom dávkovacom intervale bola v priemere  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g h/ml}$ .

V porovnaní s dávkovacím režimom dvakrát denne je podávanie raz denne spojené s redukciou hodnôt  $C_{min}/C_{trough}$  približne o 50%.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Pediatrickí pacienti*

Existujú len obmedzené farmakokinetické údaje u detí mladších ako 2 roky. Farmakokinetika lopinaviru/ritonaviru perorálneho roztoku 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne a 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne bola študovaná celkovo u 53 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov. Priemerná AUC lopinaviru v rovnovážnom stave bola  $72,6 \pm 31,1$   $\mu\text{g h/ml}$ ,  $C_{max}$   $8,2 \pm 2,9$   $\mu\text{g/ml}$  a  $C_{min}$   $3,4 \pm 2,1$   $\mu\text{g/ml}$  po podávaní lopinaviru/ritonaviru perorálneho roztoku 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne bez nevirapínu (n = 12) a boli  $85,8 \pm 36,9$   $\mu\text{g h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3$   $\mu\text{g/ml}$  a  $3,6 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  pri dávke 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne s nevirapínom (n = 12). Dávkovací režim 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne bez nevirapínu a 300/75 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denne s nevirapínom viedlo k plazmatickým koncentráciám lopinaviru podobným ako u dospelých pacientov s dávkovacím režimom 400/100 mg dvakrát denne bez nevirapínu.

#### *Pohlavie, rasa a vek*

Farmakokinetika lopinaviru/ritonaviru nebola študovaná u starších ľudí. U dospelých pacientov neboli pozorované žiadne rozdiely vo farmakokinetike vo vzťahu k veku a pohlaviu. Nezistili sa farmakokinetické rozdiely v závislosti od rasy.

#### *Gravidita a popôrodné obdobie*

V otvorenej farmakokinetickej štúdií dostávalo 12 HIV-infikovaných gravidných žien, ktoré boli na začiatku štúdie v menej ako 20. týždni gravidity a boli na antiretrovírusovej liečbe, dávku lopinaviru/ritonaviru 400 mg/100 mg (dve tablety 200/50 mg) až do 30. týždňa gravidity. Od 30. týždňa gravidity sa dávka zvýšila na 500/125 mg (dve tablety 200/50 mg a jedna tableta 100/25 mg) dvakrát denne až do 2. týždňa po pôrode. Plazmatické koncentrácie lopinaviru boli merané počas štyroch 12-hodinových časových úsekov, a to v priebehu druhého trimestra (20. – 24. týždeň gravidity), v treťom trimestri pred zvýšením dávky (30. týždeň gravidity), v treťom trimestri po zvýšení dávky (32. týždeň gravidity) a v 8. týždni po pôrode. Zvýšenie dávky nevedlo k signifikantnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií lopinaviru.

V ďalšej otvorenej farmakokinetickej štúdií dostávalo 19 HIV-infikovaných gravidných žien dávku lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne ako súčasť kombinovanej antiretrovírusovej liečby počas gravidity od doby pred počatím. Séria krvných vzoriek bola odobratá pred podaním dávky a v intervaloch v priebehu 12 hodín v 2. a 3. trimestri, pri pôrode, a 4 - 6 týždňov po pôrode (u žien, ktoré pokračovali v liečbe po pôrode) na farmakokinetickú analýzu hladín celkového a voľného lopinaviru v plazme.

Farmakokinetické údaje u HIV-1 infikovaných gravidných žien, užívajúcich tablety lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne sú uvedené v tabuľke 6 (pozri časť 4.2).



Tabuľka 6

<b>Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre lopinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných gravidných žien</b>			
<b>Pharmakokinetický parameter</b>	<b>2. trimester n = 17*</b>	<b>3. trimester n = 23</b>	<b>Popôrodné obdobie n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>pred</sub> podaním dávky µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pre C <sub>max</sub>			
** n = 16 pre C <sub>pred</sub> podaním dávky			

### *Renálna insuficiencia*

Farmakokinetika lopinaviru/ritonaviru nebola študovaná u pacientov s renálnou insuficienciou, avšak keďže renálny klírens lopinaviru je nepatrný, zníženie celkového klírnsu u pacientov s renálnou insuficienciou sa neočakáva.

### *Hepatálna insuficiencia*

Farmakokinetické parametre lopinaviru v rovnovážnom stave u HIV-infikovaných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene boli porovnávané s parametrami zistenými u HIV-infikovaných pacientov s normálnou funkciou pečene, v štúdií s viacnásobnými dávkami lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne. Bol pozorovaný približne 30% nárast v celkových koncentráciách lopinaviru, nepredpokladá sa však, že je klinicky významný (pozri časť 4.2).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u hlodavcov a psov identifikovali ako cieľové orgány pečeň, obličky, štítnu žľazu, slezinu a cirkulujúce erytrocyty. Pečeňové zmeny poukazujú na bunkový opuch s fokálnou degeneráciou. Zatiaľ čo expozícia vyvolávajúca tieto zmeny bola porovnateľná alebo nižšia ako klinická expozícia u ľudí, dávkovanie u zvierat bolo viac ako šesťkrát väčšie ako sú odporúčané klinické dávky. U myši bola preukázaná mierna tubulárna degenerácia obličiek pri minimálne dvojnásobnej expozícii ako je odporúčaná u ľudí; u potkanov a psov neboli obličky ovplyvnené. Znížená hladina sérového tyroxínu viedla k zvýšenému uvoľňovaniu TSH s následnou folikulárnou bunkovou hypertrofiou v štítnej žľaze potkanov. Tieto zmeny boli reverzibilné po ukončení podávania liečiva a neboli prítomné u myši a psov. Coombs negatívna anizocytóza a poikilocytóza boli pozorované u potkanov, nie však u myši alebo u psov. Zväčšenie sleziny s histiocytózou bolo pozorované u potkanov, nie však u ostatných druhov. Zvýšenie sérového cholesterolu bolo zistené u hlodavcov, ale nie u psov, zatiaľ čo triglyceridy boli zvýšené iba u myši.

Počas štúdií *in vitro* boli inhibované klonované ľudské srdcové draslíkové kanály (HERG) o 30% pri najvyšších testovaných koncentráciách lopinaviru/ritonaviru, ktoré zodpovedali expozícii 7-násobku celkovej a 15-násobku maximálnych plazmatických koncentrácií lopinaviru, dosiahnutých u ľudí pri maximálnych odporúčaných terapeutických dávkach. Pre porovnanie podobné koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali oneskorenie repolarizácie v srdcových Purkyňových vláknach psa. Nižšie koncentrácie lopinaviru/ritonaviru nespôsobovali významnú blokádu draslíkového vstupu (HERG). Štúdie tkanivovej distribúcie, vykonané na potkanoch, nesvedčia o významnej retencii liečiva v srdci; 72-hodinová AUC v srdci bola približne 50% nameranej plazmatickej AUC. Preto je opodstatnené sa domnievať, že hladiny lopinaviru v srdci nebudú signifikantne vyššie ako plazmatické hladiny.

U psov boli na elektrokardiograme pozorované prominujúce vlny U spolu s predĺženým intervalom PR a bradykardiou. Predpokladá sa, že tieto účinky boli spôsobené elektrolytovou nerovnováhou.

Klinický význam týchto predklinických údajov nie je známy, avšak potenciálne účinky tohto lieku na srdce u ľudí nie je možné vylúčiť (pozri aj časti 4.4 a 4.8).

U potkanov bola pri podávaní dávok toxických pre matku pozorovaná embryotoxicita (potraty, znížená životnosť plodov, znížená telesná hmotnosť plodov, zvýšená frekvencia odchýlok kostry)

a toxicita pri postnatálnom vývoji (znížené prežívanie mláďat). Systémová expozícia lopinaviru/ritonaviru v dávkach toxických pre matku a vývoj plodu bola nižšia ako zamýšľaná terapeutická expozícia u ľudí.

Dlhodobé štúdie karcinogenity lopinaviru/ritonaviru na myšiach ukázali negenotoxickú mitogénnu indukciu tumorov pečene. Toto riziko je všeobecne považované za málo významné pre ľudí.

Štúdie karcinogenity na potkanoch neodhalili žiadne tumorogénne nálezy. V súbore testov *in vitro* a *in vivo* vrátane Amesovho testu bakteriálnej reverznej mutácie, testu myšieho lymfómu, myšieho mikrojadrového testu a testu chromozomálnych aberácií ľudských lymfocytov nebolo zistené, že by lopinavir/ritonavir bol mutagénny alebo klastogénny.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Tableta obsahuje

sorbitánlaurát  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
kopovidón  
nátrium-stearylfumarát

#### Filmový obal

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
macrogol  
hydroxypropylcelulóza  
mastenec  
koloidný oxid kremičitý  
polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

HDPE fľaška: Po prvom otvorení použite do 120 dní.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.

Podmienky uchovávania po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety

OPA/Al/PVC-hliníkové blistrové balenie. Dostupné veľkosti balenia sú:

- 60 (2 škatuľky po 30 alebo 2 škatuľky po 30 x1 jednotlivá dávka) filmom obalených tabliet.

HDPE fľaška s bielym nepriehľadným polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou hliníkovou vložkou a vysúšadlom. Dostupné veľkosti balenia sú:

- 1 fľaška po 60 filmom obalených tabliet.

#### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

OPA/Al/PVC-hliníkové blistrové balenie. Dostupné veľkosti balenia sú:

- 120 (4 škatuľky po 30 alebo 4 škatuľky po 30 x1 jednotlivá dávka) alebo 360 (12 škatuliek po 30) filmom obalených tabliet.

HDPE fľaška s bielym nepriehľadným polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s indukčne tesniacou hliníkovou vložkou a vysúšadlom. Dostupné veľkosti balenia sú:

- 1 fľaška po 120 filmom obalených tabliet.
- Viacpočetné balenie obsahujúce 360 (3 fľašky po 120) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 14 Január 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. novembra 2020

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Holandsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

120 (4 balenia po 30) filmom obalených tabliet  
120x1 (4 balenia po 30x1) filmom obalených tabliet  
360 (12 balení po 30) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA NA BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet

30x1 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1067/004 – 120 filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1067/006 – 120x1 filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1067/005 – 360 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUEKA (FLAŠKA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.  
Neprehltnite vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 120 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1067/008

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA FĽAŠKU VIACPOČETNÉHO BALENIA (S „BLUE BOXOM“)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

Viacpočetné balenie: 360 (3 fľašky s obsahom 120) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.  
Neprehltnite vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 120 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1067/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA NA FEAŠKU VIACPOČETNÉHO BALENIA (BEZ „BLUE BOXU“)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

Súčasť viacpočetného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.  
Neprehltnite vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 120 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1067/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**FEAŠKA (ŠTÍTOK)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 200 mg lopinaviru spolu s 50 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

120 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 120 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1067/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 (2 balenia po 30) filmom obalených tabliet  
60x1 (2 balenia po 30x1) filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA NA BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

30 filmom obalených tabliet  
30x1 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/15/1067/001 – 60 filmom obalených tabliet  
EU/1/15/1067/002 – 60x1 filmom obalených tabliet

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA (FEAŠKA)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.  
Neprehltnite vysúšadlo.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 120 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1067/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**FEAŠKA (ŠTÍTK)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety  
lopinavir/ritonavir

**2. LIEČIVÁ**

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg lopinaviru spolu s 25 mg ritonaviru na zlepšenie farmakokinetiky.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta

60 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 120 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/15/1067/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Neaplikovateľné.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

Neaplikovateľné.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety

lopinavir/ritonavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie pre vás alebo vaše dieťa.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Lopinavir/Ritonavir Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Ako užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Lopinavir/Ritonavir Mylan a na čo sa používa**

- Lekár vám predpísal lopinavir/ritonavir na zlepšenie kontroly vašej infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Lopinavir/ritonavir spôsobuje spomalenie šírenia infekcie vo vašom tele.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan nevylieči infekciu HIV alebo AIDS.
- Lopinavir/ritonavir užívajú 2-ročné alebo staršie deti, dospelávajúci a dospelí, ktorí sú infikovaní vírusom HIV, vírusom, ktorý spôsobuje AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje liečivá lopinavir a ritonavir. Lopinavir/ritonavir je antiretrovírusový liek. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteázy.
- Lopinavir/ritonavir sa predpisuje na použitie v kombinácii s inými protívírusovými liekmi. Lekár s vami preberie liečbu a určí, ktoré lieky sú pre vás najvhodnejšie.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Lopinavir/Ritonavir Mylan**

**Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan, ak:**

- ste alergický na lopinavir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- máte závažné problémy s pečeňou.

**Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan so žiadnym z nasledovných liekov:**

- astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov - tieto lieky môžu byť dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
- perorálny midazolam (užitý ústami), triazolam (používané na uvoľnenie úzkosti a/alebo liečbu porúch spánku);
- pimizid (používaný na liečbu schizofrénie);
- kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy);
- lurasidón (používaný na liečbu depresie);

- ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pectoris]);
- cisaprid (používaný pri niektorých žalúdočných problémoch);
- ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy);
- amiodarón, dronedarón (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu);
- lovastatín, simvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný u mužov na liečbu príznakov zväčšenej prostaty (benígnej hyperplázie prostaty (BHP)));
- kyselina fusidová (používaná na liečbu kožných infekcií spôsobených baktériami *Stafylococcus*, akými sú impetigo a infekčná dermatitída. Kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolchicín (používaný na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvírom alebo bez neho (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- avanafil alebo vardenafil (používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- sildenafil používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne). Sildenafil používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

**Prečítajte si zoznam liekov nižšie v časti “Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan“, kde nájdete informácie o niektorých ďalších liekoch, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť.**

Ak v súčasnosti užívate akýkoľvek z týchto liekov, poraďte sa so svojim lekárom o nevyhnutných zmenách buď v liečbe vašich ďalších ochorení alebo vo vašej antiretrovírusovej liečbe.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik.

### Dôležité informácie

- Aj u ľudí užívajúcich lopinavir/ritonavir sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby súvisiace s ochorením HIV a AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania lopinaviru/ritonaviru zostali pod dohľadom svojho lekára.
- **Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek**, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie prenosu infekcie na iných ľuďoch.

### Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/ste mali

- **Hemofiliu (dedičnú krvácavosť)** typu A a B, pretože lopinavir/ritonavir môže zvýšiť riziko krvácania.
- **Diabetes (cukrovku)**, pretože u pacientov užívajúcich lopinavir/ritonavir bolo zaznamenané zvýšenie cukrov v krvi.
- **Problémy s pečeňou** v minulosti, pretože pacienti s ochorením pečene v minulosti, vrátane chronickej hepatitídy (zápalu pečene) B alebo C, majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov súvisiacich s pečeňou.



## Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, ťažkosti s dýchaním a závažná slabosť svalov horných a dolných končatín, pretože tieto príznaky môžu znamenať zvýšené hladiny kyseliny mliečnej.
- Smäd, časté močenie, rozmazané videnie alebo zníženie telesnej hmotnosti, pretože to môže znamenať zvýšené hladiny cukru v krvi.
- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, pretože tieto príznaky môžu svedčiť pre veľký nárast množstva triacylglycerolov (tukov v krvi), čo sa považuje za rizikový faktor pankreatitídy (zápalu pankreasu).
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekciou, ktorá sa vyskytuje u ľudí so zníženou imunitou) v minulosti sa v krátkom čase po začatí anti-HIV liečby môžu objaviť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.  
Okrem oportúnnych infekcií sa môžu po začatí užívania liekov na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, bolesti a pobolievanie** (najmä bedrového, kolenného a ramenného kĺbu) a ťažkosti pri pohybe, pretože u niektorých pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou krvného zásobenia kosti). Dĺžka kombinovanej antiretrovirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia (zníženie aktivity imunitného systému), vyšší index telesnej hmotnosti môžu byť, medzi inými, niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby.
- **Svalová bolesť**, citlivosť alebo slabosť, najmä v kombinácii s týmito liekmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové poruchy závažné.
- Príznaky ako závrat, točenie hlavy, mdloby alebo pocitovanie nezvyčajného tlkotu srdca. Lopinavir/ritonavir môže zapríčiniť zmeny v srdcovom rytme a elektrickej aktivite vášho srdca. Tieto zmeny môžu byť viditeľné na EKG (elektrokardiogram).

## Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan

**Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky,**

**povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

- antibiotiká (napr. rifabutín, rifampicín, klaritromycín);
- lieky proti rakovine (napr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín);
- lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepresíva (napr. trazodón, bupropión);
- lieky na epilepsiu (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, lamotrigín a valproát);
- lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lieky proti dne (napr. kolchicín). Lopinavir/Ritonavir Mylan s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie “**Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan**”);
- liek proti tuberkulóze (bedachilín, delamanid);
- protivírusové lieky používané na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lieky na erektilnú dysfunkciu (napr. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov (napr. osteomyelitídy);

- lieky na srdce vrátane:
  - digoxínu;
  - blokátorov vápnikových kanálov (napr. felodipín, nifedipín, nikardipín);
  - liekov používaných na úpravu srdcového rytmu (napr. bepridil, systémový lidokaín, chinidín);
- antagonista HIV CCR5 (napr. maravirok);
- inhibítor HIV-1 integrázy (napr. raltegravir);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- lieky používané na znižovanie cholesterolu v krvi (napr. atorvastatín, lovastatín, rosuvastatín alebo simvastatín);
- lieky používané na liečbu astmy a ďalších pľúcnych ochorení, ako je napr. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) (napr. salmeterol);
- lieky používané na liečbu pľúcnej artériálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (napr. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. cyklosporín, sirolimus (rapamycín), takrolimus);
- lieky používané na odvykanie od fajčenia (napr. bupropión);
- lieky proti bolesti (napr. fentanyl);
- lieky podobné morfínu (napr. metadón);
- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (napr. efavirenz, nevirapín);
- perorálna antikoncepcia alebo antikoncepčná náplasť na zabránenie otehotneniu (pozri nižšie časť s názvom **Antikoncepcia**);
- inhibítory proteázy (napr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedatíva (napr. midazolam podaný injekčne);
- steroidy (napr. budezonid, dexametazón, flutikazón propionát, etinylestradiol, triamcinolón).

**Prečítajte si zoznam liekov vyššie v časti “Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan so žiadnym z nasledujúcich liekov”, kde sú uvedené informácie o liekoch, ktoré s lopinavirom/ritonavikom nesmiete užívať.**

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **Lieky na erektilnú dysfunkciu (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Neužívajte lopinavir/ritonavir**, ak práve užívate avanafil alebo vardenafil.
- Lopinavir/ritonavir nesmiete užívať spolu so sildenafilom, predpísaným na liečbu pľúcnej artériálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (pozri tiež vyššie časť **Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan**).
- Ak užívate sildenafil alebo tadalafil spolu s lopinavirom/ritonavikom, môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú nízky krvný tlak, strata vedomia, zmeny videnia a erekcia penisu trvajúca viac ako 4 hodiny. Ak erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, **okamžite** vyhľadajte lekársku pomoc, aby sa zabránilo trvalému poškodeniu vášho penisu. Lekár vám bude vedieť vysvetliť tieto príznaky.

#### **Antikoncepcia**

- Ak na zabránenie otehotnenia práve používate perorálnu antikoncepciu alebo antikoncepčnú náplasť, používajte aj ďalší alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm), pretože lopinavir/ritonavir môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie alebo antikoncepčnej náplasti.
- Lopinavir/ritonavir neznižuje riziko prenosu HIV na iné osoby. Na zabránenie prenosu ochorenia pohlavným stykom sa musia prijať primerané opatrenia (napr. používanie kondómu).

## Tehotenstvo a dojčenie

- Povedzte **ihneď** svojmu lekárovi, ak máte v úmysle otehotnieť, ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo ak dojčíte.
- Dojčiace matky nemajú užívať lopinavir/ritonavir, pokiaľ im to výslovne nenariadi lekár.
- Odporúča sa, aby ženy infikované HIV nedojčili svoje deti, pretože existuje možnosť prenosu infekcie HIV na dieťa materským mliekom.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lopinavir/ritonavir nebol špeciálne testovaný na možné účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť), ktoré ovplyvnia vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti bezpečne. Namiesto toho kontaktujte svojho lekára.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan

Je dôležité, aby sa tablety Lopinaviru/Ritonaviru Mylan prehltli vcelku, bez hryzenia, lámania alebo drvenia. Pacienti s problémami s prehĺtaním tabliet si majú skontrolovať dostupnosť vhodnejších liekových foriem.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste istý, ako máte užívať svoj liek, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

## Koľko Lopinavir/Ritonavir Mylan sa má užívať a kedy?

### Použitie u dospelých

- Zvyčajná dávka pre dospelých je 400 mg/100 mg dvakrát denne, t. j. každých 12 hodín, v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Dospelí pacienti, ktorí predtým neužívali iné antivírusové lieky, môžu tiež užívať tablety lopinaviru/ritonaviru raz denne v dávke 800 mg/200 mg. Lekár určí, aký počet tabliet máte užívať. Dospelí pacienti, ktorí predtým užívali iné antivírusové lieky, môžu užívať tablety lopinaviru/ritonaviru v dávke 800 mg/200 mg jedenkrát denne, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné.
- Lopinavir/ritonavir sa nesmie užívať raz denne s efavirenzom, nevirapínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

### Použitie u detí

- U detí určí lekár vhodnú dávku (počet tabliet) na základe výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Lopinavir/ritonavir sa dodáva aj ako 100 mg/25 mg filmom obalené tablety.

## Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac Lopinaviru/Ritonaviru Mylan, ako máte

- Ak zistíte, že ste užili viac lopinaviru/ritonaviru, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára.
- Ak sa nemôžete spojiť so svojím lekárom, choďte do nemocnice.

## **Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Lopinavir/Ritonavir Mylan**

### Ak užívate lopinavir/ritonavir dvakrát denne

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku do 6 hodín od normálnej doby dávkovania, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.
- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 6 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak užívate lopinavir/ritonavir raz denne

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku do 12 hodín od normálnej doby dávkovania, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.
- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 12 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

## **Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Neprestaňte užívať lopinavir/ritonavir alebo nemeňte dennú dávku bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.
- Aby bola infekcia HIV pod kontrolou, lopinavir/ritonavir sa má vždy užívať každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie.
- Užívanie lopinaviru/ritonaviru podľa odporúčania vám dá najlepšiu šancu na oddialenie vzniku rezistencie na tento liek.
- Ak vám nejaký vedľajší účinok bráni užívať lopinavir/ritonavir podľa odporúčania, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.
- Vždy majte poruke dostatok lopinaviru/ritonaviru, aby sa vám neminul. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok lopinaviru/ritonaviru, aby vám vydržal, kým nedostanete ďalší.
- Pokračujte v užívaní tohto lieku, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Môže byť ťažké odlíšiť vedľajšie účinky zapríčinené lopinavirom/ritonavirom od vedľajších účinkov iných liekov, ktoré užívate súbežne alebo od komplikácií infekcie HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

**U pacientov, ktorí užívali tento liek boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky.** Informujte ihneď svojho lekára o týchto alebo akýchkoľvek iných príznakoch. Ak tento stav pretrváva alebo sa zhoršuje, vyhľadajte lekársku pomoc.

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- hnačka;
- nevoľnosť;
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 ľudí

- zápal pankreasu;
- vracanie, zväčšenie brucha, bolesť v dolnej a hornej časti brucha, vetry, tráviace ťažkosti, znížená chuť do jedla; spätný tok žalúdočného obsahu do pažeráka, ktorý môže spôsobiť bolesť;
- **Povedzte svojmu lekárovi**, ak pociťujete nevoľnosť, máte bolesť brucha alebo vraciate, keďže tieto príznaky môžu poukazovať na pankreatitídu (zápal pankreasu).
- opuch alebo zápal žalúdka, tenkého a hrubého čreva;
- zvýšené hladiny cholesterolu v krvi, zvýšené hladiny triglyceridov (druh tuku) v krvi, vysoký krvný tlak;
- znížená schopnosť organizmu spracovať cukor vrátane diabetes mellitus (cukrovky), chudnutie;
- znížený počet červených krviniek; znížený počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú zvládnuť infekcie;
- vyrážka, ekzém, hromadenie šupín mastnej kože;
- závrat, úzkosť, ťažkosti so spánkom;
- pocit únavy, nedostatok sily a energie; bolesť hlavy vrátane migrény;
- hemoroidy;
- zápal pečene vrátane zvýšených hodnôt pečeňových testov;
- alergické reakcie vrátane žihľavky a zápalu v ústach;
- infekcia dolných dýchacích ciest;
- zväčšenie lymfatických uzlín;
- impotencia, príliš silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruácie;
- poruchy svalov, ako sú slabosť a kŕče; bolesť kĺbov, svalov a chrbta;
- poškodenie nervov periférneho nervového systému;
- nočné potenie, svrbenie, vyrážky vrátane pupencov na koži, infekcia kože, zápal kože alebo vlasových vačkov, hromadenie tekutiny v bunkách alebo tkanivách.

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí

- nezvyčajné sny;
- strata alebo zmena chuťového vnímania;
- vypadávanie vlasov;
- nezvyčajný nález na elektrokardiograme (EKG) nazývaný predsieňovo-komorová blokáda;
- tvorba plakov vo vnútri tepien, čo môže viesť k srdcovému infarktu a mozgovej príhode;
- zápal krvných ciev a kapilár;
- zápal žlčovodu;
- nekontrolovateľná triaška;
- zápcha;
- zápal hlbokých žíl v súvislosti s krvnou zrazeninou;
- sucho v ústach;
- neschopnosť udržať stolicu;
- zápal hornej časti tenkého čreva nadväzujúcej na žalúdok, rana alebo vred v tráviacom trakte, krvácanie z čreva alebo konečníka;
- prítomnosť červených krviniek v moči;
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltáčka);
- ukladanie tuku v pečeni, zväčšenie pečene;
- znížená funkcia semenníkov;
- vzplanutie príznakov súvisiacich s neaktívnou infekciou v tele (rekonštitúcia imunitného systému);
- zvýšená chuť do jedla;
- nezvyčajne vysoká hladina bilirubínu (farbivo, vznikajúce pri rozpade červených krviniek) v krvi;
- znížená sexuálna túžba;
- zápal obličiek;

- odumretie kosti, spôsobené nedostatočným krvným zásobením;
- bolestivé miesta alebo vredy v ústach, zápal žalúdka a čreva;
- zlyhanie obličiek;
- rozpad svalových vlákien, ktorý vedie k uvoľneniu obsahu svalových vlákien (myoglobínu) do krvného obehu;
- zvuk v jednom alebo oboch ušiach, ako je bzučanie, zvonenie alebo pískanie;
- tras;
- nezvyčajné uzatvorenie jednej z chlopní (trojčípej chlopne srdca);
- závrat (pocit točenia okolia);
- porucha oka, nezvyčajné videnie;
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

**Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí:

- závažné alebo život ohrozujúce kožné vyrážky a pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).

**Neznáme:** frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- obličkové kamene.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Lopinavir/Ritonavir Mylan

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky uchovávania.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Plastová nádoba: spotrebujte do 120 dní po prvom otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje

- Liečivá sú lopinavir a ritonavir.
- Ďalšie zložky sú sorbitanlaurát, koloidný oxid kremičitý bezvodý, kopovidón, natriumstearyl fumarát, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, hydroxypropylcelulóza, mastenec, polysorbát 80.

## **Ako vyzerá Lopinavir/Ritonavir Mylan a obsah balenia**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmom obalené tablety sú biele, filmom obalené, oválne, obojstranne vypuklé tablety so skosenými hranami, s označením "MLR3" na jednej strane tablety a hladkou druhou stranou.

Sú k dispozícii v blistroch vo viacpočetných baleniach s obsahom 120, 120x1 (4 škatuľke s obsahom 30 alebo 30x1) alebo 360 (12 škatuliek s obsahom 30) filmom obalených tabliet a v plastových fľašiach (obsahujúcich vysušadlo, ktoré sa **nesmie** jesť) s obsahom 120 filmom obalených tabliet a vo viacpočetnom balení s obsahom 360 (3 fľašky s obsahom 120) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

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

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

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 40

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: +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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Písomná informácia pre používateľa

### Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety

lopinavir/ritonavir

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje dôležité informácie pre vás alebo vaše dieťa.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znova prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Lopinavir/Ritonavir Mylan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Ako užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lopinavir/Ritonavir Mylan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Lopinavir/Ritonavir Mylan a na čo sa používa**

- Lekár vám predpísal lopinavir/ritonavir na zlepšenie kontroly vašej infekcie vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV). Lopinavir/ritonavir spôsobuje spomalenie šírenia infekcie vo vašom tele.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan nevylieči infekciu HIV alebo AIDS.
- Lopinavir/ritonavir užívajú 2-ročné alebo staršie deti, dospelí a dospelí, ktorí sú infikovaní vírusom HIV, vírusom, ktorý spôsobuje AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje liečivá lopinavir a ritonavir. Lopinavir/ritonavir je antiretrovírusový liek. Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteázy.
- Lopinavir/ritonavir sa predpisuje na použitie v kombinácii s inými protívirusovými liekmi. Lekár s vami preberie liečbu a určí, ktoré lieky sú pre vás najvhodnejšie.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa užijete Lopinavir/Ritonavir Mylan**

**Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan, ak:**

- ste alergický na lopinavir, ritonavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- máte závažné problémy s pečeňou.

**Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan so žiadnym z nasledovných liekov:**

- astemizol alebo terfenadín (zvyčajne používané na liečbu alergických príznakov - tieto lieky môžu byť dostupné aj bez lekárskeho predpisu);
- perorálny midazolam (užitý ústami), triazolam (používané na uvoľnenie úzkosti a/alebo liečbu porúch spánku);
- pimoqid (používaný na liečbu schizofrénie);
- kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej poruchy a veľkej depresívnej poruchy);
- lurasidón (používaný na liečbu depresie);
- ranolazín (používaný na liečbu chronickej bolesti na hrudníku [angína pectoris]);

- cisaprid (používaný pri niektorých žalúdočných problémoch);
- ergotamín, dihydroergotamín, ergonovín, metylergonovín (používané na liečbu bolesti hlavy);
- amiodarón, dronedarón (používané na liečbu nepravidelného srdcového rytmu);
- lovastatín, simvastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi);
- lomitapid (používaný na zníženie cholesterolu v krvi);
- alfuzosín (používaný u mužov na liečbu príznakov zväčšenej prostaty (benígnej hyperplázie prostaty (BHP)));
- kyselina fusidová (používaná na liečbu kožných infekcií spôsobených baktériami *Stafylococcus*, akými sú impetigo a infekčná dermatitída. Kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolchicín (používaný na liečbu dny), ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri časť **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir s dasabuvírom alebo bez neho (používaný na liečbu chronickej hepatitídy C [HCV]);
- neratinib (používaný na liečbu rakoviny prsníka);
- avanafil alebo vardenafil (používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie);
- sildenafil používaný na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne). Sildenafil používaný na liečbu erektilnej dysfunkcie sa môže užívať pod dohľadom lekára (pozri časť **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

**Prečítajte si zoznam liekov nižšie v časti “Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan“, kde nájdete informácie o niektorých ďalších liekoch, ktoré si vyžadujú zvýšenú pozornosť.**

Ak v súčasnosti užívate akýkoľvek z týchto liekov, poraďte sa so svojim lekárom o nevyhnutných zmenách buď v liečbe vašich ďalších ochorení alebo vo vašej antiretrovírusovej liečbe.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

### Dôležité informácie

- Aj u ľudí užívajúcich lopinavir/ritonavir sa môžu rozvinúť infekcie alebo iné choroby súvisiace s ochorením HIV a AIDS. Je preto dôležité, aby ste počas užívania lopinaviru/ritonaviru zostali pod dohľadom svojho lekára.
- **Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek**, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie prenosu infekcie na iných ľuďoch.

### Povedzte svojmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte/ste mali

- **Hemofiliu (dedičnú krvácavosť)** typu A a B, pretože lopinavir/ritonavir môže zvýšiť riziko krvácania.
- **Diabetes (cukrovku)**, pretože u pacientov užívajúcich lopinavir/ritonavir bolo zaznamenané zvýšenie cukrov v krvi.
- **Problémy s pečeňou** v minulosti, pretože pacienti s ochorením pečene v minulosti, vrátane chronickej hepatitídy (zápalu pečene) B alebo C, majú zvýšené riziko ťažkých a potenciálne smrteľných vedľajších účinkov súvisiacich s pečeňou.

## **Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás alebo u vášho dieťaťa vyskytnú**

- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, ťažkosti s dýchaním a závažná slabosť svalov horných a dolných končatín, pretože tieto príznaky môžu znamenať zvýšené hladiny kyseliny mliečnej.
- Smäd, časté močenie, rozmazané videnie alebo zníženie telesnej hmotnosti, pretože to môže znamenať zvýšené hladiny cukru v krvi.
- Nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha, pretože tieto príznaky môžu svedčiť pre veľký nárast množstva triacylglycerolov (tukov v krvi), čo sa považuje za rizikový faktor pankreatitídy (zápalu pankreasu).
- U niektorých pacientov s pokročilou HIV infekciou a oportúnnou infekciou (infekciou, ktorá sa vyskytuje u ľudí so zníženou imunitou) v minulosti sa v krátkom čase po začatí anti-HIV liečby môžu objaviť prejavy a príznaky zápalu z predošlých infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú spôsobené zlepšením imunitnej odpovede organizmu, ktorá mu umožňuje bojovať s infekciami, ktoré môžu byť prítomné bez zjavných príznakov.  
Okrem oportúnnych infekcií sa môžu po začatí užívania liekov na liečbu vašej HIV infekcie objaviť aj autoimunitné poruchy (stav, ktorý nastane, keď imunitný systém napadne zdravé telesné tkanivo). Autoimunitné poruchy môžu nastať mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak spozorujete akékoľvek príznaky infekcie alebo iné príznaky, ako je svalová slabosť, slabosť, ktorá začína v rukách a nohách a šíri sa smerom k trupu tela, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivita, informujte o tom okamžite svojho lekára, aby nasadil potrebnú liečbu.
- **Stuhnutosť kĺbov, bolesti a pobolievanie** (najmä bedrového, kolenného a ramenného kĺbu) a ťažkosti pri pohybe, pretože u niektorých pacientov užívajúcich tieto lieky sa môže vyskytnúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené stratou krvného zásobenia kosti). Dĺžka kombinovanej antiretrovirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, ťažká imunosupresia (zníženie aktivity imunitného systému), vyšší index telesnej hmotnosti môžu byť, medzi inými, niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tejto choroby.
- **Svalová bolesť**, citlivosť alebo slabosť, najmä v kombinácii s týmito liekmi. V zriedkavých prípadoch boli tieto svalové poruchy závažné.
- Príznaky ako závrat, točenie hlavy, mdloby alebo pocitovanie nezvyčajného tlkotu srdca. Lopinavir/ritonavir môže zapríčiniť zmeny v srdcovom rytme a elektrickej aktivite vášho srdca. Tieto zmeny môžu byť viditeľné na EKG (elektrokardiogram).

## **Iné lieky a Lopinavir/Ritonavir Mylan**

**Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky,**

**povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.**

- antibiotiká (napr. rifabutín, rifampicín, klaritromycín);
- lieky proti rakovine (napr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, väčšina inhibítorov tyrozínkinázy, ako sú dasatinib a nilotinib a tiež vinkristín a vinblastín);
- lieky proti zrážaniu krvi (napr. warfarín, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepresíva (napr. trazodón, bupropión);
- lieky na epilepsiu (napr. karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, lamotrigín a valproát);
- lieky proti plesňovým infekciám (napr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- lieky proti dne (napr. kolchicín). Lopinavir/Ritonavir Mylan s kolchicínom nesmiete užívať, ak máte problémy s obličkami a/alebo pečeňou (pozri tiež vyššie "**Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan**");
- liek proti tuberkulóze (bedachilín, delamanid);
- protivírusové lieky používané na liečbu chronickej infekcie vyvolanej vírusom hepatitídy C (HCV) u dospelých (napr. glekaprevir/pibrentasvir a sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lieky na erektilnú dysfunkciu (napr. sildenafil a tadalafil);
- kyselina fusidová používaná na liečbu dlhotrvajúcich infekcií kostí a kĺbov (napr. osteomyelitídy);

- lieky na srdce vrátane:
  - digoxínu;
  - blokátorov vápnikových kanálov (napr. felodipín, nifedipín, nikardipín);
  - liekov používaných na úpravu srdcového rytmu (napr. bepridil, systémový lidokaín, chinidín);
- antagonista HIV CCR5 (napr. maravirok);
- inhibítor HIV-1 integrázy (napr. raltegravir);
- lieky používané na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (napr. fostamatinib);
- levotyroxín (používaný na liečbu problémov štítnej žľazy);
- lieky používané na znižovanie cholesterolu v krvi (napr. atorvastatín, lovastatín, rosuvastatín alebo simvastatín);
- lieky používané na liečbu astmy a ďalších pľúcnych ochorení, ako je napr. chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCOP) (napr. salmeterol);
- lieky používané na liečbu pľúcnej artériálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (napr. bosentan, riociguát, sildenafil, tadalafil);
- lieky ovplyvňujúce imunitný systém (napr. cyklosporín, sirolimus (rapamycín), takrolimus);
- lieky používané na odvykanie od fajčenia (napr. bupropión);
- lieky proti bolesti (napr. fentanyl);
- lieky podobné morfinu (napr. metadón);
- nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) (napr. efavirenz, nevirapín);
- perorálna antikoncepcia alebo antikoncepčná náplasť na zabránenie otehotneniu (pozri nižšie časť s názvom **Antikoncepcia**);
- inhibítory proteázy (napr. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sachinavir, tipranavir);
- sedatíva (napr. midazolam podaný injekčne);
- steroidy (napr. budezonid, dexametazón, flutikazón propionát, etinylestradiol, triamcinolón).

**Prečítajte si zoznam liekov vyššie v časti “Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan so žiadnym z nasledujúcich liekov“, kde sú uvedené informácie o liekoch, ktoré s lopinavirom/ritonavikom nesmiete užívať.**

Ak teraz vy alebo vaše dieťa užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **Lieky na erektilnú dysfunkciu (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Neužívajte lopinavir/ritonavir**, ak práve užívate avanafil alebo vardenafil.
- Lopinavir/ritonavir nesmiete užívať spolu so sildenafilom, predpísaným na liečbu pľúcnej artériálnej hypertenzie (vysoký krvný tlak v pľúcnej tepne) (pozri tiež vyššie časť **Neužívajte Lopinavir/Ritonavir Mylan**).
- Ak užívate sildenafil alebo tadalafil spolu s lopinavirom/ritonavikom, môžete mať zvýšené riziko vedľajších účinkov, ako sú nízky krvný tlak, strata vedomia, zmeny videnia a erekcia penisu trvajúca viac ako 4 hodiny. Ak erekcia trvá dlhšie ako 4 hodiny, **okamžite** vyhľadajte lekársku pomoc, aby sa zabránilo trvalému poškodeniu vášho penisu. Lekár vám bude vedieť vysvetliť tieto príznaky.

#### **Antikoncepcia**

- Ak na zabránenie otehotnenia práve používate perorálnu antikoncepciu alebo antikoncepčnú náplasť, používajte aj ďalší alebo iný typ antikoncepcie (napr. kondóm), pretože lopinavir/ritonavir môže znižovať účinnosť perorálnej antikoncepcie alebo antikoncepčnej náplasti.
- Lopinavir/ritonavir neznižuje riziko prenosu HIV na iné osoby. Na zabránenie prenosu ochorenia pohlavným stykom sa musia prijať primerané opatrenia (napr. používanie kondómu).

## Tehotenstvo a dojčenie

- Povedzte **ihneď** svojmu lekárovi, ak máte v úmysle otehotnieť, ste tehotná, myslíte si, že môžete byť tehotná alebo ak dojčíte.
- Dojčiace matky nemajú užívať lopinavir/ritonavir, pokiaľ im to výslovne nenariadi lekár.
- Odporúča sa, aby ženy infikované HIV nedojčili svoje deti, pretože existuje možnosť prenosu infekcie HIV na dieťa materským mliekom.

## Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Lopinavir/ritonavir nebol špeciálne testovaný na možné účinky na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky (napr. nevoľnosť), ktoré ovplyvnia vašu schopnosť vykonávať tieto činnosti bezpečne. Namiesto toho kontaktujte svojho lekára.

## Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## 3. Ako užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan

Je dôležité, aby sa tablety Lopinaviru/Ritonaviru Mylan prehltli vcelku, bez hryzenia, lámania alebo drvenia. Pacienti s problémami s prehĺtaním tabliet si majú skontrolovať dostupnosť vhodnejších liekových foriem.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste istý, ako máte užívať svoj liek, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

## Koľko Lopinavir/Ritonavir Mylan sa má užívať a kedy?

### Použitie u dospelých

- Zvyčajná dávka pre dospelých je 400 mg/100 mg dvakrát denne, t. j. každých 12 hodín, v kombinácii s inými liekmi proti HIV. Dospelí pacienti, ktorí predtým neužívali iné antivírusové lieky, môžu tiež užívať tablety lopinaviru/ritonaviru raz denne v dávke 800 mg/200 mg. Lekár určí, aký počet tabliet máte užívať. Dospelí pacienti, ktorí predtým užívali iné antivírusové lieky, môžu užívať tablety lopinaviru/ritonaviru v dávke 800 mg/200 mg jedenkrát denne, ak ich lekár rozhodne, že je to vhodné.
- Lopinavir/ritonavir sa nesmie užívať raz denne s efavirenzom, nevirapínom, karbamazepínom, fenobarbitalom a fenytoínom.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

### Použitie u detí vo veku 2 roky a starších

- U detí určí lekár vhodnú dávku (počet tabliet) na základe výšky a hmotnosti dieťaťa.
- Tablety lopinaviru/ritonaviru sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Lopinavir/ritonavir sa dodáva aj ako 200 mg/50 mg filmom obalené tablety. Iné liekové formy tohto lieku môžu byť vhodnejšie pre deti, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## Ak vy alebo vaše dieťa užijete viac Lopinaviru/Ritonaviru Mylan, ako máte

- Ak zistíte, že ste užili viac lopinaviru/ritonaviru, ako ste mali, kontaktujte ihneď svojho lekára.
- Ak sa nemôžete spojiť so svojím lekárom, choďte do nemocnice.

## **Ak vy alebo vaše dieťa zabudnete užiť Lopinavir/Ritonavir Mylan**

### Ak užívate lopinavir/ritonavir dvakrát denne

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku do 6 hodín od normálnej doby dávkovania, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.
- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 6 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### Ak užívate lopinavir/ritonavir raz denne

- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku do 12 hodín od normálnej doby dávkovania, užite vynechanú dávku čo najskôr a potom pokračujte zvyčajnou dávkou v obvyklom čase, ako vám predpísal váš lekár.
- Ak si všimnete, že ste vynechali dávku o viac ako 12 hodín od normálnej doby dávkovania, neužívajte vynechanú dávku. Vezmite si ďalšiu dávku ako obvykle. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

## **Ak vy alebo vaše dieťa prestanete užívať Lopinavir/Ritonavir Mylan**

- Neprestaňte užívať lopinavir/ritonavir alebo nemeňte dennú dávku bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojím lekárom.
- Aby bola infekcia HIV pod kontrolou, lopinavir/ritonavir sa má vždy užívať každý deň, bez ohľadu na to, či sa cítite lepšie.
- Užívanie lopinaviru/ritonaviru podľa odporúčania vám dá najlepšiu šancu na oddialenie vzniku rezistencie na tento liek.
- Ak vám nejaký vedľajší účinok bráni užívať lopinavir/ritonavir podľa odporúčania, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.
- Vždy majte poruke dostatok lopinaviru/ritonaviru, aby sa vám neminul. Keď cestujete alebo potrebujete zostať v nemocnici, uistite sa, že máte dostatok lopinaviru/ritonaviru, aby vám vydržal, kým nedostanete ďalší.
- Pokračujte v užívaní tohto lieku, až kým vám lekár nepovie inak.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Môže byť ťažké odlíšiť vedľajšie účinky zapríčinené lopinavirom/ritonavirom od vedľajších účinkov iných liekov, ktoré užívate súbežne alebo od komplikácií infekcie HIV.

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

**U pacientov, ktorí užívali tento liek boli hlásené nasledovné vedľajšie účinky.** Informujte ihneď svojho lekára o týchto alebo akýchkoľvek iných príznakoch. Ak tento stav pretrváva alebo sa zhoršuje, vyhľadajte lekársku pomoc.

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí

- hnačka;
- nevoľnosť;
- infekcia horných dýchacích ciest.

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 ľudí

- zápal pankreasu;
- vracanie, zväčšenie brucha, bolesť v dolnej a hornej časti brucha, vetry, tráviace ťažkosti, znížená chuť do jedla; spätný tok žalúdočného obsahu do pažeráka, ktorý môže spôsobiť bolesť;
- **Povedzte svojmu lekárovi**, ak pociťujete nevoľnosť, máte bolesť brucha alebo vraciate, keďže tieto príznaky môžu poukazovať na pankreatitídu (zápal pankreasu).
- opuch alebo zápal žalúdka, tenkého a hrubého čreva;
- zvýšené hladiny cholesterolu v krvi, zvýšené hladiny triglyceridov (druh tuku) v krvi, vysoký krvný tlak;
- znížená schopnosť organizmu spracovať cukor vrátane diabetes mellitus (cukrovky), chudnutie;
- znížený počet červených krviniek; znížený počet bielych krviniek, ktoré pomáhajú zvládnuť infekcie;
- vyrážka, ekzém, hromadenie šupín mastnej kože;
- závrat, úzkosť, ťažkosti so spánkom;
- pocit únavy, nedostatok sily a energie; bolesť hlavy vrátane migrény;
- hemoroidy;
- zápal pečene vrátane zvýšených hodnôt pečenných testov;
- alergické reakcie vrátane žihľavky a zápalu v ústach;
- infekcia dolných dýchacích ciest;
- zväčšenie lymfatických uzlín;
- impotencia, príliš silné alebo predĺžené menštruačné krvácanie alebo vynechanie menštruácie;
- poruchy svalov, ako sú slabosť a kŕče; bolesť kĺbov, svalov a chrbta;
- poškodenie nervov periférneho nervového systému;
- nočné potenie, svrbenie, vyrážky vrátane pupencov na koži, infekcia kože, zápal kože alebo vlasových vačkov, hromadenie tekutiny v bunkách alebo tkanivách.

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí

- nezvyčajné sny;
- strata alebo zmena chuťového vnímania;
- vypadávanie vlasov;
- nezvyčajný nález na elektrokardiograme (EKG) nazývaný predsieňovo-komorová blokáda;
- tvorba plakov vo vnútri tepien, čo môže viesť k srdcovému infarktu a mozgovej príhode;
- zápal krvných ciev a kapilár;
- zápal žlčovodu;
- nekontrolovateľná triaška;
- zápcha;
- zápal hlbokých žíl v súvislosti s krvnou zrazeninou;
- sucho v ústach;
- neschopnosť udržať stolicu;
- zápal hornej časti tenkého čreva nadväzujúcej na žalúdok, rana alebo vred v tráviacom trakte, krvácanie z čreva alebo konečníka;
- prítomnosť červených krviniek v moči;
- zožltnutie kože alebo očných bielkov (žltáčka);
- ukladanie tuku v pečeni, zväčšenie pečene;
- znížená funkcia semenníkov;
- vzplanutie príznakov súvisiacich s neaktívnou infekciou v tele (rekonštitúcia imunitného systému);
- zvýšená chuť do jedla;
- nezvyčajne vysoká hladina bilirubínu (farbivo, vznikajúce pri rozpade červených krviniek) v krvi;
- znížená sexuálna túžba;
- zápal obličiek;

- odumretie kosti, spôsobené nedostatočným krvným zásobením;
- bolestivé miesta alebo vredy v ústach, zápal žalúdka a čreva;
- zlyhanie obličiek;
- rozpad svalových vlákien, ktorý vedie k uvoľneniu obsahu svalových vlákien (myoglobínu) do krvného obehu;
- zvuk v jednom alebo oboch ušiach, ako je bzučanie, zvonenie alebo pískanie;
- tras;
- nezvyčajné uzatvorenie jednej z chlopní (trojčípej chlopne srdca);
- závrat (pocit točenia okolia);
- porucha oka, nezvyčajné videnie;
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

**Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 ľudí:

- závažné alebo život ohrožujúce kožné vyrážky a pľuzgiere (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).

**Neznáme:** frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov

- obličkové kamene.

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Lopinavir/Ritonavir Mylan**

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky uchovávania.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Plastová nádoba: spotrebujte do 120 dní po prvom otvorení.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Lopinavir/Ritonavir Mylan obsahuje**

- Liečivá sú lopinavir a ritonavir.
- Ďalšie zložky sú sorbitanlaurát, koloidný oxid kremičitý bezvodý, kopovidón, natriumstearyl fumarát, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, hydroxypropylcelulóza, mastenec, polysorbát 80.



## **Ako vyzerá Lopinavir/Ritonavir Mylan a obsah balenia**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmom obalené tablety sú biele, filmom obalené, oválne, obojstranne vypuklé tablety so skosenými hranami, s označením "MLR4" na jednej strane tablety a hladkou druhou stranou.

K dispozícii sú v blistroch vo viacpočetných baleniach s obsahom 60 alebo 60x1 (2 škatuľky s obsahom 30 alebo 30x1) filmom obalených tabliet a v plastových fľašiach (obsahujúcich vysúšadlo, ktoré sa **nesmie** jesť) s obsahom 60 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

### **Výrobca**

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

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

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

Ak potrebujete akékoľvek informácie o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filal  
Tel: 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas EΠE  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.