

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lopinavir med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

Cirka 15,0 mm x 8,0 mm vit, filmdragerad, ovalformig, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med "MLR4" på ena sidan och slät på den andra.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

Cirka 18,8 mm x 10,0 mm vit, filmdragerad, ovalformig, bikonvex tablett med fasad kant, märkt med "MLR3" på ena sidan och slät på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lopinavir/ritonavir är indicerat för behandling av humant immunbristvirus (HIV-1)-infekterade vuxna, ungdomar och barn över 2 år i kombination med andra antiretrovirala medel.

Valet av lopinavir/ritonavir för att behandla proteashämmareförfärdiga HIV-1-infekterade patienter bör baseras på individuell testning av virusresistens samt resultat från patientens tidigare behandlingar (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Lopinavir/ritonavir bör förskrivas av läkare med vana av behandling av HIV-infektioner.

Lopinavir/ritonavir tabletter ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas.

Dosering

Vuxna och ungdomar

Rekommenderad standarddosering av lopinavir/ritonavir-tabletter är 400/100 mg (två 200/50 mg-tabletter) två gånger dagligen, med eller utan föda. För vuxna patienter, i de fall då behandlingen av

patienten gör det nödvändigt att begränsa antalet doser till en daglig dos, kan lopinavir/ritonavir-tabletterna ges i doser om 800/200 mg (fyra 200/50 mg-tabletter) en gång dagligen, med eller utan föda. Begränsningen till en enstaka daglig dos bör inte erbjudas andra patienter än de vuxna patienter som har mycket få mutationer förknippade med proteashämmare (PI) (d.v.s. färre än 3 PI-mutationer i överensstämmelse med resultat från kliniska studier – se avsnitt 5.1 för en komplett beskrivning av populationen). Det bör även beaktas att det med denna dosering finns risk för försämrad virushämmande effekt (se avsnitt 5.1) och ökad risk för diarré (se avsnitt 4.8) jämfört med den rekommenderade uppdelningen på två doser dagligen.

Pediatrik population (från 2 års ålder)

Vuxendoseringen av lopinavir/ritonavir-tabletter (400/100 mg två gånger dagligen) kan användas på barn från 40 kg eller med en kroppsytta (BSA)* på mer än 1,4 m². Se tabellerna med doseringsriktlinjer nedan när det gäller barn som väger mindre än 40 kg eller med en kroppsytta på mellan 0,5 och 1,4 m², och som kan svälja tabletter. Baserat på de aktuella data som finns tillgängliga bör lopinavir/ritonavir inte administreras en gång dagligen hos pediatrika patienter (se avsnitt 5.1).

Innan lopinavir/ritonavir-tabletter på 100/25 mg skrivs ut till spädbarn och små barn bör det bekräftas att de kan svälja hela tabletter. För spädbarn och små barn som inte kan svälja tabletter kan man undersöka om lämpligare beredningar med lopinavir/ritonavir finns tillgängliga.

Följande tabell innehåller riktlinjer för dosering av lopinavir/ritonavir-tabletter på 100/25 mg baserade på kroppsvikt och kroppsytta (BSA).

Pediatrika doseringsriktlinjer utan samtidig behandling med efavirenz eller nevirapin*		
Vikt (kg)	Kroppsytta (m ²)	Rekommenderat antal 100/25 mg-tabletter två gånger dagligen
15 till 25	≥ 0,5 till < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)
> 25 till 35	≥ 0,9 till < 1,4	3 tabletter (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)

* dosrekommendationer efter vikt är baserade på begränsade data

För patientens bekvämlighet kan lopinavir/ritonavir-tabletter på 200/50 mg tas enbart eller i kombination med lopinavir/ritonavir-tabletter på 100/25 mg för att uppnå den rekommenderade dosen.

* Kroppsytan kan beräknas med följande ekvation

$$\text{Kroppsytta (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{längd (cm)} \times \text{vikt (kg)}) / 3600}$$

Barn under två år

Säkerhet och effekt av lopinavir/ritonavir hos barn under 2 år är inte säkerställd. Tillgänglig data finns beskriven i avsnitt 5.2 men inga dosrekommendationer kan ges.

Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin

Följande tabell innehåller riktlinjer för dosering av lopinavir/ritonavir-tabletter baserade på kroppsytta (BSA) under samtidig behandling med efavirenz eller nevirapin på barn.

Pediatrika doseringsriktlinjer under samtidig behandling med efavirenz eller nevirapin	
Kroppsytta (m ²)	Rekommenderad lopinavir/ritonavir-dosering (mg) två gånger dagligen. Korrekt dosering kan uppnås med de två styrkor av lopinavir/ritonavir-tabletter som finns tillgängliga: 100/25 mg och 200/50 mg.*
≥ 0,5 till < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 till < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 till < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Tabletterna får inte tuggas, brytas eller krossas.

Nedsatt leverfunktion

Hos HIV-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens, har en ökning med ca 30% i lopinavir exponering setts men förväntas inte vara av klinisk relevans (se avsnitt 5.2). Ingen data finns tillgänglig hos patienter med svår leverinsufficiens. Lopinavir/ritonavir skall inte ges till dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Eftersom njurclearance av lopinavir och ritonavir är försumbar, förväntas inte förhöjda plasmakoncentrationer hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom lopinavir och ritonavir är starkt proteinbundna, är det osannolikt att de kan elimineras i signifikant utsträckning genom hemodialys eller peritonealdialys.

Graviditet och postpartum

Inga dosjusteringar krävs för lopinavir/ritonavir under graviditet och postpartum. Administrering av lopinavir/ritonavir en gång dagligen rekommenderas inte till gravida kvinnor p.g.a. avsaknad av farmakokinetiska och kliniska data.

Administreringssätt

Lopinavir-/ritonavirtabletter administreras oralt och ska sväljas hela och inte tuggas, brytas eller krossas. Lopinavir-/ritonavirtabletter kan tas med eller utan föda.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig leverinsufficiens.

Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A. Lopinavir/ritonavir ska inte administreras tillsammans med läkemedel vars clearance i hög grad är beroende av CYP3A och för vilka ökade plasmakoncentrationer associeras med allvarliga och/eller livshotande händelser. Till dessa läkemedel hör:

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Läkemedel för vilka nivåerna ökade då de gavs samtidigt		
Alfa ₁ -adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Ökade plasmakoncentrationer av alfuzosin som kan leda till svår hypotension. Administrering tillsammans med alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
Kärlvidgande läkemedel	Ranolazin	Ökade plasmakoncentrationer av ranolazin, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron dronedaron	Ökade plasmakoncentrationer av amiodaron och dronedaron. Risken för arrytmier eller andra allvarliga biverkningar ökar därmed (se avsnitt 4.5).

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Antibiotika	Fusidinsyra	Ökade plasmakoncentrationer av fusidinsyra. Samtidig administrering med fusidinsyra är kontraindicerad vid dermatologiska infektioner (se avsnitt 4.5).
Cancerläkemedel	Neratinib	Ökade plasmakoncentrationer av neratinib vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
	Venetoklax	Ökade plasmakoncentrationer av venetoklax. Ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dositeringsfasen (se avsnitt 4.5).
Giktmedel	Kolkicin	Ökade plasmakoncentrationer av kolkicin. Risk för allvarliga och/eller livshotande reaktioner hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Ökade plasmakoncentrationer av astemizol och terfenadin. Risken för allvarliga arrytmier ökar därmed (se avsnitt 4.5).
Antipsykotika/ Neuroleptika	Lurasidon	Ökade plasmakoncentrationer av lurasidon, vilket kan öka risken för allvarliga och/eller livshotande reaktioner (se avsnitt 4.5).
	Pimozid	Ökade plasmakoncentrationer av pimozid. Risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar av detta läkemedel ökar därmed (se avsnitt 4.5).
	Quetiapin	Ökade plasmakoncentrationer av quetiapin som kan leda till koma. Administrering tillsammans med quetiapin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).
Ergotalkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Ökade plasmakoncentrationer av ergotaminderivat som orsakar akut ergotamintoxicitet, inkluderande vasospasm och ischemi (se avsnitt 4.5).
Medel som påverkar gastrointestinal motilitet	Cisaprid	Ökade plasmakoncentrationer av cisaprid. Risken för allvarliga arrytmier ökar därmed med detta läkemedel (se avsnitt 4.5).
Direktverkande antivirala läkemedel mot hepatit C-virus	Elbasvir/grazoprevir	Ökad risk för alanintransaminas (ALAT) höjning (se avsnitt 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir	Ökade plasmakoncentrationer av paritaprevir och därmed ökad risk för alanintransaminas (ALAT) höjning (se avsnitt 4.5).

Läkemedelsgrupp	Läkemedel inom gruppen	Förklaring
Lipidmodifierande medel HMG Co-A reductashämmare	Lovastatin, simvastatin	Ökade plasmakoncentrationer av lovastatin och simvastatin; risken för myopati inkluderande rabdomyolys ökar därmed (se avsnitt 4.5).
Hämmare av mikrosomalt triglycerid transferprotein (MTTP)	Lomitapid	Ökade plasmakoncentrationer av lomitapid (se avsnitt 4.5).
Fosfodiesteras (PDE5) hämmare	Avanafil	Ökade plasmakoncentrationer av avanafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
	Sildenafil	Kontraindicerat då det endast används för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (PAH). Ökade plasmakoncentrationer av sildenafil. Risken för sildenafilassocierade biverkningar (som inkluderar hypotension och synkope) ökar därmed. Se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5 beträffande samtidig administrering av sildenafil hos patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Ökade plasmakoncentrationer av vardenafil (se avsnitt 4.4 och 4.5).
Sedativa/hypnotika	Oralt midazolam, triazolam	Ökade plasmakoncentrationer av oralt midazolam och triazolam. Risken för extrem sedering och andningsdepression med dessa läkemedel ökar därmed. Beträffande försiktighet vid parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5.
Lopinavir/ritonavir läkemedelsnivåerna minskade		
Växtbaserade läkemedel	Johannesört	Växtberedningar som innehåller johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) eftersom risken för minskade plasmakoncentrationer och minskade kliniska effekter för lopinavir och ritonavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter med annan samtidig sjukdom

Nedsatt leverfunktion

Säkerheten och effekten av lopinavir/ritonavir har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. Lopinavir/ritonavir är kontraindicerat till patienter med svår leverfunktions-nedsättning (se avsnitt 4.3). Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral terapi löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt livshotande leverbiverkningar. Om samtidig antiviral terapi mot hepatit B eller C pågår, se även den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.

Patienter med en tidigare existerande leverdysfunktion, inkluderande kronisk hepatit, har vid antiretroviral kombinationsbehandling en ökad frekvens av abnormaliteter av leverfunktionen och bör

övervakas enligt gällande praxis. Om det finns belägg för en försämrad leversjukdom hos dessa patienter måste man överväga ett uppehåll i behandlingen eller om den ska avbrytas.

Förhöjda transaminaser med eller utan förhöjda bilirubinnivåer har rapporterats hos mono-infekterade HIV-1-patienter och hos individer behandlade med post-exponeringsprofylax så tidigt som 7 dagar efter behandlingsstart med lopinavir/ritonavir i kombination med andra antiretrovirala ämnen. Leverdysfunktionen var i vissa fall allvarlig.

Lämpliga laboratorieprover ska tas före behandlingsstart med lopinavir/ritonavir och noggrann övervakning ska ske under behandling.

Nedsatt njurfunktion

Då renalt clearance av lopinavir och ritonavir är obetydligt, förväntas plasmakoncentrationerna ej öka vid njurinsufficiens. Eftersom lopinavir och ritonavir i hög grad är proteinbundna, är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt vid hemodialys eller peritoneal dialys.

Hemofili

Fall av ökad blödning inklusive spontant hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B, vilka behandlats med proteashämmare. Till vissa av dessa patienter gavs tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsattes behandlingen med proteashämmare. Alternativt återinsattes behandlingen om den avbrutits. Ett orsakssamband har anförts men verkningsmekanismen har inte klarlagts. Patienter med blödersjuka skall därför göras uppmärksamma på möjligheten av en ökad blödningsbenägenhet.

Pankreatit

Pankreatit, inklusive utvecklad hypertriglyceridemi har rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir. I de flesta av dessa fall hade patienterna tidigare känd pankreatit och/eller samtidig behandling med andra läkemedel associerade till pankreatit. En märkbar ökning av triglycerider är en riskfaktor för utveckling av pankreatit. Patienter med avancerad HIV-sjukdom löper risk att få ökade nivåer av triglycerider samt pankreatit.

Pankreatit bör övervägas vid kliniska symtom (illamående, kräkningar, buksmärta) eller avvikelser i laboratorievärden (som till exempel förhöjda serumlipas eller -amylasvärden), vilket tyder på pankreatit. Patienter som uppvisar dessa symtom bör utvärderas och lopinavir/ritonavir-behandlingen avbrytas om diagnosen pankreatit ställs (se avsnitt 4.8).

Immunrekonstitutionssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och Pneumocystis jiroveci pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov.

Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats under immunrekonstitution; dock varierar den rapporterade tiden till debut och kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt 4.4).

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros

rapporteras, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Förlängning i PR-intervallet

Lopinavir/ritonavir har visats sig orsaka måttliga asymtomatiska förlängningar i PR intervallet hos vissa friska, vuxna personer. Sällsynta rapporter av 2:a och 3:e gradens atrioventrikulärt block hos patienter med underliggande strukturell hjärtsjukdom och befintliga avvikelser i retledningssystemet eller hos patienter som får läkemedel som förlänger PR-intervallet (såsom verapamil eller atazanavir) har rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir skall användas med försiktighet hos dessa patienter (se avsnitt 5.1).

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbnings ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Läkemedelsinteraktioner

Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A. Lopinavir/ritonavir ökar sannolikt plasmakoncentrationen av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A. De ökade plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel kan förstärka eller förlänga deras terapeutiska och ogynnsamma effekter (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Starka CYP3A4-hämmare, så som proteashämmare, kan öka exponeringen av bedakilin vilket potentiellt kan öka risken för bedakilin-relaterade biverkningar. Därför ska kombinationen av bedakilin med lopinavir/ritonavir undvikas. Om nyttan däremot överväger risken, måste samtidig administrering av bedakilin med lopinavir/ritonavir ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.5 och bedakilins produktresumé).

Samtidig administrering av delamanid och en stark CYP3A-hämmare (såsom lopinavir/ritonavir) kan öka exponeringen för en delamanidmetabolit, vilket har associerats med QTc-förlängning. Om samtidig administrering av delamanid och lopinavir/ritonavir bedöms vara nödvändig rekommenderas därför mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden med delamanid (se avsnitt 4.5 och produktresumén för delamanid).

Livshotande och dödliga läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med kolkicin och starka CYP3A-hämmare, såsom ritonavir. Samtidig administrering med kolkicin är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Lopinavir/ritonavir tillsammans med:

- tadalafil, indicerat för behandling av pulmonell arteriell hypertension, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- riociguat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- vorapaxar rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- fusidinsyra vid osteo-artikulära infektioner rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- salmeterol rekommenderas inte (se avsnitt 4.5);
- rivaroxaban rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kombinationen lopinavir/ritonavir med atorvastatin rekommenderas inte. Om användning av atorvastatin anses strikt nödvändig, ska den lägsta möjliga dosen av atorvastatin administreras med noggrann säkerhetsövervakning. Försiktighet måste också iaktas och en sänkning av dosen bör övervägas om lopinavir/ritonavir används samtidigt med rosuvastatin. Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad, rekommenderas pravastatin eller fluvastatin (se avsnitt 4.5).

PDE5-hämmare

Förskrivning av sildenafil eller tadalafil för behandling av erektil dysfunktion till patienter som behandlas med lopinavir/ritonavir måste ske med särskild försiktighet. Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir med dessa läkemedel förväntas öka deras koncentrationer betydligt och kan ge associerade biverkningar som hypotension, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt 4.5). Användning av avanafil eller vardenafil tillsammans med lopinavir/ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Användning av sildenafil som behandling mot pulmonell arteriell hypertension tillsammans med lopinavir/ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Särskild försiktighet måste iaktas vid förskrivning av lopinavir/ritonavir och läkemedel som man vet inducerar förlängning av QT-tiden, såsom klorfeniramin, kinidin, erytromycin och klaritromycin. Lopinavir/ritonavir kan öka koncentrationerna av de samtidigt administrerade läkemedlen och detta kan resultera i en ökning av hjärtbiverkningar som är associerade med dessa läkemedel. Hjärtbiverkningar har rapporterats med lopinavir/ritonavir i prekliniska studier; därför kan effekter av lopinavir/ritonavir på hjärtat ej uteslutas (se avsnitt 4.8 och 5.3).

Administrering av lopinavir/ritonavir tillsammans med rifampicin rekommenderas inte. Rifampicin i kombination med lopinavir/ritonavir orsakar en kraftig minskning av lopinavirkoncentrationerna, vilket i sin tur kan minska den terapeutiska effekten av lopinavir signifikant. Adekvat exponering för lopinavir/ritonavir kan uppnås när en högre dosering av lopinavir/ritonavir används, men detta associeras med större risk för lever- och gastrointestinaltoxicitet. Därför ska samtidig administrering undvikas om den inte bedöms vara absolut nödvändig (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av lopinavir/ritonavir och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4, såsom budesonid och triamcinolon, rekommenderas inte, såvida inte nyttan av behandlingen uppväger riskerna av de kortikosteroida systemeffekterna, inklusive Cushing's syndrom och adrenal suppression (se avsnitt 4.5).

Övrigt

Lopinavir/ritonavir botar inte en HIV-infektion eller AIDS. En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer. Personer som tar lopinavir/ritonavir kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som är associerade med HIV och AIDS.

Lopinavir/Ritonavir Mylan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter innehåller lopinavir och ritonavir, vilka båda är hämmare av P450 enzymet CYP3A *in vitro*. Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir och läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A kan medföra ökade plasmakoncentrationer av det andra läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga dess terapeutiska och ogynnsamma effekter. Lopinavir/ritonavir hämmar inte CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 vid kliniskt relevanta koncentrationer (se avsnitt 4.3).

Lopinavir/ritonavir har *in vivo* visats inducera sin egen metabolism och öka metabolismen av en del läkemedel som metaboliseras via cytokrom P450-enzymerna (inklusive CYP2C9 och CYP2C19) och genom glukuronidering. Detta kan leda till minskade plasmakoncentrationer och en potentiell minskning av effekten hos samtidigt administrerade läkemedel.

Läkemedel som är kontraindicerade speciellt på grund av förväntad grad av interaktion och risk för allvarliga biverkningar, anges i avsnitt 4.3.

Alla interaktionsstudier, då inget annat sägs, utfördes med lopinavir/ritonavir kapslar, vilket ger uppskattningsvis 20% lägre exponering av lopinavir än med 200/50 mg tablettarna.

Kända och teoretiska interaktioner med utvalda antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel finns listade i tabellen nedan. Denna lista är inte avsedd att vara heltäckande eller fullständig. Se produktresumé för respektive läkemedel.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan Lopinavir/ritonavir och samtidigt administrerade läkemedel finns listade i tabellen nedan (ökning visas som “↑”, sänkning som “↓”, ingen förändring som “↔”, en gång dagligen som “QD”, två gånger dagligen som “BID” och tre gånger dagligen som “TID”).

Såvida inget annat anges, har studier som beskrivs nedan utförts med den rekommenderade dosen av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg två gånger dagligen).

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Antiretroviralt läkemedel</i>		
<i>Nukleosid/Nukleotid omvänt transkriptashämmare (NRTIs)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Abakavir, Zidovudin	Abakavir, Zidovudin: Koncentrationer kan sänkas på grund av ökad glukuronidering orsakad av lopinavir/ritonavir.	Den kliniska signifikansen av sänkt abakavir och zidovudin koncentrationer är okänd.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga. Högre tenofovir koncentrationer kan öka risken för tenofovirrelaterade biverkningar, inklusive njursjukdomar.
<i>Icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Doseringen av Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då den ges samtidigt med efavirenz. Lopinavir/Ritonavir Mylan ska inte administreras en gång dagligen i kombination med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Jämfört med dosering 400/100 mg BID administrerat ensamt)	
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Doseringen av Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter ska ökas till 500/125 mg två gånger dagligen då den ges samtidigt med nevirapin.

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		Lopinavir/Ritonavir Mylan ska inte administreras en gång dagligen i kombination med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablett 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hämmning av CYP3A-enzym)	Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Mylan med rilpivirin ger en ökad plasmakoncentration av rilpivirin, men inga dosjusteringar är nödvändiga.
<i>HIV CCR5 – antagonister</i>		
Maravirok	Maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% På grund av CYP3A-hämmning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Dosen av maravirok ska sänkas till 150 mg två gånger dagligen under samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg två gånger dagligen.
<i>Integrashämmare</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Ingen dosjustering är nödvändig.
<i>Samtidig administrering med andra HIV- proteashämmare (PIs)</i> Enligt gällande behandlingsrekommendationer, är dubbel terapi med proteashämmare generellt sett inte rekommenderad.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) eller Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavir koncentrationer minskar signifikant.	Samtidig administrering av högre doser av fosamprenavir (1400 mg BID) med Lopinavir/Ritonavir Mylan (533/133 mg BID) för proteashämmarefarna patienter resulterade i en högre frekvens av gastrointestinala biverkningar och höjningar i triglycerider med den kombinerade regimen utan ökning i virologisk effekt, då den jämfördes med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte.

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		Lopinavir/ritonavir ska inte administreras en gång dagligen i kombination med amprenavir. Lopinavir/Ritonavir Mylan får inte administreras i en daglig dos när det ges tillsammans med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-gånger C _{max} : ↓ (jämfört med indinavir 800 mg TID ensamt) Lopinavir: ↔ (jämfört med historisk jämförelse)	Den lämpliga doseringen för denna kombination gällande effekt och säkerhet har inte säkerställts.
Sakvinavir 1000 mg BID	Sakvinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Samtidig administrering av dessa läkemedel rekommenderas inte.
<i>Magsyre reducerande medel</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Ranitidin (150 mg singel dos)	Ranitidin: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
<i>Alfa₁-adrenoreceptorantagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av alfuzosin öka.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och alfuzosin är kontra-indicerat (se avsnitt 4.3) eftersom alfuzosin-relaterad toxicitet, inkluderande hypotension, kan öka.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Ökad risk för biverkningar (andningsdepression, sedering) beroende på en högre plasmakoncentration pga CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Noggrann övervakning av biverkningar (andningsdepression men även sedering) rekommenderas då fentanyl ges samtidigt som Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Kärlvidgande läkemedel</i>		
Ranolazin	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av ranolazin öka.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och ranolazin är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Koncentrationerna kan öka på	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och amiodaron eller dronedaron är

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
	grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	kontraindicerat (se avsnitt 4.3) eftersom det kan finnas ökad risk för arrytmi eller andra allvarliga biverkningar.
Digoxin	Digoxin: Plasmakoncentrationer kan öka på grund av P-glykoprotein-hämning, orsakad av lopinavir/ritonavir. Den ökade digoxinnivån kan sjunka med tiden då P-gp-induktion utvecklas.	Vid samadministrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och digoxin rekommenderas försiktighet och om möjligt, terapeutisk läkemedelsövervakning av digoxinkoncentrationerna. Särskild försiktighet bör iakttagas då man skriver ut Lopinavir/Ritonavir Mylan till patienter som tar digoxin eftersom den akut hämmande effekten av ritonavir på P-gp förväntas signifikant höja digoxinnivåerna. Insättning av digoxin hos patienter som redan står på Lopinavir/Ritonavir Mylan förväntas resultera i lägre än förväntade höjningar av digoxin koncentrationer.
Bepridil, systemisk lidokain och kinidin	Bepridil, systemisk lidokain och kinidin: Koncentrationer kan öka då de ges samtidigt med lopinavir/ritonavir.	Försiktighet är önskvärd och om det är möjligt, terapeutisk läkemedelsövervakning av läkemedelskoncentrationerna.
<i>Antibiotika</i>		
Klaritromycin	Klaritromycin: Måttlig ökning i klaritromycin AUC förväntas, på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	För patienter med nedsatt njurfunktion (CrCL < 30 ml/min) ska en dosreducering av klaritromycin övervägas (se avsnitt 4.4). Försiktighet bör iakttagas då klaritromycin ges tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Mylan för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.
<i>Cancerläkemedel</i>		
Abemaciklib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir.	Samtidig administrering av abemaciklib och Lopinavir/Ritonavir Mylan bör undvikas. Om samtidig administrering bedöms som oundviklig, se produktresumén för abemaciklib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med abemaciklib ska bevakas.
Apalutamid	Apalutamid är en måttlig till stark CYP3A4-inducerare och detta kan leda till minskad exponering av lopinavir/ritonavir.	Minskad exponering av Lopinavir/Ritonavir Mylan kan resultera i potentiell förlust av virologiskt svar.

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Serumkoncentrationer av apalutamid kan öka på grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Dessutom kan samtidig administrering av apalutamid och Lopinavir/Ritonavir Mylan leda till allvarliga biverkningar, inklusive kramper, på grund av högre apalutamidnivåer. Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Mylan och apalutamid rekommenderas inte.
Afatinib (Ritonavir 200 mg, två gånger dagligen)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Graden av ökning beror på tidpunkten för administrering av ritonavir. Beror på hämning av BCRP (bröstcancerresistensprotein/ABCG2) och akut hämning av P-gp, orsakad av lopinavir/ritonavir.	Administrering av afatinib med Lopinavir/Ritonavir Mylan ska göras med försiktighet. Se produktresumén för afatinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med afatinib ska bevakas.
Ceritinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A och P-gp-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Administrering av ceritinib med Lopinavir/Ritonavir Mylan ska göras med försiktighet. Se produktresumén för ceritinib för dosjusteringsrekommendationer. Biverkningar förknippade med ceritinib ska bevakas.
De flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, vinkristin, vinblastin	De flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, även vinkristin och vinblastin: Risk för ökat antal biverkningar beroende på högre serumkoncentrationer på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Noggrann monitorering av toleransen med dessa cytotatika.
Enkorafenib	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av enkorafenib och Lopinavir/Ritonavir Mylan kan öka exponeringen av enkorafenib, vilket kan öka risken för toxicitet, inklusive risk för allvarliga biverkningar som förlängt QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib och Lopinavir/Ritonavir Mylan bör undvikas. Om nytta att använda Lopinavir/Ritonavir Mylan överväger risken, ska patienter övervakas noggrant med avseende på säkerhet.

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
Ibrutinib	Serumkoncentrationen kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av ibrutinib och Lopinavir/Ritonavir Mylan kan öka exponeringen av ibrutinib, vilket kan öka risken för toxicitet inklusive risk för tumörlyssyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib och Lopinavir/Ritonavir Mylan bör undvikas. Om nyttan att använda Lopinavir/Ritonavir Mylan överväger riskerna så skall ibrutinib-dosen reduceras till 140 mg och patienten skall noga monitoreras för eventuell toxicitet.
Neratinib	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av ritonavir.	Samtidig användning av neratinib och Lopinavir/Ritonavir Mylan är kontraindicerat på grund av allvarliga och/eller livshotande potentiella reaktioner inklusive levertoxicitet (se avsnitt 4.3).
Venetoklax	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, som resulterar i ökad risk för tumörlyssyndrom vid dosinitiering och under dostitreringsfasen (se avsnitt 4.3 och produktresumén för venetoklax). För patienter som har slutfört dostitreringsfasen och dagligen tar samma dos av venetoklax ska dosen venetoklax minskas med minst 75 % vid samtidig användning med en stark CYP3A-hämmare (se produktresumén för venetoklax för doseringsanvisning). Patienter ska övervakas noggrant avseende tecken på toxicitet förknippad med venetoklax.
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationer kan påverkas vid samtidig administrering med lopinavir/ritonavir på grund av CYP2C9-induktion.	Det rekommenderas att INR (international normalised ratio) övervakas.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg två gånger dagligen)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% På grund av CYP3A och P-gp-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av rivaroxaban och Lopinavir/Ritonavir Mylan kan öka exponering för rivaroxaban vilket kan öka risken för blödning. Användningen av rivaroxaban rekommenderas inte hos patienter

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		som samtidigt får behandling med Lopinavir/Ritonavir Mylan (se avsnitt 4.4).
Vorapaxar	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av vorapaxar och Lopinavir/Ritonavir Mylan rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för vorapaxar).
<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Steady-state koncentrationer var måttligt reducerade på grund av CYP2C9 och CYP2C19-induktion orsakad av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Koncentrationer är reducerade berorende på grund av CYP3A-induktion orsakad av fenytoin.</p>	<p>Försiktighet bör iaktas då fenytoin administreras med Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p> <p>Fenytoinnivåer ska övervakas då samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan sker.</p> <p>Vid samtidig administrering med fenytoin, förväntas en ökning av Lopinavir/Ritonavir Mylan-dosen. Dosjustering har inte utvärderats i klinisk användning. Lopinavir/Ritonavir Mylan ska inte administreras en gång dagligen i kombination med fenytoin.</p>
Karbamazepin och fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Serumkoncentrationer kan minska på grund av CYP3A-induktion orsakad av karbamazepin och fenobarbital.</p>	<p>Försiktighet bör iaktas då karbamazepin eller fenobarbital administreras med Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p> <p>Karbamazepin och fenobarbital nivåer ska monitoreras vid samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan. Vid samtidig administrering med karbamazepin eller fenobarbital, förväntas en ökning av Lopinavir/Ritonavir Mylan-dosen. Dosjustering har inte utvärderats i klinisk användning. Lopinavir/Ritonavir Mylan ska inte administreras en gång dagligen i kombination med karbamazepin och fenobarbital.</p>
Lamotrigin och valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>På grund av induktion av lamotrigin glukuronidation</p>	Patienter ska noga monitoreras för sänkta VPA-effekter då Lopinavir/Ritonavir Mylan och valproinsyra eller valproat ges samtidigt.

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Valproat: ↓	<p><u>Hos patienter som påbörjar eller avslutar Lopinavir/Ritonavir Mylan under tiden de tar underhållsdos av lamotrigin:</u> Lamotrigin dosen behöver eventuellt ökas då Lopinavir/Ritonavir Mylan läggs till eller sänkas om Lopinavir/Ritonavir Mylan sätts ut. Därför ska plasmakoncentrationerna av lamotrigin kontrolleras, speciellt före och under 2 veckor efter insättning eller avslut av Lopinavir/Ritonavir Mylan, för att se ifall dosjustering av lamotrigin behövs.</p> <p><u>Hos patienter som använder Lopinavir/Ritonavir Mylan och som påbörjar lamotrigin:</u> Inga dosjusteringar till den rekommenderade dosökningen av lamotrigin behövs.</p>
<i>Antidepressiva och ångestdämpande medel</i>		
Trazodon singeldos (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-gångar</p> <p>Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope sågs vid samtidig administrering av trazodon och ritonavir.</p>	Det är inte känt ifall kombinationen av Lopinavir/Ritonavir Mylan orsakar en liknande ökning i trazodonexponering. Kombinationen ska användas med försiktighet och en lägre dos av trazodon ska övervägas.
<i>Svampmedel</i>		
Ketokonazol och itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Höga doser av ketokonazol och itraconazol (> 200 mg/dag) rekommenderas inte.
Vorikonazol	Vorikonazol: Koncentrationer kan minska.	Samtidig administrering av vorikonazol och låga doser ritonavir (100 mg BID), såsom innehållet i Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletterska undvikas såvida inte en utvärdering av nytta/risk för patienten rättfärdigar användningen av vorikonazol.
<i>Giktmedel:</i>		
Kolkicin enkeldos (Ritonavir 200 mg två gånger dagligen)	<p>Kolkicin: AUC: ↑ 3-faldig C_{max}: ↑ 1,8-faldig</p> <p>På grund av P-gp och/eller CYP3A4-hämning orsakad av ritonavir.</p>	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och kolkicin till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion är kontraindicerat på grund av en potentiell ökning av kolkicin-relaterade, allvarliga och/eller

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		livshotande reaktioner, såsom neuromuskulär toxicitet (inkluderande rabdomyolys) (se avsnitt 4.3 och 4.4). En reducering av kolkicindosen eller ett avbrott i kolkicinbehandlingen rekommenderas till patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med Lopinavir/Ritonavir Mylan är nödvändig. Läs produktresumén för kolkicin.
<i>Antihistaminer</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och astemizol och terfenadin är kontraindicerat eftersom dessa substanser kan öka risken för allvarlig arrytmi (se avsnitt 4.3).
<i>Läkemedel mot infektioner.</i>		
Fusidinsyra	Fusidinsyra: Koncentrationer kan ökas till följd av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och fusidinsyra är kontra-indicerat vid dermatologiska indikationer på grund av ökad risk för biverkningar relaterade till fusidinsyra, främst rabdomyolys (se avsnitt 4.3). Då det används vid osteo-artikulära infektioner, när samtidig administrering är oundviklig, rekommenderas starkt en noggrann klinisk monitorering med avseende på muskulära biverkningar (se avsnitt 4.4).
<i>Antimykobakteriell behandling</i>		
Bedakilin (singledos)	Bedakilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ En mer uttalad effekt på plasmaexponering av bedakilin kan observeras under lånvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir CYP3A4-hämning sannolikt på grund av lopinavir/ritonavir.	På grund av risken för bedakilinrelaterad biverkningar ska combinationen av bedakilin och Lopinavir/Ritonavir Mylan undvikas. Om nyttan överväger risken måste samtidigt administrering av bedakilin mer Lopinavir/Ritonavir Mylan ske med försiktighet. Mer frekvent elektrokardiogrammonitorering och monitorering av transaminaser rekommenderas (se avsnitt 4.4 och bedakilins produktresumé).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (aktiv metabolit av delamanid): AUC: ↑ 30%	Om samtidig administrering av delamanid och Lopinavir/Ritonavir Mylan bedöms vara nödvändig rekommenderas mycket frekvent elektrokardiogrammonitorering under hela behandlingsperioden

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
	En mer uttalad effekt av exponeringen för DM-6705 kan observeras vid långvarig, samtidig administrering med lopinavir/ritonavir.	med delamanid, på grund av risken för QTc -förlängning associerad med DM-6705 (se avsnitt 4.4 och produktresumén för delamanid).
Rifabutin, 150 mg QD	Rifabutin (moderssubstans och aktiv 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑ 5,7-gånger C _{max} : ↑ 3,5- gånger	När rifabutin ges tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Mylan är den rekommenderade dosen av rifabutin 150 mg 3 gånger i veckan på bestämda dagar (till exempel måndag-onsdag-fredag). Ökad övervakning av rifabutin-relaterade biverkningar, inklusive neutropeni och uveit, är motiverat då en ökad exponering av rifabutin kan förväntas. Ytterligare dosreduktion av rifabutin till 150 mg två gånger i veckan på bestämda dagar rekommenderas för patienter där dosen 150 mg 3 gånger per vecka inte tolereras. Observera, att en dosering på 150 mg två gånger per vecka kanske inte ger en optimal exponering för rifabutin, vilket därmed leder till en risk för rifamycin-resistens och behandlingssvikt. Lopinavir/Ritonavir Mylan behöver inte dosjusteras.
Rifampicin	Lopinavir: Stora sänkningar i lopinavir koncentrationer kan observeras på grund av CYP3A-induktion orsakad av rifampicin.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med rifampicin rekommenderas inte då sänkningen av lopinavir koncentrationer i sin tur märkbart kan sänka lopinavirs terapeutiska effekt. En dosjustering av Lopinavir/Ritonavir Mylan 400 mg/400 mg (dvs. Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg + ritonavir 300 mg) två gånger dagligen har kompenserat för den CYP 3A4- inducerande effekten av rifampicin. En sådan dosjustering kan dock vara sammankopplad med ALAT/ASAT höjningar och med ökning av gastrointestinala problem. Därför ska denna kombination undvikas såvida den inte anses vara strikt nödvändig. Om denna kombination anses vara oundviklig, kan en ökad dos av Lopinavir/Ritonavir Mylan

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		med 400 mg/400 mg två gånger dagligen administreras tillsammans med rifampicin under noggrann terapeutisk övervakning och säkerhetsövervakning. Lopinavir/Ritonavir Mylan-dosen ska titreras upp, endast efter att rifampicin har initierats (se avsnitt 4.4).
<i>Antipsykotika</i>		
Lurasidon	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av lurasidon öka.	Samtidig administrering med lurasidon är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Pimozid	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av pimozid öka.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och pimozid är kontraindicerat eftersom denna substans kan öka risken för allvarliga hematologiska avvikelser eller andra allvarliga biverkningar (se avsnitt 4.3).
Quetiapin	På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir, förväntas koncentrationerna av quetiapin öka.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och quetiapin är kontra-indicerat eftersom quetiapin-relaterad toxicitet kan öka.
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13-gånger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4- gånger på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Mylan får inte administreras tillsammans med oralt midazolam (se avsnitt 4.3). Försiktighet bör iaktas vid samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och parenteralt midazolam. Om Lopinavir/Ritonavir Mylan ges samtidigt som parenteralt midazolam, ska detta ske på intensivvårdsavdelning eller liknande som kan säkerställa noggrann klinisk monitoring och lämplig medicinsk omvårdnad vid eventuell andningsdepression och/eller förlängd sedering. Dosjustering för midazolam ska övervägas speciellt om mer än en singeldos av midazolam administreras.
<i>Beta₂-adrenoceptoragonister (långverkande)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Koncentrationerna förväntas öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Kombinationen kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar som associeras med salmeterol, inkluderande QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och salmeterol rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
<i>Kalciumkanalblockerare</i>		
Felodipin, nifedipin och nikardipin	Felodipin, nifedipin och nikardipin: Koncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Klinisk monitoring av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Kortikosteroider</i>		
Dexametason	Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka på grund av CYP3A-induktion orsakad av dexametason.	Klinisk monitoring av antiviral effekt rekommenderas då dessa läkemedel ges samtidigt med Lopinavir/Ritonavir Mylan.
Inhalerbart, injicerbart eller intranasalt flutikasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Flutikason propionat, 50 µg intranasalt 4 gånger dagligen: Plasmakoncentrationer ↑ Kortisol nivåer ↓ 86%	Större effekter kan förväntas då flutikasonpropionat inhaleras Systemeffekter av kortikosteroider, inklusive Cushing's syndrom och binjuresuppression har rapporterats hos patienter som fått ritonavir samtidigt med inhalerat eller intranasalt administrerat flutikasonpropionat; detta kan också inträffa med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A t ex budesonid och triamcinolon. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och dessa glukokortikoider, såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna för systemeffekter av kortikosteroiderna (se avsnitt 4.4). En dosreducering av glukokortikoiden skall övervägas med noggrann övervakning av lokal- och systemeffekter eller byte till en glukokortikoid, vilken inte är ett substrat för CYP3A4 (t ex beklometason). Dessutom, om utsättning av glukokortikoider skall ske, kan den behöva ske successivt under en längre period.
<i>Fosfodiesteras (PDE5) hämmare</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13- gånger På grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Användning av avanafil tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Mylan är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2- gånger På grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	<u>Vid behandling av pulmonell arteriell hypertension:</u> Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och sildenafil är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och tadalafil rekommenderas inte.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11- gånger På grund av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	<u>Vid erektil dysfunktion:</u> Särskild försiktighet måste iaktas vid förskrivning av sildenafil eller tadalafil till patienter som får Lopinavir/Ritonavir Mylan , med ökad monitorering med avseende på biverkningar som hypotension, synkope, synförändringar och förlängd erektion (se avsnitt 4.4). Vid samtidig administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan får inte sildenafildosen överskrida 25 mg på 48 timmar och tadalafildosen får inte överskrida 10 mg på 72 timmar.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49- gånger På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Användning av vardenafil tillsammans med Lopinavir/Ritonavir Mylan är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
<i>Ergotalkaloider</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och ergotalkaloider är kontraindicerat eftersom det kan leda till akut ergotamintoxicitet, inklusive vasospasm och ischemi (se avsnitt 4.3).
<i>Motilitetsstimulerande medel</i>		
Cisaprid	Serumkoncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan och cisaprid är kontraindicerat eftersom substansen kan öka risken för allvarliga arytmier (se avsnitt 4.3).
<i>HCV direktverkande antivirala läkemedel</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg en gång dagligen)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-gånger C _{max} : ↑ 1,87-gånger C ₂₄ : ↑ 3,58-gånger Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-gånger C _{max} : ↑ 6,31-gånger C ₂₄ : ↑ 20,70-gånger	Samtidig administrering av elbasvir/grazoprevir med Lopinavir/Ritonavir Mylan är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
	(kombination av mekanismer inklusive CYP3A-hämning) Lopinavir: ↔	
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir och Lopinavir/Ritonavir Mylan är inte rekommenderad på grund av en ökad risk för ALAT-höjningar associerade med ökad glekaprevirexponering.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg en gång dagligen + 400 mg två gånger dagligen) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-gånger C _{max} : ↑ 2,04-gånger C _{dalvärde} : ↑ 2,36-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Samtidig administrering är kontraindicerat. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen administrerades med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir. Liknande effekter på de direktverkande antivirala läkemedlen och lopinavir observerades när 400/100 mg lopinavir/ritonavir administrerades två gånger dagligen (se avsnitt 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg en gång dagligen) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-gånger C _{max} : ↑ 4,76-gånger C _{dalvärde} : ↑ 12,33-gånger (hämning av CYP3A/effluxtransportörer) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Serumkoncentrationerna av sofosbuvir, velpatasvir och voxilaprevir kan öka på grund av P-glykoprotein, BCRP och OATP1B1/3-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir. Endast ökningen i voxilaprevirexponeringen anses dock klinisk relevant.	Det är inte rekommenderat att administrera Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Traditionellt växtbaserat läkemedel</i>		
Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Koncentrationer kan sjunka på grund av att Johannesört inducerar CYP3A.	Preparat innehållande Johannesört får inte kombineras med lopinavir och ritonavir. Om patienten redan tar johannesört, ska det sättas ut och om möjligt kontrolleras virusmängden. Lopinavir- och

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C_{max}, C_{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
		ritonavirnivåerna kan stiga när johannesört sätts ut. Dosen av Lopinavir/Ritonavir Mylan kan behöva justeras. Den inducerande effekten kan kvarstå i minst 2 veckor efter utsättandet av johannesört (se avsnitt 4.3). Därför kan Lopinavir/Ritonavir Mylan börja tas utan risk 2 veckor efter utsättandet av Johannesört.
<i>Immunosuppressiva preparat</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) och takrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus: Koncentrationer kan öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	En mera frekvent monitorering av de terapeutiska koncentrationerna rekommenderas tills nivåerna av dessa läkemedel i blod har stabiliserats.
<i>Lipidsänkare</i>		
Lovastatin och simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Märkbart förhöjda plasmakoncentrationer på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Eftersom förhöjda koncentrationer av HMG-CoA reductashämmare kan orsaka myopati, inklusive rabdomyolys, är kombinationen av dessa läkemedel med Lopinavir/Ritonavir Mylan kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Lipidmodifierande medel</i>		
Lomitapid	CYP3A4-hämmare ökar exponeringen av lomitapid och starka hämmare kan ge en 27-faldig ökning av exponeringen. Koncentrationerna av lomitapid förväntas öka på grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Samtidig användning av Lopinavir/Ritonavir Mylan med lomitapid är kontraindicerat (se produktresumén för lomitapid) (se avsnitt 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-gånger C _{max} : ↑ 4,7-gånger På grund av CYP3A-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Kombinationen av Lopinavir/Ritonavir Mylan med atorvastatin rekommenderas inte. Om användningen av atorvastatin anses vara strikt nödvändig ska den lägsta möjliga dosen av atorvastatin administreras med noggrann säkerhetsövervakning (se avsnitt 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gånger C _{max} : ↑ 5-gånger Även om rosuvastatin metaboliseras dåligt av CYP3A4, observerades en ökning av plasmakoncentrationerna. Denna interaktionsmekanism kan resultera från hämning av transportprotein.	Försiktighet bör iaktas och sänkta doser ska övervägas då Lopinavir/Ritonavir Mylan ges samtidigt med rosuvastatin (se avsnitt 4.4).

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
Fluvastatin eller pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ingen klinisk relevant interaktion förväntas. Pravastatin metaboliseras inte av CYP450. Fluvastatin metaboliseras delvis av CYP2C9.	Om behandling med en HMG-CoA reductashämmare är indicerad så rekommenderas fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Inga dosjusteringar är nödvändiga.
Metadon	Metadon: ↓	Monitorering av plasmakoncentrationer av metadon rekommenderas.
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylöstradiol	Etinylöstradiol: ↓	I de fall då Lopinavir/Ritonavir Mylan ges tillsammans med preventivmedel innehållande etinylöstradiol (oavsett vilken formulering t ex oralt eller plåster), måste ytterligare preventivmetoder användas.
<i>Rökavvänjningsmedel</i>		
Bupropion	Bupropion och dess aktiva metabolit, hydroxybupropion: AUC och C _{max} ↓ ~50% Denna effekt kan bero på induktion av bupropion metabolism.	Om en samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med bupropion inte kan undvikas, ska detta ske under noggrann kliniskt monitorering för bupropion effekt, utan att överskrida den rekommenderade dosen, trots den observerade induktionen.
<i>Thyreoidhormonsubstitution</i>		
Levotyroxin	Efter marknadsföring har fall som indikerar en potentiell interaktion mellan ritonavirhaltiga läkemedel och levotyroxin rapporterats.	Sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) ska övervakas hos patienter som behandlas med levotyroxin åtminstone den första månaden efter påbörjad och/eller avslutad lopinavir-/ritonavirbehandling.
<i>Vasodilaterare:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavir plasmakoncentrationer kan minska till följd av CYP3A4-induktion av bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-gånger C _{max} : ↑ 6-gånger Initialt, bosentan C _{min} : ↑ ca 48-gånger. Till följd av CYP3A4-hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	Försiktighet bör iaktas vid administrering av Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med bosentan. Då Lopinavir/Ritonavir Mylan administreras tillsammans med <u>bosentan</u> , ska effekten av HIV-behandling monitoreras och patienter bör observeras noga med avseende på bosentan-toxicitet, särskilt under den första veckan då läkemedlen administreras tillsammans.
Riociguat	Serumkoncentrationerna kan öka på grund av CYP3A- och P-gp-	Samtidig administrering av riociguat och Lopinavir/Ritonavir Mylan

Samtidigt administrerat läkemedel uppdelat i terapeutiskt område	Effekter på läkemedelsnivå Geometric Mean Change (%) i AUC, C _{max} , C _{min} Interaktionsmekanism	Klinisk rekommendation avseende samtidigt administrering med Lopinavir/Ritonavir Mylan
	hämning orsakad av lopinavir/ritonavir.	rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och produktresumén för riociguat)
<i>Andra läkemedel</i>		
Baserat på kända metaboliska profiler, förväntas inte kliniskt signifikanta interaktioner mellan Lopinavir/Ritonavir Mylan och dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eller flukonazol.		

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inför beslut om antiretroviral behandling av gravida kvinnor, skall som en generell regel djurdata liksom klinisk erfarenhet tas i beaktande för att bedöma säkerheten för fostret med den tilltänkta behandlingen.

Lopinavir/ritonavir har utvärderats hos över 3000 gravida kvinnor, varav över 1000 under första trimestern.

I ett övervakningsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry), påbörjat i januari 1989, har inga ökade risker för missbildningar rapporterats vid användning av lopinavir/ritonavir, baserat på data från > 1000 kvinnor exponerade under första trimestern. Prevalensen av missbildningar efter exponering för lopinavir i en given trimester var jämförbar med prevalensen i HIV-negativ population. Inget missbildningsmönster som pekar på en gemensam etiologi sågs. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på denna data är missbildningsrisken osannolik hos människa. Lopinavir kan användas under graviditeten om det finns kliniskt behov.

Amning

Studier på råttor påvisade att lopinavir utsöndras i mjölk. Det är inte känt huruvida läkemedlet utsöndras i modersmjölk hos människa. För att undvika överföring av HIV så är den allmänna rekommendationen att HIV-infekterade mammor inte under några omständigheter ska amma sina barn.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat några effekter på fertilitet. Humandata om effekterna av lopinavir/ritonavir på fertilitet saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter ska informeras om att illamående har rapporterats under pågående behandling med lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos lopinavir/ritonavir har undersökts hos över 2600 patienter i fas II-IV kliniska prövningar, där över 700 har fått doser av 800/200 mg (6 kapslar eller 4 tabletter) en gång dagligen. I några studier användes lopinavir/ritonavir i kombination med efavirenz eller nevirapin, tillsammans med nukleosid omvänt transkriptashämmare (NRTIs).

De vanligaste biverkningarna i samband med behandling med lopinavir/ritonavir under kliniska prövningar var diarré, illamående, kräkningar, hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi. Risken för diarré kan var större med dosering en gång dagligen med lopinavir/ritonavir. Diarré, illamående och kräkningar kan förekomma i början av behandlingen medan hypertriglyceridemi och hyperkolesterolemi kan förekomma senare. Biverkningar som utvecklades under behandling ledde till för tidigt avbrytande av studien hos 7% av patienterna i fas II-IV studier.

Det är viktigt att notera att fall av pankreatit rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir, inkluderande de som utvecklat hypertriglyceridemi. Därutöver, har mycket sällsynta ökningar i PR intervallet rapporterats under behandling med lopinavir/ritonavir (se avsnitt 4.4).

Tabell med biverkningar

Biverkningar från kliniska prövningar och efter marknadsföring hos vuxna och pediatrika patienter: Följande händelser har identifierats som biverkningar. Frekvenskolumnen inkluderar alla rapporterade händelser med måttlig till allvarlig intensitet, oavsett individuell bedömning av orsakssamband. Biverkningarna redovisas i organsystem. Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter

Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter		
Organklass	Frekvens	Biverkan
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Nedre luftvägsinfektion, hudinfektioner inklusive celluliter, follikulit och furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Vanliga	Hypersensitivitet inklusive urtikaria och angioödem
	Mindre vanliga	Immunrekonstitutionssyndrom
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Hypogonadism
Metabolism och nutrition	Vanliga	Blodglukosrubbingar inklusive diabetes mellitus, hypertriglyceridemi, hyperkolesterolemi, viktnedgång, minskad aptit
	Mindre vanliga	Viktuppgång, ökad aptit
Psykiska störningar	Vanliga	Ångest
	Mindre vanliga	Avvikande drömmar, sänkt libido
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk (inklusive migrän), neuropati (inklusive perifer neuropati), yrsel, insomni
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär händelse, konvulsion, dysgeusi, ageusi, tremor
Ögon	Mindre vanliga	Nedsatt syn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus, vertigo
Hjärtat	Mindre vanliga	Ateroskleros såsom hjärtinfarkt, atrioventrikulärt block, tricuspidualisinsufficiens
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Djup ventrombos
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående
	Vanliga	Pankreatit ¹ , kräkning, gastroesofagal refluxsjukdom, gastroenterit och kolit, buksmärta (övre och nedre), förstorad buk, dyspepsi, hemorrojder, uppblåsthet

Biverkningar i kliniska studier och efter marknadsföring hos vuxna patienter		
Organklass	Frekvens	Biverkan
	Mindre vanliga	Gastrointestinal blödning inklusive gastrointestinalt magsår, duodenit, gastrit, och rektal blödning, stomatit och orala sår, fekal inkontinens, förstoppning, torr mun
Lever och gallvägar	Vanliga	Hepatit inklusive förhöjt ASAT, ALAT och GGT
	Mindre vanliga	Gulsot, leversteatos, hepatomegali, kolangit, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag inklusive makulopapulösa utslag, dermatit/utslag inklusive eksem och seborroisk dermatit, nattliga svettningar, pruritus
	Mindre vanliga	Alopeci, kapillarit, vaskulit
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi, muskuloskeletal smärta inklusive artralgi och ryggsmärta, muskelrubbningar såsom svaghet och spasmer
	Mindre vanliga	Rhabdomyolys, osteonekros
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Sänkt kreatininclearance, nefrit, hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtlar	Vanliga	Erektill dysfunktion, menstruationsrubbningar, amenorré, menorrhagi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet inklusive asteni

¹ Se avsnitt 4.4: pankreatit och lipider

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cushings syndrom har rapporterats hos patienter som behandlas med ritonavir och flutikasonpropionat via inhalation eller intranasal administrering; detta skulle även kunna förekomma med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A-systemet t ex budesonid (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Ökad kreatinfosfokinase (CPK), myalgi, myosit och mera sällan, rhabdomyolys har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosid omväntranskriptashämmare.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats; dock varierar rapporteringstiden till insjuknande, vilket kan inträffa många månader efter att behandlingen har påbörjats (se avsnitt 4.4).

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrika population

Hos barn som är 2 år och äldre liknar säkerhetsprofilen den som ses hos vuxna (se tabell i avsnitt b).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*.

4.9 Överdoser

Hittills är erfarenheten av akut överdosering av lopinavir/ritonavir hos människa begränsad.

De ogynnsamma kliniska tecken som observerats hos hundar inkluderade salivavsöndring, kräkningar och diarré/onormal avföring. De symtom på toxicitet som observerats hos möss, råttor och hundar, inkluderade minskad aktivitet, ataxi, avmagring, uttorkning och tremor.

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av lopinavir/ritonavir. Behandling vid överdosering av lopinavir/ritonavir bör bestå av allmänt understödande åtgärder inklusive kontroll av vitala funktioner och observation av patientens kliniska status. Vid behov bör ej absorberad aktiv substans elimineras genom kräkningar eller magsköljning. Aktivt kol kan också ges för att avlägsna ej absorberad aktiv substans. Eftersom lopinavir/ritonavir är högggradigt proteinbundet, är det osannolikt att dialys skulle avlägsna läkemedlet framgångsrikt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot HIV infektioner, kombinationer, ATC-kod: J05AR10

Verkningsmekanism

Lopinavir har den virushämmande aktiviteten hos lopinavir/ritonavir. Lopinavir är en hämmare av HIV-1- och HIV-2-proteas. Hämmning av HIV-proteas förhindrar klyvning av *gag-pol*polyproteinet, vilket leder till produktion av omoget, icke-infektiöst virus.

Effekter på elektrokardiogram

QTcF intervallet utvärderades i en randomiserad, placebo och aktiv (moxifloxacin 400 mg en gång dagligen) kontrollerad crossover studie hos 39 friska vuxna, med 10 mätningar över 12 timmar på dag 3. Högsta skillnaden i medelvärde för QTcF (95% övre konfidensintervall) från placebo var 3,6 (6,3) och 13,1 (15,8) för lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen respektive supratherapeutiska doser på 800/200 mg två gånger dagligen. Den inducerade förlängningen i QRS intervallet från 6 ms till 9,5 ms med högsta dosen lopinavir/ritonavir (800/200 mg två gånger dagligen) bidrar till QT-förlängningen. De två doseringsregimerna resulterade dag 3 i exponeringar ungefär 1,5 och 3-faldigt högre än de som sågs med rekommenderad lopinavir/ritonavir-dosering en gång dagligen eller två gånger dagligen vid steady state. Inga personer fick en ökning i QTcF på ≥ 60 ms från baslinjen eller ett QTcF interval som överskred den potentiellt kliniska relevanta tröskeln av 500 ms.

Måttliga förlängningar av PR intervallet sågs även hos personer som fick lopinavir/ritonavir i samma studie på dag 3. Medelvärde på förändringarna från baslinjen i PR intervallet varierade från 11,6 ms till 24,4 ms under 12-timmars intervallet efter dosering. Maximalt PR intervall var 286 ms och inget andra eller tredje gradens hjärtblock observerades (se avsnitt 4.4).

Virushämmande aktivitet *in vitro*

Den virushämmande aktiviteten hos lopinavir *in vitro* mot laboratorie- och kliniska HIV-stammar utvärderades i akut infekterade lymfoblastcellinjer respektive perifera blodlymfocyter. Utan humant serum var genomsnittligt IC₅₀ för lopinavir mot fem olika HIV-1 laboriestammar 19 nM. Utan och med 50% humant serum var genomsnittligt IC₅₀ för lopinavir mot HIV-1_{III B} hos MT4-celler 17 nM respektive 102 nM. Utan humant serum var genomsnittligt IC₅₀ för lopinavir 6,5 nM mot flera HIV-1 kliniska isolat.

Resistens

In vitro-selektion av resistens

Isolat av HIV-1 med reducerad känslighet för lopinavir har selekterats *in vitro*. HIV-1 har passerats *in vitro* med lopinavir ensamt och med lopinavir plus ritonavir vid koncentrationer som representerar de plasmakoncentrationsintervaller som observerats under behandling med lopinavir/ritonavir. Genotypisk och fenotypisk analys av virus som selekterats i de här passagera talar för att närvaron av ritonavir vid dessa koncentrationer påverkar inte mätbart selektionen av lopinavirresistenta virus. Sammanfattningsvis tyder *in vitro* fenotypning av korsresistensen mellan lopinavir och andra proteashämmare på att nedsatt känslighet mot lopinavir är starkt korrelerad till nedsatt känslighet mot ritonavir och indinavir, men icke starkt korrelerat till nedsatt känslighet mot amprenavir, saquinavir och nelfinavir.

Resistensanalys i ARV-naiva patienter

I kliniska studier med ett begränsat antal analyserade isolat, har resistensselektion för lopinavir inte observerats hos naiva patienter som saknar signifikant proteashämmarresistens vid baslinjen. Se vidare den detaljerade beskrivningen av de kliniska studierna.

Resistensanalys i PI-erfarna patienter

Urvalet av resistens mot lopinavir i patienter som fallerat tidigare proteashämmarbehandling karakteriserades genom att analysera de longitudinella isolaten från 19 proteashämmar-erfarna patienter i 2 Fas II och en Fas III studier. Dessa patienter hade antingen haft ofullständig virologisk suppression eller viral återuppblussning ("rebound") efter att initialt ha svarat på lopinavir/ritonavir, och uppvisade ökande resistens *in vitro* mellan baslinjen och återuppblussningen (definierat som tillkommande av nya mutationer eller 2-faldig förändring i den fenotypa känsligheten för lopinavir). Ökande resistens var vanligast i patienter där baslinje-isolaten hade flera proteashämmar-associerade mutationer, men < 40-faldigt minskad känslighet för lopinavir vid baslinjen. Mutationerna V82A, I54V och M46I var de vanligast förekommande. Mutationerna L33F, I50V och V32I kombinerad med I47V/A sågs också. De 19 isolaten visade en 4,3-faldig ökning i IC₅₀ jämfört med baslinje-isolaten (från 6,2- till 43-faldig, jämfört med vildtypsvirus).

Genotypiska korrelerat av minskad fenotypisk känslighet för lopinavir hos virus som selekterats av andra proteashämmare. Den virushämmande aktiviteten av lopinavir *in vitro* mot 112 kliniska isolat som tagits från patienter med misslyckad behandling med en eller fler proteashämmare, utvärderades. Inom denna panel, associerades följande mutationer hos HIV-proteas med minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V och L90M. Den mediana EC₅₀ för lopinavir mot isolat med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 och 8 - 10 mutationer vid aminosyra-positionerna ovan, var 0,8, 2,7 13,5 respektive 44,0-faldigt högre än EC₅₀ mot vildtyp-HIV. De 16 virustyperna som uppvisade > 20-faldig förändring av känsligheten innehöll alla mutationer vid positionerna 10, 54, 63 plus 82 och/eller 84. Dessutom innehöll de ett genomsnitt av 3 mutationer vid aminosyra-positionerna 20, 24, 46, 53, 71 och 90. Utöver de mutationer som beskrivs ovan, har mutationerna V32I och I47A observerats i rebound-isolat med reducerad lopinavir-känslighet från proteashämmar-erfarna patienter som får lopinavir/ritonavir-behandling och mutationerna I47A och L76V har observerats i rebound-isolat med reducerad lopinavir-känslighet från patienter som får lopinavir/ritonavir-behandling.

Slutsatser angående betydelsen av särskilda mutationer eller mutationsmönster omvärderas vid ytterligare data och det rekommenderas att alltid anlita aktuella tolkningssystem vid analys av testresultat av resistens.

Lopinavir/ritonavirs antivirala aktivitet hos patienter som ej svarat på terapi med proteashämmare
Den kliniska relevansen av minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir har undersökts genom att den virologiska responsen på lopinavir/ritonavir-terapi med avseende på virusgenotyp och -fenotyp vid basnivån har utvärderats hos 56 patienter som inte svarat på tidigare behandling med multipla proteashämmare. Lopinavirs EC₅₀ mot de 56 utgångsvirusisolaten sträckte sig från 0,6 till 96-faldigt högre än EC₅₀ mot vildtyp-HIV. Efter 48 veckors behandling med lopinavir/ritonavir, efavirenz och nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare, observerades plasma-HIV RNA ≤ 400 kopior/ml hos 93% (25/27), 73% (11/15) och 25% (2/8) av patienterna med respektive < 10-faldig, 10 till 40-faldig, och > 40-faldig minskad känslighet för lopinavir på utgångsnivån. Dessutom observerades virologisk respons hos 91% (21/23), 71% (15/21) och 33% (2/6) av patienterna med 0 - 5, 6 - 7, och 8 - 10 mutationer av ovannämnda mutationer hos HIV-proteas associerat med minskad *in vitro*-känslighet för lopinavir. Eftersom dessa patienter inte tidigare exponerats för vare sig lopinavir/ritonavir eller efavirenz, kan en del av svaret tillskrivas den antivirala aktiviteten hos efavirenz, särskilt hos patienter med kraftigt lopinavirresistent virus. Studien innehöll ingen kontrollarm för patienter som inte får lopinavir/ritonavir.

Korsresistens

Övriga proteashämmares aktivitet mot isolat som utvecklade ökande resistens mot lopinavir efter lopinavir/ritonavir-behandling i proteashämmare-erfarna patienter: Befintligheten av korsresistens mot andra proteashämmare analyserades i 18 rebound-isolat som hade visat utvecklande av resistens mot lopinavir under tre Fas II och en Fas III-studier med lopinavir/ritonavir hos proteashämmare-erfarna patienter. Medianökningen av lopinavirs IC₅₀ i dessa 18 isolat vid baslinjen och vid rebound var 6,9- respektive 63-faldig, jämfört med vildtypsvirus. Antingen behöll rebound-isolaten (om de var korsresistenta vid baslinjen) eller så utvecklade rebound-isolaten signifikant korsresistens mot indinavir, saquinavir och atazanavir. Måttliga sänkningar av amprenaviraktivitet noterades, med en från 3,7- till 8-faldig medianökning av IC₅₀ i baslinje- respektive rebound-isolaten. Isolaten behöll sin känslighet för tipranavir med en medianökning av IC₅₀ i baslinje- respektive rebound-isolaten med 1,9- och 1,8-faldigt, jämfört med vildtypsvirus. Se Aptivis produktresumé för ytterligare information om användningen av tipranavir, inklusive genotypa prediktorer av behandlingssvar, i behandling av lopinavir-resistent HIV-1-infektion.

Kliniska resultat

Lopinavir/ritonavirs effekt (i kombination med andra antiretrovirala medel) på biologiska markörer (HIV RNA:s plasmanivåer och antal CD4+ T-celler) har undersökts i 48 till 360-veckors, kontrollerade studier med lopinavir/ritonavir.

Användning hos vuxna

Patienter utan tidigare antiretroviral terapi

Studien M98-863 var en randomiserad, dubbelblind prövning på 653 för antiretroviralt behandlings-naiva patienter, vilken undersökte lopinavir/ritonavir (400/100 mg två gånger dagligen) jämfört med nelfinavir (750 mg tre gånger dagligen) plus stavudinin och lamivudin. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+ T-celler var 259 celler/mm³ (intervall: 2 till 949 celler/mm³) och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,9 log₁₀ kopior/ml (intervall: 2,6 till 6,8 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 1

Resultat vecka 48: Studie M98-863		
	Lopinavir/ritonavir (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNA < 400 kopior/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopior /ml*†	67%	52%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³)	207	195

* “intent to treat analys” i vilken patienter som saknar värden bedöms som virologiska misslyckanden

† p < 0,001

Etthundretretton nelfinavir-behandlade patienter och 74 lopinavir/ritonavir-behandlade patienter hade ett HIV RNA över 400 kopior/ml under behandling från vecka 24 till vecka 96. Av dessa, kunde isolat från 96 nelfinavir-behandlade patienter och 51 lopinavir/ritonavir-behandlade patienter amplifieras för resistenstestning. Resistens mot nelfinavir, definierat som närvaron av D30N eller L90M-mutationen i proteas, sågs hos 41/96 (43%) patienter. Resistens mot lopinavir, definierat som närvaro av primära eller ”active site”-mutationer i proteas (se ovan), sågs hos 0/51 (0%) patienter. Frånvaron av lopinavirresistens bekräftades genom fenotypisk analys.

Studien M05-730 var en randomiserad, öppen multicenterstudie som studerade behandling med lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen plus tenofovir DF och emtricitabin, jämfört med behandling med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen plus tenofovir DF och emtricitabin på 664 antiretroviralt behandlingsnaiva patienter. Mot bakgrund av den farmakokinetiska interaktionen mellan lopinavir/ritonavir å ena sidan, och tenofovir (se avsnitt 4.5) å den andra, kan det hända att resultaten av denna studie inte är helt extrapolerbara när andra behandlingar utförs tillsammans med lopinavir/ritonavir. Patienter randomiserades i ett förhållande på 1:1 för att antingen få lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen (n = 333) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen (n = 331). Ytterligare stratifiering inom varje grupp var 1:1 (tablett jämfört med mjuk kapsel). Patienter gavs antingen tablett eller mjuka kapslar under 8 veckor. Efter detta fick alla patienter tablettversionen en gång dagligen eller två gånger dagligen under återstoden av studien. Patienter gavs emtricitabin 200 mg en gång dagligen och tenofovir DF 300 mg en gång dagligen. Protokolldefinierad non-inferiority av dosering en gång dagligen jämfört med dosering två gånger dagligen påvisades om den lägre gränsen av det 95-procentiga konfidensintervallet för skillnaden i proportion av patienter som svarade (en gång dagligen minus två gånger dagligen) exkluderade -12% vecka 48. Medelåldern hos patienterna som ingick i studien var 39 år (intervall: 19 till 71 år); 75% var kaukasier och 78% var män. Genomsnittligt utgångsvärde för antal CD4+ T-celler var 216 celler/mm³ (intervall: 20 till 775 celler/mm³) och genomsnittligt utgångsvärde för HIV-1 RNA-plasma var 5,0 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,7 till 7,0 log₁₀ kopior/ml).

Tabell 2

Virologiskt svar från patienter i studien vecka 48 och vecka 96						
	Vecka 48			Vecka 96		
	QD	BID	Skillnad [95% CI]	QD	BID	Skillnad [95% CI]
<u>Icke fullföljda = misslyckade</u>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	(1,3%) [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	(-4,3%) [-11,5, 2,8]
<u>Observerade data</u>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	(-2,2%) [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	(-4,9%) [-10,2, 0,4]
Genomsnittlig ökning från utgångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³)	186	198		238	254	

Efter 96 veckor fanns resultat från genotypisk resistenstestning från 25 patienter i QD-gruppen och från 26 patienter i BID-gruppen, som hade ofullständigt virologiskt svar. I QD-gruppen visade ingen patient lopinavirresistens, och i BID-gruppen visade 1 patient som hade signifikant proteashämmarresistens vid baslinjen dessutom lopinavirresistens i studien.

Bibehållet virologiskt svar till lopinavir/ritonavir (i kombination med nukleosid/nukleotid omvänt transkriptashämmare) har också setts i en liten fas II-studie (M97-720) under 360 veckors behandling. Etthundra patienter behandlades från början med lopinavir/ritonavir i studien (inklusive 51 patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen och 49 patienter som antingen fick 200/100 mg två gånger dagligen eller 400/200 mg två gånger dagligen). Alla patienter bytte till öppen lopinavir/ritonavir med dosen 400/100 mg två gånger dagligen mellan vecka 48 och 72. Trettionio patienter (39%) avbröt studien, inklusive 16 (16%) som avbröt p.g.a. biverkningar, varav en i association med ett dödsfall.

Sextioen patienter fullföljde studien (35 patienter fick den rekommenderade dosen 400/100 mg två gånger dagligen genom hela studien).

Tabell 3

Resultat vecka 360: Studie M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N = 100)
HIV RNA < 400 kopior/ml	61%
HIV RNA < 50 kopior /ml	59%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³)	501

Efter 360 veckors behandling, genomfördes lyckad genotypanalys på virala isolat från 19 av 28 patienter med bekräftad HIV RNA över 400 kopior/ml, och visade inga primära eller "active site"-mutationer i proteas (aminosyror i position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 och 90) eller fenotypisk proteashämmarresistens.

Patienter med tidigare antiretroviral terapi

M06-802 var en randomiserad öppen studie som jämförde säkerhet, tolerabilitet och antiviral aktivitet vid dosering en gång dagligen respektive två gånger dagligen av lopinavir/ritonavir-tabletter till 599 patienter med påvisbara virushalter under pågående antiviral behandling. Patienterna hade inte tidigare behandlats med lopinavir/ritonavir. De randomiserades enligt förhållandet 1:1 för att antingen få lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gång dagligen (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen (n = 299). Patienterna behandlades med minst två nukleosid-/nukleotidhämmare av omvänt transkriptas valda av prövningsledaren. Den inkluderade gruppen var måttligt PI-erfarna, mer än hälften av patienterna hade aldrig tidigare fått PI och omkring 80% av patienterna hade en virussort med färre än 3 PI mutationer. Medelåldern på de inskrivna patienterna var 41 år (intervall: 21 till 73 år); 51% var kaukasier och 66% var män. Genomsnittligt utgångsvärde för antal CD4+ T-celler var 254 celler/mm³ (intervall: 4 till 952 celler/mm³) och genomsnittligt utgångsvärde för HIV-1 RNA-plasma var 4,3 log₁₀ kopior/ml (intervall: 1,7 till 6,6 log₁₀ kopior/ml). Omkring 85% av patienterna hade en virusbelastning på < 100 000 kopior/ml.

Tabell 4

Virologiskt svar från patienter i studien vecka 48 – Studie 802			
	QD	BID	Skillnad [95% CI]
Icke fullföljda = misslyckade	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	(3,2%) [-4,8%, 11,1%]
Observerade data	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	(3,8%) [-4,3%, 11,9%]
Genomsnittlig ökning från utgångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³)	135	122	

Efter 48 veckor fanns resultat från genotypisk resistenstestning från 75 patienter i QD-gruppen och från 75 patienter i BID-gruppen, som hade ofullständigt virologiskt svar. I QD-gruppen visade 6 av 75 (8%) patienter nya primära proteashämmarmutationer (kodon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) medan 12 av 77 (16%) patienter i BID-gruppen gjorde det.

Pediatrisk användning

M98-940 var en öppen studie av lopinavir/ritonavir i flytande formulering givet till 100 antiretroviralnaiva (44%) och erfarna (56%) pediatrika patienter. Samtliga patienter var icke-nukleosid omvänt-transkriptas-hämmar-naiva. Patienterna randomiserades antingen till 230 mg

lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naiva patienter fick också nukleosid omvänt transkriptas-hämmare. Erfarna patienter fick nevirapin plus upp till två nukleosid omvänt-transkriptas-hämmare. De två dosregimernas säkerhet, effekt och farmakokinetiska profiler utvärderades hos varje patient efter 3 veckors behandling. Därefter fortsatte samtliga patienter med dosen på 300/75 mg per m². Patienterna hade en medelålder av 5 år (intervall: 6 månader till 12 år) med 14 patienter yngre än 2 år och 6 patienter 1 år eller yngre. Genomsnittligt ingångsvärde för antalet CD4+ T-celler var 838 celler/mm³ och genomsnittligt plasmaingångsvärde för HIV-1 RNA var 4,7 log₁₀ kopior/ml.

Tabell 5

Resultat vecka 48: Studie M98-940		
	Antiretroviralnaiva (N = 44)	Antiretroviralerfarna (N = 56)
HIV RNA < 400 kopior/ml	84%	75%
Genomsnittlig ökning från ingångsvärdet av antal CD4+ T-celler (celler/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 är en prospektiv, randomiserad, öppen multicenter studie som utvärderade den farmakokinetiska profilen, effekten och säkerheten vid dosering två gånger dagligen jämfört med dosering en gång dagligen av lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter som doserades efter vikt som en del av kombinerad antiretroviral terapi (cART) hos HIV-1-infekterade barn (n = 173) med virologisk suppression. Barn var lämpliga när de var i åldern <18 år, hade en vikt ≥15 kg, behandlades med cART som inkluderade lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonukleinsyra (RNA) <50 kopior/ml under minst 24 veckor och kunde svälja tabletter. Vid vecka 48 var effekt och säkerhet, med dosering två gånger dagligen (n = 87) av lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter i den pediatrika populationen, likvärdig med effekt och säkerhet enligt tidigare genomförda studier på vuxna och pediatrika patienter som fått lopinavir/ritonavir doserat två gånger dagligen. Andelen patienter med bekräftad viral återuppblossning ≥50 kopior/ml under 48 veckors uppföljning var högre hos pediatrika patienter som fick lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen (12 %) än hos patienter som fick tabletter två gånger dagligen (8 %, p = 0,19), främst på grund av lägre följsamhet hos gruppen som fick tabletter en gång dagligen. Skillnad i farmakokinetiska parametrar förstärker signifikanta effektdata som visar på att dosering två gånger dagligen är gynnsamt (se avsnitt 5.2).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Lopinavirs farmakokinetiska egenskaper vid samtidig administrering med ritonavir har utvärderats hos friska (vuxna) frivilliga och hos HIV-infekterade patienter. Inga påtagliga skillnader observerades mellan de två grupperna. Lopinavir metaboliseras i stort sett helt via CYP3A. Ritonavir hämmar metabolismen av lopinavir och höjer därmed plasmanivåerna av lopinavir. I studierna ger administrering av lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen genomsnittliga plasmakoncentrationer av lopinavir vid steady-state som är 15 till 20-faldigt högre än ritonavirets hos HIV-infekterade patienter. Plasmanivåerna av ritonavir är lägre än 7% av de som fås efter en ritonavirdos på 600 mg två gånger dagligen. Lopinavirs antivirala EC₅₀ *in vitro* är cirka 10-faldigt lägre än för ritonavir. Därför beror lopinavir/ritonavirs antivirala aktivitet på lopinavir.

Absorption

Multipel dosering med 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen i 2 veckor och utan måltidsrestriktioner gav maximal plasmakoncentration (C_{max}) av lopinavir med genomsnitt ± SD 12,3 ± 5,4 mikrog/ml, vilket inträffade cirka 4 timmar efter administreringen. Genomsnittlig C_{min} - koncentration vid steady state före morgondosen var 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinavirs AUC under ett 12-timmars doseringsintervall var i genomsnitt 113,2 ± 60,5 mikrog•timme/ml. Den absoluta biotillgängligheten för lopinavir tillsammans med ritonavir hos människor har inte fastställts.

Effekten av föda på oral absorption

Administrering av engångsdos 400/100 mg lopinavir/ritonavir-tabletter under icke-fastande förhållanden (högt fettinnehåll, 872 kcal, 56% från fett) jämfört med fastande tillstånd, resulterade inte i några signifikanta skillnader i C_{max} och AUC_{inf} . Lopinavir/ritonavir-tabletter kan därför tas med eller utan föda. Lopinavir/ritonavir-tabletter har också visat mindre farmakokinetisk variabilitet under alla måltidsförhållanden jämfört med lopinavir/ritonavir i form av mjuka kapslar.

Distribution

Vid steady state är lopinavir cirka 98 - 99% bundet till serumproteiner. Lopinavir binder till både alfa-1-syra glykoprotein (AAG) och albumin. Det har dock en högre affinitet till AAG. Vid steady state är lopinavirs proteinbindning konstant inom observerat koncentrationsintervall efter 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen och jämförbar mellan friska och HIV-positiva personer.

Metabolism

In vitro-experiment med humana levermikrosomer indikerar att lopinavir i första hand undergår oxidativ metabolism. Lopinavir metaboliseras i hög grad via det hepatiska cytokrom P450-systemet, nästan uteslutande av isoenzymet CYP3A. Ritonavir är en potent CYP3A-hämmare som hämmar metabolismen av lopinavir varför den höjer lopinavirs plasmanivåer. En ^{14}C -lopinavirstudie på människor visade att 89% av plasmaradioaktiviteten efter en singeldos på 400/100 mg lopinavir/ritonavir härrörde från den aktiva moderssubstanten. Minst 13 oxidativa metaboliter av lopinavir har identifierats hos människa. Det epimeriska paret 4-oxo och 4-hydroxymetabolit är de viktigaste metaboliterna med antiviral aktivitet men omfattar endast minimala mängder total plasmaradioaktivitet. Ritonavir har visats inducera metabola enzymer, vilket leder till induktion av den egna metabolismen och sannolikt induktion av lopinavirs metabolism. Lopinavirkoncentrationer före dos avtar med tiden vid multipel dosering och stabiliseras efter cirka 10 dagar till 2 veckor.

Eliminering

Efter en 400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavirdos återfanns cirka $10,4 \pm 2,3\%$ och $82,6 \pm 2,5\%$ av en administrerad dos av ^{14}C -lopinavir i urin respektive faeces. Oförändrat lopinavir svarade för cirka 2,2% och 19,8% av den administrerade dosen i urin respektive faeces. Efter upprepad dosering utsöndras mindre än 3% av lopinavirdosen oförändrad i urinen. Lopinavirs effektiva (topp till dal) halveringstid under ett 12-timmars doseringsintervall var i genomsnitt 5 - 6 timmar, och lopinavirs orala clearance (CL/F) är 6 till 7 l/timme.

Dosering en gång dagligen: Farmakokinetiken av dosering en gång dagligen av lopinavir/ritonavir har utvärderats hos HIV-infekterade antiretroviralt behandlingsnaiva patienter. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg administrerades tillsammans med emtricitabin 200 mg och tenofovir DF 300 mg som en del av en dosering en gång dagligen. Upprepad dosering med 800/200 mg lopinavir/ritonavir en gång dagligen under 2 veckor utan matrestriktioner (n = 16) gav en genomsnittlig \pm SD maximal plasmakoncentration av lopinavir (C_{max}) på $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, som uppstod ungefär 6 timmar efter administrering. Genomsnittlig dalkoncentration vid steady-state före morgondosen var $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC över ett 24-timmars doseringsintervall gav medelvärdet $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g h/ml}$.

Som jämförelse med doseringen för BID-gruppen, är doseringen en gång dagligen förknippad med en sänkning av C_{min} -/ C_{dal} -värdena med ungefär 50%.

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Det finns begränsat med farmakokinetiska data från barn under 2 år. Farmakokinetiken hos lopinavir/ritonavir oral lösning 300/75 mg/m² två gånger dagligen och 230/57,5 mg/m² två gånger dagligen har studerats hos totalt 53 pediatrika patienter, 6 månader till 12 år gamla. Lopinavirets genomsnittliga AUC, C_{max} , och C_{min} vid steady-state var $72,6 \pm 31,1$ mikrog•timme/ml, $8,2 \pm 2,9$ respektive $3,4 \pm 2,1$ mikrog/ml efter Lopinavir/ritonavir oral lösning 230/57,5 mg/m² två gånger

dagligen utan nevirapin (n = 12) och var $85,8 \pm 36,9$ mikrog•timme/ml, $10,0 \pm 3,3$ respektive $3,6 \pm 3,5$ mikrog/ml efter 300/75 mg/m² två gånger dagligen med nevirapin (n = 12). Regimen 230/57,5 mg/m² två gånger dagligen utan nevirapin och regimen 300/75 mg/m² två gånger dagligen med nevirapin gav plasmakoncentrationer av lopinavir liknande de som sågs hos vuxna patienter som fick 400/100 mg två gånger dagligen utan nevirapin.

Kön, ras och ålder

Lopinavir/ritonavirs farmakokinetik har inte studerats hos äldre personer. Inga ålders- eller könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos vuxna patienter. Farmakokinetiska skillnader på grund av ras har inte identifierats.

Graviditet och postpartum

I en öppen farmakokinetisk studie fick 12 HIV-infekterade gravida kvinnor som var mindre än 20 veckor gångna, och som fick kombinerad antiretroviral behandling, initialt 400 mg/100 mg lopinavir/ritonavir (två 200/50 mg-tabletter) två gånger dagligen till och med graviditetsvecka 30. Efter 30 veckors graviditet ökades dosen till 500/125 mg (två 200/50 mg-tabletter plus en 100/25 mg-tablett) två gånger dagligen fram till 2 veckor postpartum. Plasmakoncentrationerna för lopinavir mättes över fyra 12-timmarsperioder under andra trimestern (20–24 veckors graviditet), tredje trimestern innan dosen ökades (30 veckors graviditet), tredje trimestern efter att dosen ökades (32 veckors graviditet) och 8 veckor postpartum. Dosökningen resulterade inte i någon markant ökad plasmakoncentration för lopinavir.

I en annan öppen farmakokinetisk studie fick 19 HIV-infekterade gravida kvinnor 400/100 mg lopinavir/ritonavir två gånger dagligen som del i en kombinerad antiretroviral behandling innan konception och under graviditeten. Ett antal blodprov togs innan dosering och i intervall under 12 timmar i andra trimestern, tredje trimestern, vid födseln och 4–6 veckor postpartum (hos kvinnor som fortsatte behandlingen efter förlossningen) för farmakokinetisk analys av totala och obundna grader av plasmaconcentrationer av lopinavir.

Farmakokinetiska data från HIV-1-infekterade gravida kvinnor som får lopinavir/ritonavir-tabletter på 400/100 mg två gånger dagligen presenteras i tabell 6 (se avsnitt 4.2).

Tabell 6

Genomsnittliga (% CV) farmakokinetiska parametrar vid steady-state för lopinavir hos HIV-infekterade gravida kvinnor			
Farmakokinetisk parameter	2:a trimestern n = 17*	3:e trimestern n = 23	Postpartum n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predos} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 för C _{max}			
** n = 16 för C _{predos}			

Njurinsufficiens

Lopinavir/ritonavirs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens. Eftersom lopinavirs renala clearance emellertid är försumbar, förväntas inte en minskning av totala kropps clearance hos patienter med njurinsufficiens.

Leverinsufficiens

De farmakokinetiska parametrarna vid steady state av lopinavir hos HIV-infekterade patienter med lätt till måttlig leverinsufficiens jämfördes med de HIV-infekterade patienter med normal leverfunktion i en multipel-dosstudie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen. En begränsad ökning av totala lopinavir-koncentrationer på ungefär 30% har observerats men tros inte ha någon klinisk relevans (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på gnagare och hundar med upprepad dosering visade att de viktigaste målorganen är lever, njure, sköldkörtel, mjälte och cirkulerande röda blodkroppar. Leverförändringar indikerade cellulär svullnad med fokal degeneration. Emedan den exponering som framkallade dessa förändringar var jämförbar med, eller låg under, human klinisk exponering, var doseringen till djur mer än 6 gånger den rekommenderade kliniska dosen. Lindrig tubulär degeneration i njuren inskränkte sig till möss som exponerats för minst dubbla rekommenderade humana exponeringen. Njuren var opåverkad hos råttor och hundar. Reducerat serumtyroxin ledde till en ökad frisättning av TSH med follikulär cellhypertrofi i sköldkörteln hos råttor som följd. Dessa förändringarna var reversibla vid utsättning av den aktiva substansen och sågs ej hos möss och hundar. Coombs-negativ anisocytos och poikilocytos observerades hos råttor men inte hos möss eller hundar. Förstorad mjälte med histiocytos sågs hos råttor men inte i något annat djurslag. Serumkolesterol var förhöjt hos gnagare men inte hos hundar, medan triglyceriderna däremot endast var förhöjda hos möss.

I *in vitro*-studier hämmades klonade humana hjärtkaliumkanaler (HERG) med 30% vid de högsta test-koncentrationerna för lopinavir/ritonavir. Detta motsvarar en lopinavirexponering 7 gånger högre än den totala och 15 gånger högre än den fria högsta plasmakoncentrationen som nås i människor vid den högsta rekommenderade terapeutiska dosen. Däremot visade liknande koncentrationer lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsfördröjning i hjärt-Purkinjefibrer hos hund. Lägre koncentrationer lopinavir/ritonavir gav ingen signifikant kalium (HERG)-flödesblockad. Studier på vävnadsdistribution som gjorts i råttor tyder inte på signifikant retention av aktiv substans i hjärtmuskeln; AUC efter 72 timmar var ungefär 50% av uppmätt AUC i plasma. Därför är det rimligt att förvänta att nivåerna av lopinavir i hjärtmuskeln inte skulle vara signifikant högre än plasmanivåerna.

Hos hund, har prominenta U vågor i elektrokardiogrammet observerats associerade till förlängning av PR-intervall och bradykardi. Dessa effekter förmodas bero på elektrolytstörningar.

Den kliniska relevansen av dessa prekliniska data är inte känd, men en potentiell effekt på hjärtat hos människa kan inte uteslutas (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Hos råttor observerades embryo/fostertoxicitet (missfall, minskad fosterlivsduglighet, minskad kroppsvikt hos fostret, ökad förekomst av skelettvariationer) och postnatal utveckling av toxicitet (minskad överlevnad hos ungar) vid för moderdjuret toxiska doser. Den systemiska exponeringen för lopinavir/ritonavir vid doser toxiska för moderdjuret och fosterutvecklingen, var lägre än den avsedda terapeutiska exponeringen till människa.

Långtidscarcinogenicitetsstudier med lopinavir/ritonavir hos möss visade på en icke genotoxisk, mitogen induktion av lever tumörer, generellt ansett att ha liten relevans för risken hos människa. Carcinogenicitets studier hos råttor visade inte på några tumörframkallande observationer.

Lopinavir/ritonavir har inte funnits vara mutagen eller klastogen i ett batteri av *in vitro* och *in vivo* assays inklusive Ames bakteriella revers mutationsassay, mus lymfomassay, mus mikronukleustest och kromosom aberrationsassay hos humana lymfocyter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettinnehåll

Sorbitanlaurat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Kopovidon
Natriumstearylfumarat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Hydroxipropylcellulosa
Talk
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

HDPE-burk: Använd inom 120 dagar från öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter

OPA-/Al-/PVC-aluminiumblistertförpackning. Tillgängliga förpackningsstorlekar:

- 60 (2 kartonger med 30 eller 2 kartonger eller 30x1 enhetsdos) filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med vitt ogenomskinligt skruvlock av polypropylen med induktionsförslutning av aluminium, samt vadd och torkmedel. Tillgängliga förpackningsstorlekar:

- 1 burk med 60 filmdragerade tabletter.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter

OPA-/Al-/PVC-aluminiumblistertförpackning. Tillgängliga förpackningsstorlekar:

- 120 (4 kartonger med 30 eller 4 kartonger med 30x1 enhetsdos) eller 360 (12 kartonger med 30) filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med vitt ogenomskinligt skruvlock av polypropylen med induktionsförslutning av aluminium, samt vadd och torkmedel. Tillgängliga förpackningsstorlekar:

- 1 burk med 120 filmdragerade tabletter.
- Flerpack med 360 (3 burkar med 120) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 januari 2016
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten
Nederländerna

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta satsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel med begränsningar (se Bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- Periodiska säkerhetsuppdateringsrapporter

Kraven för inlämning av periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och efterföljande uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

Dessutom ska en uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

ANNEX III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

120 (4 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter
120x1 (4 förpackningar med 30x1) filmdragerade tabletter
360 (12 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan SAS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (BURK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Svälj inte torkmedlet.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 120 dagar från öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR FLERPACK AV BURKAR (MED BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

Flerpack: 360 (3 burkar med 120) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.
Svälj inte torkmedel.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 120 dagar från öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR FLERPACK AV BURKAR (UTAN BLÅ BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

120 filmdragerade tabletter

Del av flerpack, får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Svälj inte torkmedlet.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 120 dagar från öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK (ETIKETT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg lopinavir med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

120 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 120 dagar från öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lopinavir med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

60 (2 förpackningar med 30) filmdragerade tabletter
60x1 (2 förpackningar med 30x1) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17 UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lopinavir med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

30 filmdragerade tabletter
30x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/001 – 60 filmdragerade tabletter
EU/1/15/1067/002 – 60x1 filmdragerade tabletter

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan SAS

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (BURK)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lopinavir med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

Svälj inte torkmedlet.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 120 dagar från öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURK (ETIKETT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter
lopinavir/ritonavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg lopinavir med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk förstärkare.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

60 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Använd inom 120 dagar från öppnandet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1067/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter lopinavir/ritonavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lopinavir/Ritonavir Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Hur du tar Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lopinavir/Ritonavir Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lopinavir/Ritonavir Mylan är och vad det används för

- Din läkare har förskrivit lopinavir/ritonavir för att bidra till att hålla din humana immunbristvirus (HIV) infektion under kontroll. Lopinavir/ritonavir gör det genom att bromsa spridningen av infektionen i din kropp.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan botar inte en HIV-infektion eller AIDS.
- Lopinavir/ritonavir används av barn från 2 år och uppåt, ungdomar och vuxna infekterade med HIV, det virus som orsakar AIDS.
- Lopinavir/ritonavir innehåller de aktiva substanserna lopinavir och ritonavir. Lopinavir/ritonavir är ett antiretroviralt läkemedel. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas proteashämmare.
- Lopinavir/ritonavir ordinerar för användning i kombination med andra virushämmande läkemedel. Din läkare kommer att diskutera med dig och bestämma vilka läkemedel som är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan om:

- du är allergisk mot lopinavir, ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- du har allvarliga leverproblem.

Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med något av följande läkemedel:

- astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom – detta läkemedel kan vara receptfritt);
- midazolam som tas via munnen, triazolam (används för att lindra ångest och/eller sömnproblem);
- pimozid (används för att behandla schizofreni);
- quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression);
- lurasidon (används för att behandla depression);
- ranolazin (används för att behandla kronisk bröstsmärta [angina]);

- cisaprid (används för att lindra vissa magproblem);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk);
- amiodaron, dronedaron (används för att behandla onormala hjärtslag);
- lovastatin, simvastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- lomitapid (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- alfuzosin (används hos män för att behandla symtom på prostataförstoring (benign prostatahyperplasi (BPH)));
- fusidinsyra (används för att behandla hudinfektioner orsakade av *Staphylococcus*-bakterier som impetigo och infekterad dermatit. Fusidinsyra som används för att behandla långvariga infektioner i benvävnad och leder kan tas under övervakning av läkare (se avsnittet **Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolkicin (används för att behandla gikt) om du har njur- och/eller leverproblem (se avsnittet **Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (används för att behandla hepatit C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir (används för att behandla hepatit C-virus [HCV]);
- neratinib (används för att behandla bröstcancer);
- avanafil och vardenafil (används för att behandla nedsatt förmåga att få erektion);
- sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (høgt blodtryck i lungartären). För behandling av nedsatt förmåga att få erektion kan sildenafil tas i samråd med läkare (se avsnittet **Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Läs listan med läkemedel nedan under ‘Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan’ för information om andra läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet.

Om du för närvarande tar något av dessa läkemedel, fråga din läkare om att göra nödvändiga förändringar antingen i behandlingen för dina andra besvär eller i din antiretrovirala behandling.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Viktig information

- Personer som tar lopinavir/ritonavir kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som har ett samband med HIV-sjukdom eller AIDS. Det är därför viktigt att du fortsätter att stå under din läkares överinseende medan du tar lopinavir/ritonavir.
- **Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel**, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Berätta för din läkare ifall du eller ditt barn har/har haft

- **Hemofili** typ A eller B eftersom lopinavir/ritonavir kan öka risken för blödning.
- **Diabetes** eftersom förhöjt blodsocker har rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir.
- Tidigare **leverproblem** då patienter med tidigare leversjukdomar, inklusive kronisk hepatit B eller C har en ökad risk för svåra och potentiellt livshotande leverbiverkningar.

Berätta för din läkare om du eller ditt barn upplever

- Illamående, kräkning, buksmärta, andningsproblem och uttalad svaghet i musklerna i ben och armar då dessa symtom kan tyda på förhöjda mjölksyrenivåer.
- Törst, täta urinrängningar, suddig syn eller viktnedgång då detta kan indikera förhöjt blodsockervärde.

- Illamående, kräkning, buksmärta eftersom kraftig ökning av triglycerider (fetter i blodet) har bedömts vara en riskfaktor för pankreatit (inflammation av bukspottkörteln) och dessa symtom kan tyda på detta tillstånd.
- Hos vissa patienter med utvecklad HIV-infektion och en bakgrund av opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom från tidigare infektioner uppstå snart efter en behandling mot HIV är påbörjad. Det antas att dessa symtom beror på en förbättring i kroppens immunsvär, som gör att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan märkbara symtom. Förutom de opportunistiska infektionerna, så kan även autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som inträffar när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) inträffa efter att du har börjat ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan inträffa flera månader efter att behandling har påbörjats. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som börjar i händer och fötter och går uppåt i kroppen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- **Stelhet i lederna, värk och smärta** (speciellt höft, knä och skuldra) och svårighet att röra sig då vissa av de patienter som tar dessa läkemedel kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Den antiretrovirala kombinationsbehandlingens längd, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret (minskning av immunsystemets aktivitet), högre kroppsmasseindex, bland andra, kan vara några av många riskfaktorer för att utveckla denna sjukdom.
- **Muskelsmärta**, ömhet eller svaghet, speciellt i kombination med dessa läkemedel. Vid sällsynta tillfällen har dessa muskelproblem varit allvarliga.
- Symtom på yrsel, svimning eller känsla av onormala hjärtslag. Lopinavir/ritonavir kan orsaka förändringar i din hjärtrytm och den elektriska aktiviteten i ditt hjärta. Dessa förändringar kan ses på EKG (elektrokardiogram).

Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- antibiotika (t ex rifabutin, rifampicin, klaritromycin);
- cancerläkemedel (t ex abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, de flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, även vinkristin och vinblastin);
- antikoagulantia (t ex warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressiva (t ex trazodon, bupropion);
- epilepsiläkemedel (t ex karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin och valproat);
- svampläkemedel (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- läkemedel mot gikt (som kolkicin) Du får inte ta Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med kolkicin om du har njur- och/eller leverproblem (se även **Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan** ovan);
- läkemedel mot tuberkulos (bedakilin, delamanid);
- antivirala läkemedel som används för att behandla kronisk hepatit C virus (HCV)-infektion hos vuxna (t ex glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- läkemedel mot nedsatt förmåga att få erektion (t ex sildenafil och tadalafil);
- fusidinsyra som används för behandling av långvariga infektioner i benvävnad och leder (t ex osteomyelit);
- hjärtmediciner inklusive:
 - digoxin;
 - kalciumkanalantagonister (t ex felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - läkemedel som används för att korrigera hjärtrytmen (t ex bepridil, systemisk lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonister (t ex maravirok);
- HIV-1 integrashämmare (t ex raltegravir);
- levotyroxin (används för att behandla sköldkörtelproblem);

- läkemedel som används för att sänka blodkolesterol (t ex atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);
- läkemedel som används för behandling av astma och andra lungbesvär som kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) (t ex salmeterol);
- läkemedel som används för behandling av högt blodtryck i lungartären (pulmonell arteriell hypertoni) (t ex bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- läkemedel som påverkar immunsystemet (t ex cyklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus);
- läkemedel för rökavvänjning (t ex bupropion);
- smärtstillande läkemedel (t ex fentanyl);
- morfinliknande läkemedel (t ex metadon);
- icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTIs) (t ex efavirenz, nevirapin);
- orala preventivmedel eller användandet av preventivmedelsplåster för att förebygga graviditet (se avsnitt nedan benämnt **Preventivmedel**);
- proteashämmare (t ex fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- lugnande medel (t ex midazolam som ges via injektion);
- steroidpreparat (t ex budesonid, dexametason, flutikasonpropionat, etinylöstradiol, triamcinolon).

Läs listan av läkemedel ovan under ‘Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan med något av följande läkemedel’ för information om läkemedel som du inte får ta tillsammans med lopinavir/ritonavir .

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Läkemedel mot nedsatt förmåga att få erektion (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ta inte lopinavir/ritonavir** om du tar avanafil eller vardenafil.
- Du får inte använda lopinavir/ritonavir tillsammans med sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (högt blodtryck i lungartären) (se också avsnitt **Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan** ovan).
- Om du tar sildenafil eller tadalafil tillsammans med lopinavir/ritonavir, kan du riskera biverkningar såsom lågt blodtryck, svimning, synförändringar och peniserektion som varar längre än 4 timmar. Om en erektion varar längre än 4 timmar, bör du **omedelbart** söka medicinsk hjälp för att undvika en bestående skada på din penis. Din läkare kan förklara de här symtomen för dig.

Preventivmedel

- Om du för närvarande använder p-piller eller ett preventivmedelsplåster för att förhindra att du blir gravid, bör du använda ytterligare ett preventivmedel eller en annan typ av preventivmedel (t ex kondom) eftersom lopinavir/ritonavir kan minska effekten av p-piller och preventivmedelsplåster.
- Lopinavir/ritonavir minskar inte risken för att överföra HIV till andra. Vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (t ex genom att använda kondom) för att förebygga så att inte sjukdomen överförs genom sexuell kontakt.

Graviditet och amning

- Berätta **genast** för din läkare om du planerar att skaffa barn, du är eller tror att du är gravid eller om du ammar.
- Ammande mödrar ska inte ta lopinavir/ritonavir utan särskild ordination av läkare.
- Det rekommenderas att kvinnor med HIV-infektion inte ammar sina barn för det finns en risk att barnet kan infekteras av HIV via din bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Lopinavir/ritonavir har inte undersökts speciellt i avseende på dess eventuella effekt på förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Kör inte bil och använd inte maskiner om du upplever några biverkningar (t ex illamående) som påverkar din förmåga att göra detta säkert. Kontakta istället din läkare.

Lopinavir/Ritonavir Mylan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natrium-fritt".

3. Hur du tar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Hur ska Lopinavir/ritonavir tas?

Det är viktigt att Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter sväljs hela och inte tuggas, delas eller krossas. Patienter som har svårt att svälja tablettorna bör kontrollera tillgängligheten av mer lämpliga formuleringar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Lopinavir/Ritonavir Mylan skall tas och när?

Användning för vuxna

- Den vanliga dosen för vuxna är 400 mg/100 mg två gånger dagligen det vill säga var 12:e timme, i kombination med andra HIV läkemedel. Vuxna patienter som inte tidigare har tagit antiretrovirala läkemedel kan också ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen som en 800 mg/200 mg dos. Din läkare bestämmer hur många tabletter du ska ta. Vuxna patienter som tidigare har använt antivirala läkemedel kan ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen som 800 mg/200 mg dos om deras läkare anser det vara lämpligt.
- Lopinavir/ritonavir får inte tas en gång dagligen tillsammans med , efavirenz, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir kan tas med eller utan mat.

Användning för barn

- För barn bestämmer din läkare rätt dos (antal tabletter) baserad på barnets längd och vikt.
- Lopinavir/ritonavir kan tas med eller utan mat.

Lopinavir/ritonavir finns även som 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter. Lopinavir/ritonavir oral lösning finns tillgänglig för patienter som inte kan ta tabletter.

Om du eller ditt barn har tagit för stor mängd av Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Om du upptäcker att du har tagit mer lopinavir/ritonavir än du borde, kontakta genast din läkare.
- Om du inte kan kontakta din läkare, åk till sjukhuset.

Om du eller ditt barn har glömt att ta Lopinavir/Ritonavir Mylan

Om du tar lopinavir/ritonavir två gånger dagligen

- Om du märker att du har glömt en dos inom 6 timmar efter din normala doseringstid, ta din glömda dos så fort som möjligt och fortsätt sedan med din normala dos enligt läkares ordination.
- Om du märker att du har glömt en dos mer än 6 timmar efter din normala doseringstid, ta inte den glömda dosen. Ta din nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du tar lopinavir/ritonavir en gång dagligen

- Om du märker att du har glömt en dos inom 12 timmar efter din normala doseringstid, ta din glömda dos så fort som möjligt och fortsätt sedan med din normala dos enligt läkares ordination.
- Om du märker att du har glömt en dos mer än 12 timmar efter din normala doseringstid, ta inte den glömda dosen. Ta din nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du eller ditt barn slutar att ta Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Sluta inte eller ändra inte den dagliga dosen av lopinavir/ritonavir utan att först rådfråga din läkare.
- Lopinavir/ritonavir skall alltid tas varje dag för att bidra till att kontrollera din HIV, oavsett hur mycket bättre du mår.
- Genom att ta lopinavir/ritonavir som ordinerat ska detta ge dig den bästa möjligheten att försena utvecklingen av resistens mot produkten.
- Om en biverkan hindrar dig från att ta lopinavir/ritonavir som föreskrivet, skall du genast tala om det för din läkare.
- Ha alltid tillräckligt med lopinavir/ritonavir till hands så att det inte tar slut. Om du reser eller behöver läggas in på sjukhus, ska du se till att du har tillräckligt med lopinavir/ritonavir så att det räcker tills du kan få mer.
- Fortsätt ta det här läkemedlet tills din läkare säger något annat.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Det kan vara svårt att skilja på de biverkningar som orsakas av lopinavir/ritonavir och de som kan bero på andra läkemedel som du tar samtidigt eller på grund av komplikationer av HIV-infektionen.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Följande biverkningar har rapporterats av patienter som tagit detta läkemedel. Du skall omgående berätta för din läkare om dessa eller andra symtom. Om tillståndet kvarstår eller förvärras, uppsök läkarvård.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- diarré;
- illamående;
- övre luftvägsinfektion.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- inflammation i bukspottkörteln;
- kräkningar, förstorad buk, smärta i nedre och övre magområdet, gaser, matsmältningsproblem, minskad aptit, uppstötningar från mage till matstrupe som kan orsaka smärta;
- **Berätta för din läkare** om du upplever illamående, kräkningar eller buksmärter då detta kan tyda på pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).
- svullnad eller inflammation av mage, tunntarm och tjocktarm;

- förhöjt kolesterol i blodet, förhöjda triglycerider (en sorts fett) i blodet, högt blodtryck;
- minskad förmåga för kroppen att hantera socker inklusive diabetes mellitus och viktnedgång;
- lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar som vanligtvis behövs för att bekämpa infektion;
- utslag, eksem, ansamling av avflagnad fet hud;
- yrsel, oro, sömnproblem;
- trötthet, brist på kraft och energi, huvudvärk inklusive migrän;
- hemorrojder;
- inflammation i levern inklusive förhöjda leverenzymmer;
- allergiska reaktioner inklusive nässelfeber och inflammation i munnen;
- nedre luftvägsinfektion (infektion i luftrörsförgreningar och lungvävnad);
- förstörade lymfkörtlar;
- impotens, onormalt kraftig eller förlängd mensblödning eller avsaknad av menstruation;
- muskelstörningar såsom svaghet och kramper, smärta i leder, muskler och rygg;
- skador på de perifera nerverna (nervtrådar utanför hjärna och ryggmärg);
- nattliga svettningar, klåda, utslag inklusive förhöjda knölar på huden, infektion i huden, inflammation i huden eller hårporerna, vätskeansamling i celler eller vävnad.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- onormala drömmar;
- förlust av eller förändrad smakkänsla;
- håravfall;
- förändringar i ditt elektrokardiogram (EKG) kallat atrioventrikulärt block (AV-block);
- bildande av plack i dina artärer vilket kan leda till hjärtattack och stroke;
- inflammation i blodkärl och kapillär;
- inflammation i gallgångarna;
- ofrivilliga kroppsrorelser;
- förstoppning;
- djup veninflammation till följd av en blodpropp;
- torr mun;
- oförmåga att kontrollera din tarmfunktion;
- inflammation i den första delen av tunntarmen direkt efter magen, skada eller sår i matsmältningskanalen, blödning från tarmkanalen eller ändtarmen;
- röda blodkroppar i urinen;
- gul hud eller ögonvitor (gulsot);
- fettinlagringar i levern, förstörad lever;
- funktionsstörning av testiklarna;
- uppblossande symtom relaterade till en inaktiv infektion i din kropp (immunrekonstitution);
- ökad aptit;
- onormalt höga nivåer av bilirubin (ett pigment som produceras vid nedbrytning av röda blodkroppar) i blodet;
- minskad sexlust;
- inflammation i njuren;
- benvävnadsdöd orsakad av dålig blodtillförsel till området;
- munsår eller ulceration (sår), inflammation av mage och tarmar;
- njursvikt;
- nedbrytning av muskelfibrer som leder till frisättning av muskelfiberinnehåll (myoglobin) i blodet;
- ett ljud i ena eller båda öronen, såsom susning, ringande eller tjutande;
- tremor (skakningar);
- onormal stängning av en av klaffarna (trikuspidalklaffen i ditt hjärta);
- vertigo (svindelkänsla);
- synstörningar, ögonproblem;
- viktuppgång.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- allvarliga eller livshotande hudutslag och blåsor (Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme).

Om några biverkningar blir värre, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lopinavir/Ritonavir Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd innehållet i plastförpackningar inom 120 dagar från öppnandet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Lopinavir/Ritonavir Mylans innehåll

- De aktiva substanserna är lopinavir och ritonavir.
- Övriga innehållsämnen är sorbitanlaurat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kopovidon, natriumstearylfumarat, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, hydroxipropylcellulosa, talk och polysorbat 80.

Lopinavir/Ritonavir Mylans utseende och förpackningsstorlekar

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg filmdragerade tabletter är vita, filmdragerade, ovalformiga, bikonvexa tabletter med fasad kant, märkta med ”MLR3” på ena sidan och släta på den andra.

De finns i flerpack av blister på 120, 120x1 (4 kartonger med 30 eller 30x1) eller 360 (12 kartonger med 30) filmdragerade tabletter, samt i plastburkar (innehåller torkmedel som **inte** får ätas) med 120 filmdragerade tabletter och ett flerpack med 360 (3 burkar med 120) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till användaren

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter lopinavir/ritonavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig eller ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Lopinavir/Ritonavir Mylan är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Lopinavir/Ritonavir Mylan
3. Hur du tar Lopinavir/Ritonavir Mylan
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lopinavir/Ritonavir Mylan ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Lopinavir/Ritonavir Mylan är och vad det används för

- Din läkare har förskrivit lopinavir/ritonavir för att bidra till att hålla din humana immunbristvirus (HIV) infektion under kontroll. Lopinavir/ritonavir gör det genom att bromsa spridningen av infektionen i din kropp.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan botar inte en HIV-infektion eller AIDS.
- Lopinavir/ritonavir används av barn från 2 år och uppåt, ungdomar och vuxna infekterade med HIV, det virus som orsakar AIDS.
- Lopinavir/ritonavir innehåller de aktiva substanserna lopinavir och ritonavir. Lopinavir/ritonavir är ett antiretroviralt läkemedel. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas proteashämmare.
- Lopinavir/ritonavir ordinerar för användning i kombination med andra virushämmande läkemedel. Din läkare kommer att diskutera med dig och bestämma vilka läkemedel som är bäst för dig.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn tar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan om:

- du är allergisk mot lopinavir, ritonavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- du har allvarliga leverproblem.

Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med något av följande läkemedel:

- astemizol eller terfenadin (används ofta för att behandla allergiska symtom – detta läkemedel kan vara receptfritt);
- midazolam som tas via munnen, triazolam (används för att lindra ångest och/eller sömnproblem);
- pimozid (används för att behandla schizofreni);
- quetiapin (används för att behandla schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression);
- lurasidon (används för att behandla depression);
- ranolizin (används för att behandla kronisk bröstsmärta [angina]);
- cisaprid (används för att lindra vissa magproblem);

- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (används för att behandla huvudvärk);
- amiodaron, dronedaron (används för att behandla onormala hjärtslag);
- lovastatin, simvastatin (används för att sänka kolestrolhalten i blodet);
- lomitapid (används för att sänka kolesterolhalten i blodet);
- alfuzosin (används hos män för att behandla symtom på prostataförstoring (benign prostatahyperplasi (BPH)));
- fusidinsyra (används för att behandla hudinfektioner orsakade av *Staphylococcus*-bakterier som impetigo och infekterad dermatit. Fusidinsyra som används för att behandla långvariga infektioner i benvävnad och leder kan tas under övervakning av läkare (se avsnittet **Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- kolkicin (används för att behandla gikt) om du har njur- och/eller leverproblem (se avsnittet **Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (används för att behandla hepatit C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller utan dasabuvir (används för att behandla hepatit C-virus [HCV]);
- neratinib (används för att behandla bröstcancer);
- avanafil och vardenafil (används för att behandla nedsatt förmåga att få erektion);
- sildenafil används för att behandla pulmonell arteriell hypertoni (høgt blodtryck i lungartären). För behandling av nedsatt förmåga att få erektion kan sildenafil tas i samråd med läkare (se avsnitt **Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan**).
- produkter som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*).

Läs listan med läkemedel nedan under ‘Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan’ för information om andra läkemedel som kräver särskild uppmärksamhet.

Om du för närvarande tar något av dessa läkemedel, fråga din läkare om att göra nödvändiga förändringar antingen i behandlingen för dina andra besvär eller i din antiretrovirala behandling.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Viktig information

- Personer som tar lopinavir/ritonavir kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som har ett samband med HIV-sjukdom eller AIDS. Det är därför viktigt att du fortsätter att stå under din läkares överinseende medan du tar lopinavir/ritonavir.
- **Du kan fortfarande överföra HIV-smitta då du tar detta läkemedel**, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Berätta för din läkare ifall du eller ditt barn har/har haft

- **Hemofili** typ A eller B eftersom lopinavir/ritonavir kan öka risken för blödning.
- **Diabetes** eftersom förhöjt blodsocker har rapporterats hos patienter som får lopinavir/ritonavir.
- Tidigare **leverproblem** då patienter med tidigare leversjukdomar, inklusive kronisk hepatit B eller C har en ökad risk för svåra och potentiellt livshotande leverbiverkningar.

Berätta för din läkare om du eller ditt barn upplever

- Illamående, kräkning, buksmärta, andningsproblem och uttalad svaghet i musklerna i ben och armar då dessa symtom kan tyda på förhöjda mjölksyrenivåer.
- Törst, täta urinträngningar, suddig syn eller viktnedgång då detta kan indikera förhöjt blodsockervärde.
- Illamående, kräkning, buksmärta eftersom kraftig ökning av triglycerider (fetter i blodet) har bedömts vara en riskfaktor för pankreatit (inflammation av bukspottkörteln) och dessa symtom kan tyda på detta tillstånd.

- Hos vissa patienter med utvecklad HIV-infektion och en bakgrund av opportunistiska infektioner, kan tecken och symtom från tidigare infektioner uppstå snart efter en behandling mot HIV är påbörjad. Det antas att dessa symtom beror på en förbättring i kroppens immunsvär, som gör att kroppen kan bekämpa infektioner som kan ha funnits utan märkbara symtom. Förutom de opportunistiska infektionerna, så kan även autoimmuna sjukdomar (ett tillstånd som inträffar när immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) inträffa efter att du har börjat ta läkemedel för att behandla din HIV-infektion. Autoimmuna sjukdomar kan inträffa flera månader efter att behandling har påbörjats. Om du märker några symtom på infektion eller andra symtom såsom muskelsvaghet, svaghet som börjar i händer och fötter och går uppåt i kroppen, hjärtklappning, skakningar eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.
- **Stelhet i lederna, värk och smärta** (speciellt höft, knä och skuldra) och svårighet att röra sig då vissa av de patienter som tar dessa läkemedel kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Den antiretrovirala kombinationsbehandlingens längd, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret (minskning av immunsystemets aktivitet), högre kroppsmasseindex, bland andra, kan vara några av många riskfaktorer för att utveckla denna sjukdom.
- **Muskelsmärta**, ömhet eller svaghet, speciellt i kombination med dessa läkemedel. Vid sällsynta tillfällen har dessa muskelproblem varit allvarliga.
- Symtom på yrsel, svimning eller känsla av onormala hjärtslag. Lopinavir/ritonavir kan orsaka förändringar i din hjärtrytm och den elektriska aktiviteten i ditt hjärta. Dessa förändringar kan ses på EKG (elektrokardiogram).

Andra läkemedel och Lopinavir/Ritonavir Mylan

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- antibiotika (t ex rifabutin, rifampicin, klaritromycin);
- cancerläkemedel (t ex abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklax, de flesta tyrosinkinashämmare såsom dasatinib och nilotinib, även vinkristin och vinblastin);
- antikoagulantia (t ex warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressiva (t ex trazodon, bupropion);
- epilepsiläkemedel (t ex karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin och valproat);
- svampläkemedel (t ex ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- läkemedel mot gikt (som kolkicin) Du får inte ta Lopinavir/Ritonavir Mylan tillsammans med kolkicin om du har njur- och/eller leverproblem (se även **Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan** ovan);
- läkemedel mot tuberkulos (bedakilin, delamanid);
- antivirala läkemedel som används för att behandla kronisk hepatit C virus (HCV)-infektion hos vuxna (t ex glekaprevir/pibrentasvir och sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- läkemedel mot nedsatt förmåga att få erektion (t ex sildenafil och tadalafil);
- fusidinsyra som används för behandling av långvariga infektioner i benvävnad och leder (t ex osteomyelit);
- hjärtmediciner inklusive:
 - digoxin;
 - kalciumkanalantagonister (t ex felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - läkemedel som används för att korrigera hjärtrytmen (t ex bepridil, systemisk lidokain, kinidin);
- HIV CCR5-antagonister (t ex maravirok);
- HIV-1 integrashämmare (t ex raltegravir);
- levotyroxin (används för att behandla sköldkörtelproblem);
- läkemedel som används för att sänka blodkolesterolet (t ex atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);

- läkemedel som används för behandling av astma och andra lungbesvär som kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) (t ex salmeterol);
- läkemedel som används för behandling av högt blodtryck i lungartären (pulmonell arteriell hypertoni) (t ex bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- läkemedel som påverkar immunsystemet (t ex cyklosporin, sirolimus (rapamycin), takrolimus);
- läkemedel för rökavvänjning (t ex bupropion);
- smärtstillande läkemedel (t ex fentanyl);
- morfinliknande läkemedel (t ex metadon);
- icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare (NNRTIs) (t ex efavirenz, nevirapin);
- orala preventivmedel eller användandet av preventivmedelsplåster för att förebygga graviditet (se avsnitt nedan benämnt **Preventivmedel**);
- proteashämmare (t ex fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- lugnande medel (t ex midazolam som ges via injektion);
- steroidpreparat (t ex budesonid, dexametason, flutikasonpropionat, etinylöstradiol, triamcinolon).

Läs listan av läkemedel ovan under ‘Ta inte Lopinavir/ritonavir Mylan med något av följande läkemedel’ för information om läkemedel som du inte får ta tillsammans med lopinavir/ritonavir.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Läkemedel mot nedsatt förmåga att få erektion (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ta inte lopinavir/ritonavir** om du tar avanafil eller vardenafil.
- Du får inte använda lopinavir/ritonavir tillsammans med sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni (högt blodtryck i lungartären) (se också avsnittet **Ta inte Lopinavir/Ritonavir Mylan** ovan).
- Om du tar sildenafil eller tadalafil tillsammans med lopinavir/ritonavir, kan du riskera biverkningar såsom lågt blodtryck, svimning, synförändringar och peniserektion som varar längre än 4 timmar. Om en erektion varar längre än 4 timmar, bör du **omedelbart** söka medicinsk hjälp för att undvika en bestående skada på din penis. Din läkare kan förklara de här symtomen för dig.

Preventivmedel

- Om du för närvarande använder p-piller eller ett preventivmedelsplåster för att förhindra att du blir gravid, bör du använda ytterligare ett preventivmedel eller en annan typ av preventivmedel (t ex kondom) eftersom lopinavir/ritonavir kan minska effekten av p-piller och preventivmedelsplåster.
- Lopinavir/ritonavir minskar inte risken för att överföra HIV till andra. Vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (t ex genom att använda kondom) för att förebygga så att inte sjukdomen överförs genom sexuell kontakt.

Graviditet och amning

- Berätta **genast** för din läkare om du planerar att skaffa barn, du är eller tror att du är gravid eller om du ammar.
- Ammande mödrar ska inte ta lopinavir/ritonavir utan särskild ordination av läkare.
- Det rekommenderas att kvinnor med HIV-infektion inte ammar sina barn för det finns en risk att barnet kan infekteras av HIV via din bröstmjölk.

Körförmåga och användning av maskiner

Lopinavir/ritonavir har inte undersökts speciellt i avseende på dess eventuella effekt på förmågan att köra bil eller sköta maskiner. Kör inte bil eller använd maskiner om du upplever några biverkningar (t ex illamående) som påverkar din förmåga att göra detta säkert. Kontakta istället din läkare.

Lopinavir/Ritonavir Mylan innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natrium-fritt".

3. Hur du tar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Hur ska Lopinavir/ritonavir tas?

Det är viktigt att Lopinavir/Ritonavir Mylan-tabletter sväljs hela och inte tuggas, delas eller krossas. Patienter som har svårt att svälja tablettorna bör kontrollera tillgängligheten av mer lämpliga formuleringar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Lopinavir/Ritonavir Mylan skall tas och när?

Användning för vuxna

- Den vanliga dosen för vuxna är 400 mg/100 mg två gånger dagligen det vill säga var 12:e timme, i kombination med andra HIV läkemedel. Vuxna patienter som inte tidigare har tagit antiretrovirala läkemedel kan också ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen som en 800 mg/200 mg dos. Din läkare bestämmer hur många tabletter du ska ta. Vuxna patienter som tidigare har använt antivirala läkemedel kan ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gång dagligen som en 800 mg/200 mg dos om deras läkare anser det vara lämpligt.
- Lopinavir/ritonavir får inte tas en gång dagligen tillsammans med efavirenz, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tas med eller utan mat.

Användning för barn 2 år och äldre

- För barn bestämmer din läkare rätt dos (antal tabletter) baserad på barnets längd och vikt.
- Lopinavir/ritonavir tabletter kan tas med eller utan mat.

Lopinavir/ritonavir finns även som filmdragerade tabletter på 200 mg/50 mg. Andra utformningar av detta läkemedel kan passa bättre för barn. Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

Om du eller ditt barn har tagit för stor mängd av Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Om du upptäcker att du har tagit mer lopinavir/ritonavir än du borde, kontakta genast din läkare.
- Om du inte kan kontakta din läkare, åk till sjukhuset.

Om du eller ditt barn har glömt att ta Lopinavir/Ritonavir Mylan

Om du tar lopinavir/ritonavir två gånger dagligen

- Om du märker att du har glömt en dos inom 6 timmar efter din normala doseringstid, ta din glömda dos så fort som möjligt och fortsätt sedan med din normala dos enligt läkares ordination.
- Om du märker att du har glömt en dos mer än 6 timmar efter din normala doseringstid, ta inte den glömda dosen. Ta din nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du tar lopinavir/ritonavir en gång dagligen

- Om du märker att du har glömt en dos inom 12 timmar efter din normala doseringstid, ta din glömda dos så fort som möjligt och fortsätt sedan med din normala dos enligt läkares ordination.
- Om du märker att du har glömt en dos mer än 12 timmar efter din normala doseringstid, ta inte den glömda dosen. Ta din nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du eller ditt barn slutar att ta Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Sluta inte eller ändra inte den dagliga dosen av lopinavir/ritonavir utan att först rådfråga din läkare.
- Lopinavir/ritonavir skall alltid tas varje dag för att bidra till att kontrollera din HIV, oavsett hur mycket bättre du mår.
- Genom att ta Lopinavir/ritonavir som ordinerat ska detta ge dig den bästa möjligheten att försena utvecklingen av resistens mot produkten.
- Om en biverkan hindrar dig från att ta lopinavir/ritonavir som föreskrivet, skall du genast tala om det för din läkare.
- Ha alltid tillräckligt med lopinavir/ritonavir till hands så att det inte tar slut. Om du reser eller behöver läggas in på sjukhus, ska du se till att du har tillräckligt med lopinavir/ritonavir så att det räcker tills du kan få mer.
- Fortsätt ta det här läkemedlet tills din läkare säger något annat.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Det kan vara svårt att skilja på de biverkningar som orsakas av lopinavir/ritonavir och de som kan bero på andra läkemedel som du tar samtidigt eller på grund av komplikationer av HIV-infektionen.

Under HIV-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med HIV-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Följande biverkningar har rapporterats av patienter som tagit detta läkemedel. Du skall omgående berätta för din läkare om dessa eller andra symtom. Om tillståndet kvarstår eller förvärras, uppsök läkarvård.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- diarré;
- illamående;
- övre luftvägsinfektion.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- inflammation i bukspottkörteln;
- kräkningar, förstorad buk, smärta i nedre och övre magområdet, gaser, matsmältningsproblem, minskad aptit, uppstötningar från mage till matstrupe som kan orsaka smärta;
 - Berätta för din läkare om du upplever illamående, kräkningar eller buksmärta då dessa kan tyda på pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).
- svullnad eller inflammation av mage, tunntarm och tjocktarm;
- förhöjt kolesterol i blodet, förhöjda triglycerider (en sorts fett) i blodet, högt blodtryck;

- minskad förmåga för kroppen att hantera socker inklusive diabetes mellitus och viktnedgång;
- lågt antal röda blodkroppar, lågt antal vita blodkroppar som vanligtvis behövs för att bekämpa infektion;
- utslag, eksem, ansamling av avflagnad fet hud;
- yrsel, oro, sömnproblem;
- trötthet, brist på kraft och energi, huvudvärk inklusive migrän;
- hemorrojder;
- inflammation i levern inklusive förhöjda leverenzymmer;
- allergiska reaktioner inklusive nässelfeber och inflammation i munnen;
- nedre luftvägsinfektion (infektion i luftrörsförgreningar och lungvävnad);
- förstörade lymfkörtlar;
- impotens, onormalt kraftig eller förlängd mensblödning eller avsaknad av menstruation;
- muskelstörningar såsom svaghet och kramper, smärta i leder, muskler och rygg;
- skador på de perifera nerverna (nervtrådar utanför hjärna och ryggmärg);
- nattliga svettningar, klåda, utslag inklusive förhöjda knölar på huden, infektion i huden, inflammation i huden eller hårporerna, vätskeansamling i celler eller vävnad.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- onormala drömmar;
- förlust av eller förändrad smakkänsla;
- håravfall;
- förändringar i ditt elektrokardiogram (EKG) kallat atrioventrikulärt block (AV-block);
- bildande av plack i dina artärer vilket kan leda till hjärtattack och stroke;
- inflammation i blodkärl och kapillär;
- inflammation i gallgångarna;
- ofrivilliga kroppsrorelser;
- förstoppning;
- djup veninflammation till följd av en blodpropp;
- torr mun;
- oförmåga att kontrollera din tarmfunktion;
- inflammation i den första delen av tunntarmen direkt efter magen, skada eller sår i matsmältningskanalen, blödning från tarmkanalen eller ändtarmen;
- röda blodkroppar i urinen;
- gul hud eller ögonvitor (gulsot);
- fettinlagringar i levern, förstörad lever;
- funktionsstörning av testiklarna;
- uppblossande symtom relaterade till en inaktiv infektion i din kropp (immunrekonstitution);
- ökad aptit;
- onormalt höga nivåer av bilirubin (ett pigment som produceras vid nedbrytning av röda blodkroppar) i blodet;
- minskad sexlust;
- inflammation i njuren;
- benvävnadsdöd orsakad av dålig blodtillförsel till området;
- munsår eller ulceration (sår), inflammation i mage och tarmar;
- njursvikt;
- nedbrytning av muskelfibrer som leder till frisättning av muskelfiberinnehåll (myoglobin) i blodet;
- ett ljud i ena eller båda öronen, såsom susning, ringande eller tjutande;
- tremor (skakningar);
- onormal stängning av en av klaffarna (trikuspidalklaffen i ditt hjärta);
- vertigo (svindelkänsla);
- synstörningar, ögonproblem;
- viktuppgång.

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- allvarliga eller livshotande hudutslag och blåsor (Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme).

Om några biverkningar blir värre, eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Lopinavir/Ritonavir Mylan ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd innehållet i plastförpackningar inom 120 dagar från öppnandet.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Lopinavir/Ritonavir Mylans innehåll

- De aktiva substanserna är lopinavir och ritonavir.
- Övriga innehållsämnen är sorbitanlaurat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kopovidon, natriumstearylfumarat, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, hydroxipropylcellulosa, talk och polysorbat 80.

Lopinavir/Ritonavir Mylans utseende och förpackningsstorlekar

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg filmdragerade tabletter är vita, filmdragerade, ovalformiga, bikonvexa tabletter med fasad kant, märkta med ”MLR4” på ena sidan och släta på den andra.

De finns i flerpack av blister på 60 eller 60x1 (2 kartonger med 30 eller 30x1) filmdragerade tabletter, och i plastburkar (innehåller torkmedel som **inte** får ätas) med 60 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
Frankrike

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>