|  |
| --- |
| Tämä asiakirja sisältää Lopinavir/Ritonavir Viatris valmistetietojen hyväksytyn tekstin, jossa on korostettu edellisen menettelyn (EMA/N/0000256687) jälkeen valmistetietoihin tehdyt muutokset.  Lisätietoja on Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla osoitteessa <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lopinavir-ritonavir-viatris> |

**LIITE I**

# VALMISTEYHTEENVETO

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Noin 15,0 mm x 8,0 mm, valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintänä ”MLR4” ja toisella puolella ei mitään.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Noin 18,8 mm x 10,0 mm, valkoinen, kalvopäällysteinen, soikea, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kohomerkintänä ”MLR3” ja toisella puolella ei mitään.

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

Lopinaviiri/ritonaviiri on tarkoitettu yhdessä muiden antiretroviraalisten aineiden kanssa HI-virus (HIV-1) -tartunnan saaneiden yli 2-vuotiaiden lasten, nuorten ja aikuisten hoitoon.

Lopinaviirin/ritonaviirin valinnasta proteaasinestäjällä hoidettujen HIV-1-tartunnan saaneiden potilaiden hoitoon pitäisi päättää yksilöllisten virusresistenssimääritysten ja potilaan aiemman hoidon perusteella (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

**4.2 Annostus ja antotapa**

Vain HIV-infektioiden hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tulee määrätä lopinaviiria/ritonaviiria.

Lopinaviiri/ritonaviiritabletit tulee niellä kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, jakaa tai murskata.

Annostus

*Aikuiset ja nuoret*

Lopinaviiri/ritonaviiritablettien suositeltu vakioannos on 400/100 mg (kaksi 200/50 mg:n tablettia) kahdesti päivässä ruoan kanssa tai ilman. Aikuisilla potilailla, tapauksissa, joissa kerran päivässä -annostusta pidetään tarpeellisena potilaan hoidon kannalta, lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja voidaan antaa 800/200 mg (neljä 200/50 mg:n tablettia) kerran päivässä ruoan kanssa tai ilman. Kerran päivässä -annostelu pitäisi rajoittaa niihin aikuisiin potilaisiin, joilla on vain erittäin vähän proteaasinestäjään (PI) liittyviä mutaatioita (ts. vähemmän kuin 3 PI-mutaatiota kliinisten tutkimusten tulosten mukaisesti; katso tutkimuspopulaation yksityiskohtainen kuvaus kohdasta 5.1), ja ottaen huomioon virologisen supression heikomman kestävyyden (katso kohta 5.1) ja ripulin suuremman riskin (katso kohta 4.8) verrattuna suositeltuun vakioannosteluun kahdesti päivässä.

*Pediatriset potilaat (vähintään 2 vuoden ikäiset)*

Aikuisten lopinaviiri-/ritonaviiritablettien annosta (400/100 mg kahdesti päivässä) voidaan käyttää lapsilla, jotka painavat vähintään 40 kg tai joiden kehon pinta-ala\* on yli 1,4 m2. Sellaisten lasten kohdalla, jotka painavat alle 40 kg tai joiden kehon pinta-ala on 0,5–1,4 m2 ja jotka pystyvät nielemään tabletteja, katso seuraavaa annosteluohjetaulukkoa. Saatavilla olevan tiedon perusteella lopinaviiria/ritonaviiria ei pitäisi antaa kerran päivässä -annosteluna pediatrisille potilaille (katso kohta 5.1).

Ennen kuin määrätään 100/25 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja, on arvioitava pienten lasten kyky niellä tabletit ehjinä. Lopinaviirin/ritonaviirin saatavuus sopivammassa muodossa niille lapsille, jotka eivät kykene nielemään tabletteja, pitäisi tarkistaa.

Seuraavassa taulukossa on annosteluohjeet 100/25 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritableteille kehon painon ja kehon pinta-alan perusteella.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Annostusohjeet lapsille ilman efavirentsin tai nevirapiinin samanaikaista käyttöä\*** | | |
| Paino (kg) | Kehon pinta-ala (m2) | Suositeltu 100/25 mg:n tablettien määrä kahdesti päivässä |
| 15–25 | ≥ 0,5–< 0,9 | 2 tablettia (200/50 mg) |
| > 25–35 | ≥ 0,9–< 1,4 | 3 tablettia (300/75 mg) |
| > 35 | ≥ 1.4 | 4 tablettia (400/100 mg) |

\* painoon perustuvista annossuosituksista on vain rajoitetusti tietoa

Jos se on mukavampaa potilaille, voidaan harkita 200/50 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritablettien antamista yksin tai yhdessä 100/25 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kanssa suositellun annoksen saavuttamiseksi.

\* Kehon pinta-ala voidaan laskea seuraavalla kaavalla:

Kehon pinta-ala (m2) = √ (pituus (cm) x paino (kg) / 3600)

*Alle 2-vuotiaat lapset*

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Sen saatavilla olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

*Samanaikainen hoito: efavirentsi tai nevirapiini*

Seuraavassa taulukossa annetaan annosteluohjeet lopinaviiri-/ritonaviiritableteille kehon pinta-alan perusteella käytettäessä yhdessä efavirentsin tai nevirapiinin kanssa lapsilla.

|  |  |
| --- | --- |
| **Annostusohjeet lapsille, jotka käyttävät samanaikaisesti efavirentsia tai nevirapiinia** | |
| Kehon pinta-ala (m2) | Suositeltu lopinaviiri-/ritonaviiriannos (mg) kahdesti päivässä.  Sopiva annos voidaan saavuttaa kahdella saatavilla olevalla lopinaviiri-/ritonaviiritablettien vahvuudella: 100/25 mg ja 200/50 mg.\* |
| ≥ 0,5–< 0,8 | 200/50 mg |
| ≥ 0,8–< 1,2 | 300/75 mg |
| ≥ 1,2–< 1,4 | 400/100 mg |
| ≥ 1,4 | 500/125 mg |

\* Tabletteja ei saa pureskella, jakaa tai murskata.

*Maksan vajaatoiminta*

Lopinaviiripitoisuuden lisääntymistä noin 30 %:lla on todettu HIV-potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, mutta sillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 5.2). Tutkimustietoa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole käytettävissä. Lopinaviiria/ritonaviiria ei saa antaa näille potilaille (ks. kohta 4.3).

*Munuaisten vajaatoiminta*

Lopinaviirin ja ritonaviirin munuaispuhdistuma on hyvin pieni, joten munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti johda plasman lopinaviiripitoisuuden suurenemiseen. Lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat suuressa määrin proteiineihin, joten ne eivät todennäköisesti poistu verestä merkitsevässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin yhteydessä.

*Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen*

* Lopinaviirin/ritonaviirin annosta ei tarvitse muuttaa raskauden aikana eikä synnytyksen jälkeen.
* Raskaana oleville naisille ei suositella annosteltavan lopinaviiria/ritonaviiria päivittäisenä kerta-annoksena puutteellisen farmakokineettisen ja kliinisen tiedon takia.

Antotapa

Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit annetaan suun kautta ja ne on nieltävä kokonaisina pureskelematta, jakamatta tai murskaamatta niitä. Lopinaviiri-/ritonaviiritabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat estävät P450:n CYP3A-entsyymiä. Lopinaviiria/ritonaviiria ei tule antaa samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma on suuressa määrin riippuvainen CYP3A:sta ja joiden suuret pitoisuudet plasmassa voivat aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia haittavaikutuksia. Tällaisia lääkevalmisteita ovat:

| **Lääkeryhmä** | **Ryhmään kuuluvat lääkeaineet** | **Perustelu** |
| --- | --- | --- |
| **Samanaikaisesti käytettävän lääkkeen pitoisuus suurenee** | | |
| α1-salpaajat | Alfutsosiini | Plasman alfutsosiinipitoisuuden nousu voi aiheuttaa vaikeaa hypotensiota. Yhtäaikainen käyttö alfutsoisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). |
| Angina pectoris -lääkkeet | Ranolatsiini | Plasman ranolatsiinipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5). |
| Rytmihäiriölääkkeet | Amiodaroni,  dronedaroni | Plasman amiodaroni- ja dronedaronipitoisuuksien nousu lisää rytmihäiriöiden tai muiden vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). |
| Antibiootit | Fusidiinihappo | Plasman fusidiinihappopitoisuus nousee. Yhtäaikainen annostelu fusidiinihapon kanssa dermatologisissa infektioissa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). |
| Syöpälääkkeet | Neratinibi  Venetoklaksi | Plasman neratinibipitoisuus nousee, mikä voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden todennäköisyyttä (ks. kohta 4.5).  Plasman venetoklaksipitoisuus nousee. Kohonnut tuumorilyysioireyhtymän riski venetoklaksihoidon alussa sekä titrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.5). |
| Kihtilääkkeet | Kolkisiini | Plasman kolkisiinipitoisuus nousee. Voi aiheuttaa vakavia ja/tai henkeäuhkaavia reaktioita potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). |
| Antihistamiinit | Astemitsoli, terfenadiini | Plasman astemitsoli- ja terfenadiinipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.5). |
| Psykoosilääkkeet/ Neuroleptit | Lurasidoni | Plasman lurasidonipitoisuuden nousu voi lisätä vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden mahdollisuutta (ks. kohta 4.5). |
| Pimotsidi | Plasman pimotsidipitoisuuden nousu lisää vakavien hematologisten poikkeavuuksien tai muiden tälle lääkeaineelle tyypillisten vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.5). |
| Ketiapiini | Ketiapiinin kohonnut plasmapitoisuus voi johtaa koomaan. Samanaikainen käyttö ketiapiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5). |
| Ergotalkaloidit | Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini | Ergot-johdannaisten pitoisuus plasmassa nousee. Tämä johtaa akuuttiin ergotamiinimyrkytykseen mukaan lukien vasospasmi ja iskemia (ks. kohta 4.5). |
| Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet | Sisapridi | Plasman sisapridipitoisuuksien nousu lisää vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.5). |
| Virusspesifiset C-hepatiittilääkeet | Elbasviiri/gratsopreviiri | Lisääntynyt alaniiniaminotransaminaasin (ALAT) kohoamisriski (ks. kohta 4.5). |
|  | Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri dasabuviirin kanssa tai ilman | Plasman paritapreviiripitoisuuksien nousu lisää alaniiniaminotransaminaasin (ALAT) kohoamisriskiä (ks. kohta 4.5). |
| Lipidejä muuntavat lääkeaineet | | |
| HMG CoA-reduktaasin estäjät  MTTP:n (mikrosomaalisen triglyseridin kuljetusproteiinin) estäjä | Lovastatiini, simvastatiini  Lomitapidi | Plasman lovastatiini- ja simvastatiinipitoisuuksien nousu lisää myopatian ja rabdomyolyysin riskiä (ks. kohta 4.5).  Plasman lomitapidipitoisus nousee (ks. kohta 4.5). |
| Fosfodiesteraasi (PDE5) -inhibiittori | Avanafiili | Plasman avanafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). |
|  | Sildenafiili | Käyttö on vasta-aiheista silloin, kun sildenafiilia käytetään keuhkoverenpainetauden hoitoon. Sildenafiilin pitoisuus plasmassa nousee. Tällöin sildenafiiliin liittyvien haittatapahtumien (mukaan lukien hypotensio ja pyörtyminen) riski kasvaa. Sildenafiilin yhteiskäyttö erektiohäiriöpotilailla, ks. kohdat 4.4. ja 4.5. |
| Vardenafiili | Plasman vardenafiilipitoisuus nousee (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). |
| Rauhoittavat lääkkeet/ unilääkkeet | Suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami | Suun kautta otettava midatsolaami- ja triatsolaamipitoisuuksien nousu plasmassa lisää voimakkaan sedaation ja hengityslaman riskiä. Varovaisuutta noudatettava parenteraalisesti annostellun midatsolaamin kanssa ks. kohta 4.5. |
| **Lopinaviiri/ritonaviiripitoisuus pienenee** | | |
| Rohdosvalmisteet | Mäkikuisma | Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei tule käyttää, koska samanaikainen käyttö voi laskea pitoisuuksia plasmassa ja heikentää lopinaviirin ja ritonaviirin kliinistä tehoa (ks. kohta 4.5) |

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

*Muu samanaikainen sairaus*

Maksan vajaatoiminta

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta ja tehoa vaikeiden maksasairauksien yhteydessä ei ole tutkittu. Lopinaviiri/ritonaviiri on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3). Kroonista B- tai C-hepatiittia sairastavilla antiretroviraalinen yhdistelmähoito lisää vaikeiden, mahdollisesti hengenvaarallisten maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riskiä. Jos potilas saa B- tai C-hepatiitin hoitoon samanaikaisesti muita viruslääkkeitä, on syytä tutustua näiden lääkkeiden valmisteyhteenvetoihin.

Muutokset maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ovat yleisempiä potilailla, joilla on ennestään jokin maksan toimintahäiriö, kuten krooninen hepatiitti, minkä vuoksi heitä tulee seurata tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Mikäli näiden potilaiden maksasairaus pahenee, tulee harkita hoidon keskeyttämistä tai lopettamista.

Kohonneita transaminaasitasoja yksin tai yhdessä kohonneen bilirubiinitason kanssa on raportoitu HIV-1 monoinfektoituneilla potilailla ja yksilöillä, jotka ovat saaneet HIV-altistuksen jälkeistä estohoitoa. Muutokset ovat ilmenneet niinkin aikaisin kun 7 päivän kuluttua muiden antiretroviraalien kanssa aloitetusta lopinaviiri/ritonaviiri-hoidosta. Joissakin tapauksissa maksan vajaatoiminta on ollut vakava.

Asianmukainen laboratoriotestaus tulee tehdä ennen lopinaviiri/ritonaviiri-hoidon aloittamista ja hoidon aikana potilaan tilaa tulee seurata tarkasti.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska lopinaviirin ja ritonaviirin eliminoituminen munuaisteitse on olematonta, pitoisuuden suurenemista plasmassa ei odoteta tapahtuvan potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta. Koska lopinaviiri ja ritonaviiri sitoutuvat voimakkaasti proteiineihin, on epätodennäköistä, että ne eliminoituisivat merkitsevästi hemodialyysissä tai peritoneaalidialyysissä.

Hemofilia

Proteaasinestäjähoitoa saaneilla tyypin A ja B hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuototaipumuksen lisääntymistä, mm. spontaaneja hematoomia iholle ja hemartrooseja. Osalle potilaista annettiin ylimääräistä hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasinestäjähoitoa voitiin jatkaa tai hoito aloittaa uudelleen, jos se oli keskeytetty. Syy-yhteys osoitettiin, vaikka vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Hemofiliapotilaille tulee sen vuoksi kertoa mahdollisesta verenvuodon lisääntymisestä.

Haimatulehdus

Haimatulehdusta on esiintynyt lopinaviiria/ritonaviiria saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Useimmissa näistä tapauksista potilailla on ollut aiemmin haimatulehdus ja/tai he ovat saaneet samanaikaista hoitoa muilla haimatulehduksen kehittymiseen yhdistettävillä lääkkeillä. Huomattava triglyseridien nousu on haimatulehduksen kehittymisen riskitekijä. Potilailla, joilla on pitkälle kehittynyt HIV-infektio, voi olla suurentunut triglyseridien nousun ja haimatulehduksen riski.

Haimatulehdusta tulee epäillä, jos siihen viittaavia kliinisiä oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu) tai laboratorioarvojen muutoksia (seerumin lipaasin tai amylaasin nousu) esiintyy. Haimatulehduksen yhteydessä lopinaviiri/ritonaviirihoito tulee keskeyttää (ks. kohta 4.8 ).

Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä

Antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART-hoidon) aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama oireeton tai residuaalinen infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecin* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu elpyvässä immuniteetissa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen.

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syitä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

PR-välin piteneminen

Lopinaviirin/ritonaviirin on osoitettu aiheuttavan lievää ja oireetonta PR-välin pitenemistä joillakin terveillä aikuisilla. Toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta on ilmoitettu harvinaisissa tapauksissa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla potilailla, joilla oli piilevä rakenteellinen sydänvika ja olemassa olevia johtoratajärjestelmän poikkeavuuksia tai jotka saivat PR-väliä tunnetusti pidentäviä lääkkeitä (kuten verapamiilia tai atatsanaviiria). Lopinaviiria/ritonaviiria tulee antaa varoen tällaisille potilaille (ks. kohta 5.1).

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka kumpikin ovat P450:n CYP3A-entsyymin estäjiä. Lopinaviiri/ritonaviiri suurentaa todennäköisesti pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa. Tämä samanaikaisesti annettujen lääkkeiden pitoisuuden suureneminen plasmassa saattaa voimistaa tai pitkittää niiden terapeuttista vaikutusta ja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät kuten proteaasinestäjät voivat suurentaa bedakiliinialtistusta, mikä saattaa suurentaa bedakiliiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaista käyttöä on näin ollen vältettävä. Jos hyödyt kuitenkin ylittävät riskit, bedakiliinin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG-seuranta ja transaminaasiarvojen seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.5 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto).

Delamanidin samanaikainen käyttö voimakkaan CYP3A-estäjän (kuten lopinaviiri/ritonaviiri) kanssa voi suurentaa altistusta delamanidin metaboliitille, mikä on ollut yhteydessä QTc-ajan pidentymiseen. Jos delamanidin samanaikainen käyttö lopinaviirin/ritonaviirin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.5 sekä delamanidin valmisteyhteenveto).

Henkeäuhkaavia ja kuolemaan johtaineita yhteisvaikutuksia on raportoitu potilailla, joita on hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A:n estäjillä kuten ritonaviirilla. Yhtäaikainen käyttö kolkisiinin kanssa on vasta-aiheista munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.3 ja 4.5).

Lopinaviirin/ritonaviirin yhdistämistä ei suositella:

* tadalafiiliin, jota käytetään keuhkoverenpainetaudin hoitoon (ks. kohta 4.5);
* riosiguaattiin (ks. kohta 4.5);
* vorapaksaariin (ks. kohta 4.5);
* fusidiinihappoon osteo-artikulaaristen infektioiden hoidossa (ks. kohta 4.5);
* salmeteroliin (ks. kohta 4.5);
* rivaroksabaaniin (ks. kohta 4.5).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä harkita myös, jos lopinaviiria/ritonaviiria käytetään samanaikaisesti rosuvastatiinin kanssa. Jos HMG-CoA-reduktaasin estäjän käyttö on aiheellista, suositellaan pravastatiinia tai fluvastatiinia (ks. kohta 4.5).

*PDE5-estäjät*

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä sildenafiilia tai tadalafiilia erektiohäiriöiden hoitoon potilaalle, joka käyttää lopinaviiria/ritonaviiria. Näiden lääkkeiden ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö suurentaa todennäköisesti huomattavasti PDE5-estäjäpitoisuuksia ja voi siten aiheuttaa näihin lääkkeisiin liittyviä haittatapahtumia, joita voivat olla hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.5). Avanafiilin tai vardenafiilin ja lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Lopinaviirin/ritonaviirin ja keuhkoverenpainetaudin hoitoon käytettävän sildenafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä lopinaviiria/ritonaviiria samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan QT-välin pitenemistä, esim. kloorifeniramiini, kinidiini, erytromysiini, klaritromysiini. Lopinaviiri/ritonaviiri voi suurentaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia ja lisätä niiden sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Prekliinisissä tutkimuksissa lopinaviirin/ritonaviirin käytön yhteydessä on todettu sydämeen kohdistuvia haittavaikutuksia. Siksi lopinaviirin/ritonaviirin mahdollisia sydänvaikutuksia ei voida tällä hetkellä sulkea pois (ks. kohdat 4.8 ja 5.3).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja rifampisiinin yhteiskäyttöä ei suositella. Rifampisiini yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa aiheuttaa voimakasta lopinaviiripitoisuuden alenemista, mikä voi puolestaan heikentää lopinaviirin hoitovaikutusta. Riittävä altistus lopinaviiri/ritonaviirille voidaan saavuttaa käyttämällä korkeampia lopinaviiri/ritonaviiriannoksia, mutta tähän liittyy suurentunut toksisuuden vaara maksaan ja ruoansulatuselimistöön. Tämän vuoksi yhteiskäyttöä on vältettävä ellei se ole ehdottoman tarpeellista. (ks. kohta 4.5).

Lopinaviirin/ritonaviirin ja flutikasonin tai muiden CYP3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien glukokortikoidien, kuten budesonidin ja triamsinolonin, samanaikaista käyttöä ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole systeemisten kortikosteroidivaikutusten (esim. Cushingin oireyhtymä ja lisämunuaisen suppressio) riskiä suurempi (ks. kohta 4.5).

Muuta

Lopinaviiri/ritonaviiri ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia. Lopinaviiria/ritonaviiria käyttäville voi silti kehittyä infektioita ja muita HIV-infektion ja AIDSin liitännäissairauksia.

Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää lopinaviiria ja ritonaviiria, jotka molemmat ovat P450:n CYP3A-entsyymin estäjiä *in vitro*. Lopinaviirin/ritonaviirin samanaikainen anto pääasiassa CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa voi aiheuttaa toisen lääkevalmisteen pitoisuuden suurenemisen plasmassa, mikä voi voimistaa tai pitkittää hoitovaikutusta ja haittavaikutuksia. Lopinaviiri/ritonaviiri ei estä CYP2D6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2E1-, CYP2B6- eikä CYP1A2-entsyymiä kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina (ks. kohta 4.3).

Lopinaviirin/ritonaviirin on osoitettu indusoivan omaa metaboliaansa *in vivo* ja lisäävän eräiden sytokromi P450-entsyymien (mm. CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymien) kautta ja glukuronidoitumalla metaboloituvien lääkevalmisteiden biotransformaatiota. Tämä voi pienentää samanaikaisesti annettavien lääkevalmisteiden pitoisuuksia plasmassa ja heikentää niiden tehoa.

Kohdassa 4.3 luetellaan lääkevalmisteet, jotka ovat vasta-aiheisia nimenomaan odotettavissa olevien yhteisvaikutusten ja mahdollisten haittavaikutusten vakavuuden vuoksi.

Ellei toisin mainita, kaikki yhteisvaikutustutkimukset tehtiin lopinaviiri/ritonaviiri-kapseleilla, joilla saavutettu lopinaviiripitoisuus on noin 20 % pienempi kuin 200/50 mg tableteilla.

Tiedossa olevat ja teoreettisesti mahdolliset yhteisvaikutukset tiettyjen retroviruslääkkeiden ja muiden lääkevalmisteiden kuin retroviruslääkkeiden kanssa luetellaan seuraavassa taulukossa. Luettelon ei ole tarkoitus olla täydellinen eikä kattava. Tiedot on tarkistettava kunkin valmisteen valmisteyhteenvedosta.

Yhteisvaikutustaulukko

Lopinaviirin/ritonaviirin ja samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa (“↑” = suurenee, “↓” = pienenee, “↔” = ei muutosta, “x 1” = kerran vuorokaudessa, “x 2” = kahdesti vuorokaudessa ja "x 3" = kolmesti vuorokaudessa).

Ellei toisin mainita, tässä lueteltavissa tutkimuksissa on käytetty lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksia (400/100 mg kahdesti vuorokaudessa).

| **Samanaikaisesti käytettävät lääkkeet terapia-alueittain** | **Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-,** **Cmax- ja C*min*-arvojen geometrinen keskimuutos (%) Yhteisvaikutusmekanismi** | **Lopinavir/Ritonavir Viatrisin** **ja kyseisen lääkevalmisteen samanaikaista käyttöä koskevat kliiniset suositukset** |
| --- | --- | --- |
| ***Retroviruslääkkeet*** | | |
| *Nukleosidi-/nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NRTI-lääkkeet)* | | |
| Stavudiini, lamivudiini | Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Abakaviiri, tsidovudiini | Abakaviiri, tsidovudiini:  lopinaviiri/ritonaviiri tehostaa glukuronidaatiota ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia. | Abakaviiri- ja tsidovudiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta. |
| Tenofoviiridisoproksiili-fumaraatti, 300 mg x 1  (vastaten 245 mg tenofoviiridisoproksiilia) | Tenofoviiri:  AUC: ↑ 32%  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 51%  Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa.  Tenofoviiripitoisuuksien suureneminen saattaa voimistaa tenofoviirin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia kuten munuaistoiminnan häiriöitä. |
| *Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI-lääkkeet)* | | |
| Efavirentsi, 600 mg x 1 | Lopinaviiri:  AUC: ↓ 20%  Cmax: ↓ 13%  Cmin: ↓ 42% | Lopinavir/Ritonavir Viatris -tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti efavirentsia.  Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti efavirentsia. |
| Efavirentsi, 600 mg x 1  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 500/125 mg x 2) | Lopinaviiri: ↔  (verrattuna käyttöön ainoana lääkkeenä annoksilla 400/100 mg x 2) |
| Nevirapiini, 200 mg x 2 | Lopinaviiri:  AUC: ↓ 27%  Cmax: ↓ 19%  Cmin: ↓ 51% | Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑tablettien annostus tulee suurentaa tasolle 500/125 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti nevirapiinia.  Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti nevirapiinia. |
| Etraviriini  (Lopinaviiri/ritonaviiri tabletti 400/100 mg x 2) | Etraviriini:  AUC: ↓ 35%  Cmin: ↓ 45%  Cmax: ↓ 30%  Lopinaviiri:  AUC: ↔  Cmin: ↓ 20%  Cmax: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Rilpiviriini  (Lopinaviiri/ritonaviiri kapseli 400/100 mg x 2) | Rilpiviriini :  AUC: ↑ 52%  Cmin: ↑ 74%  Cmax: ↑ 29%  Lopinaviiri:  AUC: ↔  Cmin: ↓ 11%  Cmax: ↔  (CYP3A entsyymin esto) | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja rilpiviriinin samanaikainen käyttö nostaa rilpiviriinin plasmakonsentraatiota, mutta annoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä. |
| *HIV CCR5 - estäjät* | | |
| Maraviroki | Maraviroki:  AUC: ↑ 295%  Cmax: ↑ 97%,  johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A-entsyymin toiminnan estosta. | Maravirokin annos pitää laskea tasolle 150 mg x 2, jos potilas käyttää samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatrisia 400/100 mg x 2. |
| *Integraasin estäjä* | | |
| Raltegraviiri | Raltegraviiri:  AUC: ↔  Cmax: ↔  C12: ↓ 30%  Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| *Muiden HIV-proteaasinestäjien samanaikainen käyttö*  Nykyisten hoitosuositusten mukaan kahdella proteaasinestäjällä toteutettavaa yhdistelmähoitoa ei yleensä suositella. | | |
| Fosamprenaviiri/  ritonaviiri  (700/100 mg x 2)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2)  tai  Fosamprenaviiri (1 400 mg x 2)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 533/133 mg x 2) | Fosamprenaviiri:  Amprenaviiripitoisuudet pienenevät merkitsevästi. | Kun suurempia fosamprenaviiriannoksia (1 400 mg x 2) käytettiin yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin (533/133 mg x 2) kanssa potilailla, jotka olivat saaneet aiempia proteaasinestäjähoitoja, ruoansulatuskanavan haittavaikutusten esiintymistiheys suureni ja triglyseridiarvojen kohoaminen yleistyi, mutta virologinen teho ei parantunut, kun yhdistelmähoitoa verrattiin tavanomaisiin fosamprenaviiri-/ritonaviiriannoksiin. Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.  Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ei pidä antaa kerran päivässä yhdessä amprenaviirin kanssa. |
| Indinaviiri, 600 mg x 2 | Indinaviiri:  AUC: ↔  Cmin: ↑ 3,5-kertaiseksi  Cmax: ↓  (verrattuna pelkkään indinaviiriin annoksilla 800 mg x 3)  Lopinaviiri: ↔  (verrattuna historiallisiin verrokkeihin) | Yhdistelmän tehon ja turvallisuuden kannalta optimaalisia annoksia ei ole vahvistettu. |
| Sakinaviiri  1 000 mg x 2 | Sakinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Tipranaviiri/ritonaviiri  (500/100 mg x 2) | Lopinaviiri:  AUC: ↓ 55%  Cmin: ↓ 70%  Cmax: ↓ 47% | Näiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa. |
| *Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet* | | |
| Omepratsoli (40 mg x 1) | Omepratsoli: ↔  Lopinaviiri: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Ranitidiini (150 mg kerta-annos) | Ranitidiini: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| *α1-salpaajat* | | |
| Alfutsosiini | Alfutsosiini: lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia alfutsosiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja alfutsosiinin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska alfutsosiiniin liittyvä toksisuus (mukaan lukien hypotensio) saattaa lisääntyä. |
| *Kipulääkkeet* | | |
| Fentanyyli | Fentanyyli:  Suurentunut haittavaikutusten riski (hengityslama, sedaatio) johtuen plasman suurentuneesta lääkepitoisuudesta, joka johtuu lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4 estosta. | Huolellista haittavaikutusten (etenkin hengityslaman, mutta myös sedaation) seurantaa suositellaan kun fentanyyliä käytetään yhdessä Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa. |
| *Angina pectoris -lääkkeet* | | |
| Ranolatsiini | Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia ranolatsiinin pitoisuuden oletetaan nousevan. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin yhtäaikainen käyttö ranolatsiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| *Rytmihäiriölääkkeet* | | |
| Amiodaroni, dronedaroni | Amiodaroni, dronedaroni: pitoisuudet voivat nousta johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4:n estosta. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja amiodaronin tai dronedaronin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska rytmihäiriöiden ja muiden vakavien haittavaikutuksien riski saattaa suurentua. |
| Digoksiini | Digoksiini:  lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin toimintaa ja voi siten suurentaa plasman lääkepitoisuuksia. Suurentuneet digoksiinipitoisuudet voivat pienentyä vähitellen P-gp:n toiminnan lisääntyessä. | Varovaisuutta on noudatettava, ja digoksiinipitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa, jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ja digoksiinia käytetään samanaikaisesti. Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisia määrätään digoksiinia käyttäville potilaille, sillä ritonaviirin akuutti P-gp:n toimintaa estävä vaikutus suurentaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksia merkitsevästi. Digoksiinihoidon aloittaminen Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käyttävillä potilailla johtaa todennäköisesti digoksiinipitoisuuksien odotettua maltillisempaan suurenemiseen. |
| Bepridiili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini | Bepridiili, systeeminen lidokaiini ja kinidiini:  pitoisuudet voivat suurentua, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti lopinaviirin/ritonaviirin kanssa. | Varovaisuutta on noudatettava, ja lääkepitoisuuksien seuranta mahdollisuuksien mukaan on suositeltavaa. |
| *Antibiootit* | | |
| Klaritromysiini | Klaritromysiini:  lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa, joten on odotettavissa, että klaritromysiinin AUC-arvot suurentuvat kohtalaisesti. | Munuaisten vajaatoimintapotilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tulee harkita klaritromysiiniannoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa klaritromysiiniä ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisia potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. |
| *Syöpälääkkeet ja kinaasien estäjät* | | |
| Abemasiklibi | Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Abemasiklibin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sovita annos abemasiklibin valmisteyhteen­vedon mukaisesti. Tarkkaile abemasiklibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. |
| Apalutamidi | Apalutamidi on keskivahva tai vahva CYP3A4:n indusori, mikä voi johtaa lopinaviiri-/ritonaviirialtistuksen pienenemiseen.  Seerumin apalutamidipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheutttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Pienentyneen Lopinavir/Ritonavir Viatris -altistuksen seurauksena virologinen vaste voidaan menettää. Lisäksi apalutamidin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikainen käyttö voi suurentuneiden apalutamidipitoisuuksien seurauksena aiheuttaa vakavia haittatapahtumia kuten epileptisen kohtauksen. Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikaista käyttöä apalutamidin kanssa ei suositella. |
| Afatinibi  (Ritonaviiri 200 mg x 2) | Afatinibi:  AUC: ↑  Cmax: ↑  Arvojen nousu riippuu ritonaviiriannoksen ajoituksesta.  Syynä lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttama BCRP:n (rintasyöpäresistenssiproteiini/ ABCG2) sekä akuutti P-gp:n esto. | Varovaisuutta on noudatettava, jos afatinibia ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään samanaikaisesti. Sovita annos afatinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Tarkkaile afatinibin käyttöön liittyviä haittavaikuksia. |
| Seritinibi | Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. | Varovaisuutta on noudatettava, kun seritinibia ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään samanaikaisesti. Sovita annos seritinibin valmisteyhteenvedon mukaisesti.  Tarkkaile seritinibin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia. |
| Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, vinkristiini, vinblastiini | Useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini: Suurentunut haittavaikutusten riski johtuen kohonneista seerumin lääkepitoisuuksista, jotka johtuvat lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4 estosta. | Potilaan kykyä sietää näitä syöpälääkkeitä tulee seurata huolellisesti. |
| Enkorafenibi | Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheutttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Enkorafenibin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikainen käyttö voi suurentaa enkorafenibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, myös vakavien haittatapahtumien kuten QT-ajan pidentymisen riskiä. Enkorafenibin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin käyttö on välttämätöntä, potilaan turvallisuutta on seurattava huolellisesti. |
| Fostamatinibi | Suurentunut altistus fostamatinibin metaboliitille R406. | Fostamatinibin samanaikainen käyttö Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa voi suurentaa altistusta fostamatinibin metaboliitille R406, ja tämän seurauksena annokseen liittyvät haittavaikutukset, kuten maksatoksisuus, neutropenia, hypertensio tai ripuli, ovat mahdollisia. Mikäli haittavaikutuksia esiintyy, katso annoksen pienentämistä koskevat suositukset fostamatinibin valmisteyhteenvedosta. |
| Ibrutinibi | Seerumin ibrutinibipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Ibrutinibin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikainen anto voi suurentaa ibrutinibialtistusta, mikä voi suurentaa toksisuusriskiä, mm. tuumorilyysioireyhtymän riskiä. Ibrutinibin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin yhteiskäyttöä on vältettävä. Jos hyödyn katsotaan ylittävän riskit ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin käyttö on välttämätöntä, ibrutinibiannos pienennetään 140 mg:aan ja potilasta seurataan tiiviisti toksisuuden varalta. |
| Neratinibi | Seerumin pitoisuudet voivat nousta ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Neratinibin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista vakavien ja/tai henkeä uhkaavien reaktioiden, myös maksatoksisuuden, mahdollisuuden vuoksi (ks. kohta 4.3). |
| Venetoklaksi | Syynä lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttama CYP3A:n esto. | Seerumin venetoklaksipitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston takia, minkä seurauksena tuumorilyysioireyhtymän riski kasvaa hoidon alussa ja annostitrausvaiheen aikana (ks. kohta 4.3 sekä venetoklaksin valmisteyhteenveto).  Potilaiden, joiden annostitrausvaihe on päättynyt ja venetoklaksia annostellaan tasaisesti päivittäin, venetoklaksiannosta tulee pienentää vähintään 75 % käytettäessä yhdessä vahvojen CYP3A:n estäjien kanssa (ks. annosohjeet venetoklaksin valmisteyhteenvedosta). Potilaita tulee seurata tarkasti venetoklaksin toksisuuden aiheuttamien oireiden varalta. |
| *Antikoagulantit* | | |
| Varfariini | Varfariini:  lopinaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C9-toimintaa, ja samanaikainen käyttö voi siten vaikuttaa lääkepitoisuuksiin. | INR-arvojen seuranta on suositeltavaa. |
| Rivaroksabaani  (Ritonaviiri 600 mg x 2) | Rivaroksabaani:  AUC: ↑ 153%  Cmax: ↑ 55%,  johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamsta CYP3A-enstsyymin ja P-glykoproteiinin toiminnan estosta. | Rivaroksabaanin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin yhtäaikainen käyttö saattaa lisätä rivaroksabaani-altistusta, joka saattaa lisätä verenvuodon riskiä. Rivaroksabaanin käyttöä ei suositella potilailla, jotka saavat samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑hoitoa (ks. kohta 4.4). |
| Dabigatraanieteksilaatti, edoksabaani | Dabigatraanieteksilaatti,  edoksabaani:  seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman P‑glykoproteiinin toiminnan eston seurauksena. | Kliinistä seurantaa ja/tai suun kautta otettavan suoravaikutteisen antikoagulantin annoksen pienentämistä pitää harkita, kun Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa samanaikaisesti käytetään P‑gp:n kuljettamaa, mutta ei CYP3A4:n välityksellä metaboloituvaa, suun kautta otettavaa suoravaikutteista antikoagulanttia, mukaan lukien dabigatraanieteksilaattia ja edoksabaania. |
| Vorapaksaari | Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja vorapaksaarin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä vorapaksaarin valmisteyhteenveto). |
| *Epilepsialääkkeet* | | |
| Fenytoiini | Fenytoiini:  lopinaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C9- ja CYP2C19-toimintaa ja pienensi siten vakaan tilan pitoisuuksia kohtalaisesti.  Lopinaviiri:  Fenytoiini indusoi CYP3A-toimintaa ja pienentää siten lääkepitoisuuksia. | Varovaisuutta on noudatettava, jos fenytoiinia ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään samanaikaisesti.  Fenytoiinipitoisuuksia tulee seurata, jos lääkettä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa.  Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös fenytoiinia. Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä.  Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti fenytoiinia. |
| Karbamatsepiini ja fenobarbitaali | Karbamatsepiini:  lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia.  Lopinaviiri:  karbamatsepiini ja fenobarbitaali indusoivat CYP3A-toimintaa, mikä voi pienentää lääkepitoisuuksia. | Varovaisuutta on noudatettava, jos karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään samanaikaisesti.  Karbamatsepiini- ja fenobarbitaalipitoisuuksia tulee seurata, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa.  Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑annostuksen suurentamista voidaan harkita, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia. Annosmuutoksia ei ole arvioitu kliinisessä käytännön työssä.  Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ei saa annostella kerran vuorokaudessa kun käytetään samanaikaisesti karbamatsepiinia tai fenobarbitaalia. |
| Lamotrigiini ja valproaatti | Lamotrigiini:  AUC: ↓ 50%  Cmax: ↓ 46%  Cmin: ↓ 56%,  johtuen lamotrigiinin glukuronidaation induktiosta.  Valproaatti: ↓ | Potilaita pitää seurata tarkasti valproiinihapon alentuneen vaikutuksen varalta käytettäessä Lopinavir/Ritonavir Viatrisia yhtäaikaisesti valproiinihapon tai valproaatin kanssa.  Potilaat, jotka aloittavat tai lopettavat Lopinavir/Ritonavir Viatrisin käytön käyttäessään samanaikaisesti lamotrigiini-ylläpitoannosta: lamotrigiini-annosta saatetaan joutua nostamaan, jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisin käyttö aloitetaan, tai laskemaan, jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisin käyttö lopetetaan. Tämän vuoksi lamotrigiinin plasmapitoisuutta täytyy seurata, erityisesti ennen sekä kaksi viikkoa Lopinavir/Ritonavir Viatrisin aloituksen tai lopetuksen jälkeen, jotta nähdään onko lamotrigiinin annosmuutokselle tarvetta.  Potilaat, jotka parhaillaan käyttävät Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ja jotka aloittavat lamotrigiinin käytön: lamotrigiinin suositellun annosnoston muuttamiseen ei pitäisi olla tarvetta. |
| *Masennuslääkkeet ja anksiolyytit* | | |
| Tratsodoni, kerta-annos (Ritonaviiri, 200 mg x 2) | Tratsodoni:  AUC: ↑ 2,4-kertaiseksi  Tratsodonin ja ritonaviirin samanaikaisen käytön yhteydessä havaittuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, huimaus, hypotensio ja pyörtyminen. | Ei ole tiedossa, suurentaako Lopinavir/Ritonavir Viatris tratsodonipitoisuuksia samalla tavalla. Yhdistelmää tulee käyttää varoen ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita. |
| *Sienilääkkeet* | | |
| Ketokonatsoli ja itrakonatsoli | Ketokonatsoli ja itrakonatsoli: lopinaviiri/ritonaviiriestää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa seerumin lääkepitoisuuksia. | Suuria ketokonatsoli- ja itrakonatsoliannoksia (> 200 mg/vrk) ei suositella. |
| Vorikonatsoli | Vorikonatsoli:  Lääkepitoisuudet voivat pienentyä. | Vorikonatsolin ja esim. Lopinavir/Ritonavir Viatrisissa käytettävän pieniannoksisen ritonaviirin (100 mg x 2) samanaikaista käyttöä tulee välttää, ellei potilaskohtainen hyöty/riskiarvio puolla vorikonatsolin käyttöä. |
| *Kihtilääkkeet* | | |
| Kolkisiini kerta-annos  (Ritonaviiri 200 mg kaksi kertaa päivässä) | Kolkisiini:  AUC: ↑ 3-kertaiseksi  Cmax : ↑ 1,8-kertaiseksi  Johtuen ritonaviirin aiheuttamasta p-glykoproteiinin ja/tai CYP3A4-inhibitiosta | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja kolkisiinin yhtäaikainen käyttö potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta on vasta-aiheista johtuen mahdollisten kolkisiiniin liittyvien vakavien ja/tai henkeäuhkaavien reaktioiden kuten neuromuskulaarisen toksisuuden lisääntymisestä (mukaan lukien rabdomyolyysi) (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon keskeytystä suositellaan, jos potilaita, joiden munuaisten tai maksan toiminta on normaalia, on hoidettava Lopinavir/Ritonavir Viatrisilla. Katso lisätietoja kolkisiinin valmisteyhteenvedosta. |
| *Antihistamiinit* | | |
| Astemitsoli  Terfenadiini | Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja astemitsolin ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska nämä lääkkeet voivat lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3). |
| *Infektiolääkkeet* | | |
| Fusidiinihappo | Fusidiinihappo:  Pitoisuus saattaa nousta lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja fusidiinihapon yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista dermatologisissa indikaatioissa johtuen fusidiinihapon aiheuttamien haittavaikutusten (erityisesti rabdomyolyysin) lisääntyneestä riskistä (ks. kohta 4.3). Käytettäessä fusidiinihappoa osteo-artikulaarisiin infektioihin, kun yhteiskäyttö ei ole vältettävissä, on erittäin suositeltavaa seurata huolellisesti potilaan kliinistä tilaa lihaksiin liittyvien haittatapahtumien varalta (ks. kohta 4.4). |
| *Mykobakteerilääkkeet* | | |
| Bedakiliini  (kerta-annos)  (Lopinaviiri/rutonaviiri, 400/100 mg x 2, toistuvia annoksia) | Bedakiliini:  AUC: ↑ 22%  Cmax: ↔  Jos bedakiliinia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, plasman bedakiliinialtistukseen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi.  CYP3A4-toiminnan estyminen lopinaviirin/ritonaviirin vuoksi on todennäköistä. | Bedakiliiniin liittyvien haittatapahtumien riskin vuoksi bedakiliinin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikaista käyttöä on vältettävä. Jos hyödyt ylittävät riskit, bedakiliinin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikaisessa käytössä on noudatettava varoivaisuutta. Tavanomaista tiheämpi EKG seuranta ja transaminaasiarvoje seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja bedakiliinin valmisteyhteenveto) . |
| Delamanidi (100 mg x 2)  (Lopinaviiri/ritonaviiri, 400/100 mg x 2) | Delamanidi:  AUC: ↑ 22 %  DM-6705 (delamanidin aktiivinen metaboliitti):  AUC: ↑ 30 %  Jos delamanidia käytetään pitkäaikaisesti yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, DM-6705 altistukseen kohdistuva vaikutus voi olla voimakkaampi. | Jos delamanidin samanaikainen käyttö Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa katsotaan tarpeelliseksi, DM 6705-metaboliittiin liittyvän QTc-ajan pidentymisriskin vuoksi suositellaan hyvin tiheää EKG-seurantaa koko delamanidihoitojakson ajan (ks. kohta 4.4 sekä delamanidin valmisteyhteenveto). |
| Rifabutiini, 150 mg x 1 | Rifabutiini (kanta-aine ja aktiivinen 25-O-desasetyylimetaboliitti):  AUC: ↑ 5,7-kertaiseksi  Cmax: ↑ 3,5-kertaiseksi | Kun rifabutiinia annetaan Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa suositusannos on 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa valittuina päivinä (esimerkiksi maanantai-keskiviikko-perjantai). Rifabutiinin käyttöön liittyvien haittavaikutusten, mukaan lukien neutropenia ja uveiitti, monitoroinnin lisääminen tulee taata, koska lisääntynyt altistuminen rifabutiinille on odotettavaa. Rifabutiini-annoksen pienentäminen annostasolle 150 mg 2 kertaa viikossa valittuina päivinä on suositeltavaa potilaille, jotka eivät siedä 150 mg rifabutiinia 3 kertaa viikossa. On pidettävä mielessä, että kahdesti viikossa annettu 150 mg annos ei välttämättä mahdollista parasta mahdollista vaikutusta ja saattaa lisätä riskiä rifamysiini resistenssin kehittymiselle sekä johtaa hoidon epäonnistumiseen. Lopinavir/Ritonavir Viatrisin annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Rifampisiini | Lopinaviiri:  Rifampisiini indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lopinaviiripitoisuuksia huomattavasti. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja rifampisiinin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä lopinaviiripitoisuuksien pieneneminen voi heikentää lopinaviirin tehoa merkitsevästi. Rifampisiinin CYP3A4-toimintaa indusoivaa vaikutusta on pystytty kompensoimaan muuttamalla Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑annosta tasolle 400 mg/400 mg (Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonaviiri 300 mg) x 2. Annosmuutokseen voi kuitenkin liittyä ALAT-/ASAT-arvojen suurenemista ja ruoansulatuskanavan vaivojen lisääntymistä. Lääkkeiden samanaikaista käyttöä tulee näin ollen välttää, ellei sen katsota olevan ehdottoman välttämätöntä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, suurempia Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑annoksia (400 mg/400 mg x 2) voidaan käyttää rifampisiinin kanssa, jolloin turvallisuutta ja lääkepitoisuuksia tulee seurata tarkoin. Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑annosta tulee suurentaa vasta rifampisiinihoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4). |
| *Antipsykootit* |  |  |
| Lurasidoni | Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia lurasidonin pitoisuuden oletetaan nousevan. | Yhtäaikainen käyttö lurasidonin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Pimotsidi | Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen seurauksena pimotsidin pitoisuuden odotetaan nousevan. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja pimotsidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien hematologisten poikkeamien tai muiden näistä lääkkeistä aiheutuvien vakavien haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4.3). |
| Ketiapiini | Lopinaviiri/ritonaviiri estävät CYP3A-toimintaa, jonka seurauksena ketiapiinikonsentraation voidaan odottaa nousevan. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska ketiapiiniin liittyvä toksisuus voi lisääntyä. |
| *Bentsodiatsepiinit* | | |
| Midatsolaami | Suun kautta otettava midatsolaami:  AUC: ↑ 13-kertaiseksi  Parenteraalinen midatsolaami:  AUC: ↑ 4-kertaiseksi  Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ei tule käyttää saman­aikaisesti suun kautta otettavan midatsolaamin kanssa (ks. kohta 4.3). Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja parenteraalisen midatsolaamin samanaikaisessa käytössä tulee noudattaa varovaisuutta. Lopinavir/Ritonavir Viatrisia voidaan antaa samanaikaisesti parenteraalisen midatsolaamin kanssa vain teho-osastolla tai muissa vastaavanlaisissa olosuhteissa, joissa tarkka kliininen seuranta ja mahdollisen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation asianmukainen lääketieteellinen hoito on mahdollista. Midatsolaamiannostuksen muuttamista tulee harkita etenkin, jos potilas saa useampia kuin yhden midatsolaamiannoksen. |
| *β2-agonistit (pitkävaikutteiset)* | | |
| Salmeteroli | Salmeteroli:  Pitoisuuden oletetaan nousevan lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen vuoksi | Yhdistelmä voi johtaa kardiovaskulaaristen haittavaikutusten (mukaan lukien QT-ajan pidentyminen, sydämentykytys ja sinustakykardia) riskin kasvamiseen. Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja salmeterolin yhtäaikaista käyttöä ei sen vuoksi suositella (ks. kohta 4.4). |
| *Kalsiuminestäjät* | | |
| Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini | Felodipiini, nifedipiini ja nikardipiini:  Lopinaviiri/ritonaviiriestää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia. | Hoitovaikutusten ja haittavaikutusten kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa. |
| *Kortikosteroidit* | | |
| Deksametasoni | Lopinaviiri:  Deksametasoni indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia. | Viruslääkkeen tehon kliininen seuranta on suositeltavaa, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa. |
| Inhaloitava, injektoitava tai intranasaalinen flutikasonipropionaatti, budesonidi, triamsinoloni | Intranasaalinen flutikasonipropionaatti,50 µg x 4:  Plasman lääkepitoisuudet ↑  Kortisolipitoisuudet ↓ 86% | Vaikutukset voivat olla voimakkaampia, kun flutikasonipropionaatti otetaan inhalaationa. Systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaistoiminnan lamaantumista on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria yhdessä inhalaationa tai intranasaalisesti otetun flutikasonipropionaatin kanssa. Tällaisia vaikutuksia voivat aiheuttaa myös muut CYP3A-välitteisesti metaboloituvat kortikosteroidit, esim. budesonidi ja triamsinoloni.. Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja näiden glukokortikoidien samanaikaista käyttöä ei siis suositella, elleivät hoidon mahdolliset edut ylitä systeemisten kortikosteroidivaikutusten mahdollisia riskejä (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä tulee harkita, jolloin paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia tulee seurata tarkasti, tai hoidossa voidaan siirtyä toiseen glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4-substraatti (esim. beklometasoni). Glukokortikoidihoitoa lopetettaessa annosta tulee ehkä pienentää vähitellen pidemmällä aikavälillä. |
| *Fosfodiesteraasin (PDE5) estäjät* | | |
| Avanafiili  (600 mg ritonaviiria x 2) | Avanafiili:  AUC: ↑ 13-kertaisesti  lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja avanafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Tadalafiili | Tadalafiili:  AUC: ↑ 2-kertaiseksi  lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A4-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Keuhkoverenpaineen hoito: Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja sildenafiilin yhtäaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja tadalafiilin yhtäaikaista käyttöä ei suositella.  Erektiohäiriön hoito:  Erityistä varovaisuutta on noudatettava määrättäessä sildenafiilia tai tadalafiilia Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käyttävälle potilaalle. Potilaan tilaa on seurattava huolellisesti haittatapahtumien varalta. Niitä voivat olla esim. hypotensio, pyörtyminen, näköhäiriöt ja pitkäkestoinen erektio (ks. kohta 4.4).  Jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään samanaikaisesti, sildenafiiliannokset eivät saa ylittää 25 mg 48 tunnin aikana eivätkä tadalafiiliannokset saa ylittää 10 mg 72 tunnin aikana. |
| Sildenafiili | Sildenafiili:  AUC: ↑ 11-kertaiseksi  lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia |
| Vardenafiili | Vardenafiili  AUC: ↑ 49-kertaiseksi  Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja vardenafiilin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| *Ergotalkaloidit* | | |
| Dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini | Seerumin pitoisuudet voivat kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja ergotalkaloidien samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi johtaa akuuttiin ergotismiin sisältäen verisuonispasmin ja iskemian (ks. kohta 4.3). |
| *Suolen liikkuvuutta lisäävät lääkkeet* | | |
| Sisapridi | Seerumin sisapridipitoisuus voi kohota lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n eston seurauksena. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja sisapridin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, koska se voi lisätä vakavien rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.3). |
| *Virusspesifiset HCV-lääkkeet* | | |
| Elbasviiri/gratsopreviiri  (50/200 mg x 1) | Elbasviiri:  AUC: ↑ 2,71-kertaiseksi  Cmax: ↑ 1,87-kertaiseksi  C24: ↑ 3,58-kertaiseksi  Gratsopreviiri:  AUC: ↑ 11,86-kertaiseksi  Cmax: ↑ 6,31-kertaiseksi  C24: ↑ 20,70-kertaiseksi  (eri mekanismien yhdistelmä mukaanlukien CYP3A:n esto)  Lopinaviiri: ↔ | Elbasviirin/gratsopreviirin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| Glekapreviiri/ pibrentasviiri | Seerumin pitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B:n toiminnan eston seurauksena. | Glekapreviirin/pibrentasviirin ja Lopinavir/Ritonavir Viatrisin samanaikaista käyttöä ei suositella, sillä suurentuneeseen glekapreviirialtistukseen liittyy suurentunut ALAT-arvon nousun riski. |
| Ombitasviiri/paritapre-viiri/ritonaviiri + dasabuviiri  (25/150/100 mg x 1 + 400 mg x 2)  Lopinaviiri/ritonaviiri  400/100 mg x 2 | Ombitasviiri: ↔  Paritapreviiri:  AUC: ↑ 2,17- kertaiseksi  Cmax: ↑ 2,04- kertaiseksi  Ctrough: ↑ 2,36- kertaiseksi  (CYP3A:n/effluksikuljettajien esto)  Dasabuviiri: ↔  Lopinaviiri: ↔ | Yhteiskäyttö on vasta-aiheista.  Lopinaviiri/ritonaviiri 800/200 mg annosteltiin kerran päivässä ombitasviirin/paritapreviirin/ritonaviirin kanssa ± dasabuviiri. Virusspesifisten C-hepatiittilääkkeiden ja lopinaviirin vaikutus oli tällöin samanlainen kuin, mitä on huomattu, kun lopinaviiria/ritonaviiria on annosteltu 400/100 mg kahdesti päivässä (ks. kohta 4.3). |
| Ombitasviiri/paritapre-viiri/ritonaviiri  (25/150/100 mg x 1)  Lopinaviiri/ritonaviiri  400/100 mg x 2 | Ombitasviiri: ↔  Paritapreviiri:  AUC: ↑ 6,10- kertaiseksi  Cmax: ↑ 4,76- kertaiseksi  Ctrough: ↑ 12,33- kertaiseksi  (CYP3A:n/effluksikuljettajien esto)  Lopinaviiri: ↔ |
| Sofosbuviiri/ velpatasviiri/ voksilapreviiri | Lopinaviiri/ritonaviiri estää P-glykoproteiinin, BCRP:n ja OATP1B1/3:n toimintaa, mikä voi suurentaa sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin pitoisuuksia seerumissa. Kuitenkin vain voksilapreviiri­altistuksen suurenemista pidetään kliinisesti merkittävänä. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja sofosbuviirin/ velpatasviirin/voksilapreviirin samanaikaista käyttöä ei suositella. |
| *Rohdosvalmisteet* | | |
| Mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) | Lopinaviiri:  Mäkikuisma indusoi CYP3A-toimintaa ja voi siten pienentää lääkepitoisuuksia. | Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti lopinaviirin ja ritonaviirin kanssa. Jos potilas jo käyttää mäkikuismaa, sen käyttö on lopetettava ja virustasot tarkistettava, mikäli mahdollista. Lopinaviiri- ja ritonaviiripitoisuudet voivat suurentua, kun mäkikuisman käyttö lopetetaan. Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑annosta tulee ehkä muuttaa. Mäkikuisman indusorivaikutus saattaa kestää vähintään 2 viikkoa sen käytön lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.3). Lopinavir/Ritonavir Viatris ‑hoito on siis turvallista aloittaa 2 viikkoa mäkikuisman käytön lopettamisen jälkeen. |
| *Immunosuppressiiviset lääkkeet* | | |
| Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi | Siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini) ja takrolimuusi:  lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia. | Lääkepitoisuuksien tiheämpi seuranta on suositeltavaa, kunnes plasman lääkepitoisuudet ovat stabiilit. |
| *Lipidiarvoja alentavat lääkkeet* | | |
| Lovastatiini ja simvastatiini | Lovastatiini ja simvastatiini:  lopinaviiri/ritonaviiri estää CYP3A-toimintaa ja voi siten suurentaa lääkepitoisuuksia huomattavasti. | Suuret HMG-CoA-reduktaasin estäjäpitoisuudet voivat aiheuttaa myopatiaa ja rabdomyolyysia, joten näiden lääkkeiden käyttö samanaikaisesti Lopinavir/Ritonavir Viatrisin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). |
| *Lipidejä muuntavat lääkeaineet* | | |
| Lomitapidi | CYP3A4:n estäjät suurentavat  lomitapidialtistusta, ja  voimakkaat estäjät suurentavat  altistuksen noin 27-kertaiseksi.  Koska lopinaviiri/ritonaviiri estää  CYP3A:n toimintaa,  lomitapidipitoisuus  todennäköisesti nousee. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja lomitapidin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. lomitapidin  valmisteyhteenveto) (ks. kohta 4.3) |
| Atorvastatiini | Atorvastatiini:  AUC: ↑ 5,9-kertaiseksi  Cmax: ↑ 4,7-kertaiseksi  Lopinaviirin/ritonaviirin CYP3A-toimintaa estävän vaikutuksen takia | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja atorvastatiinin samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos atorvastatiinin käytön katsotaan olevan ehdottoman tarpeellista, tulee käyttää pienintä mahdollista atorvastatiiniannosta ja potilaan turvallisuutta tulee seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4). |
| Rosuvastatiini, 20 mg x 1 | Rosuvastatiini:  AUC: ↑ 2-kertaiseksi  Cmax: ↑ 5-kertaiseksi  Rosuvastatiinin CYP3A4-välitteinen metabolia on vähäistä, mutta sen pitoisuudet plasmassa suurenivat silti. Yhteisvaikutus voi johtua kuljettajaproteiinien toiminnan estosta. | Varovaisuutta tulee noudattaa ja annoksen pienentämistä tulee harkita, jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ja rosuvastatiinia käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4). |
| Fluvastatiini tai pravastatiini | Fluvastatiini ja pravastatiini:  Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa.  Pravastatiini ei metaboloidu CYP450-välitteisesti.  Fluvastatiini metaboloituu osittain CYP2C9-välitteisesti. | Fluvastatiinin tai pravastatiinin käyttö on suositeltavaa, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjien käyttö on tarpeen. |
| *Opioidit* | | |
| Buprenorfiini, 16 mg x 1 | Buprenorfiini: ↔ | Annosta ei tarvitse muuttaa. |
| Metadoni | Metadoni:↓ | Plasman metadonipitoisuuksien seuranta on suositeltavaa. |
| *Ehkäisytabletit* | | |
| Etinyyliestradioli | Etinyyliestradioli: ↓ | Jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään samanaikaisesti etinyyliestradiolia sisältävien ehkäisyvalmisteiden kanssa (koskee kaikkia ehkäisyvalmistemuotoja, esim. tabletteja ja laastareita), on käytettävä myös jotain muuta ehkäisymenetelmää. |
| *Tupakoinnin lopettamista helpottavat valmisteet* | | |
| Bupropioni | Bupropioni ja sen aktiivinen metaboliitti hydroksibupropioni:  AUC and Cmax ↓ ~50%  Vaikutus saattaa johtua bupropionin metabolian indusoitumisesta. | Jos Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, lääkärin tulee seurata tarkoin bupropionin tehoa. Havaitusta induktiosta huolimatta suositusannostusta ei saa ylittää. |
| *Kilpirauhashormonikorvaushoito* | | |
| Levotyroksiini | Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu tapauksia, jotka viittasivat mahdolliseen yhteisvaikutukseen ritonaviiria sisältävien valmisteiden ja levotyroksiinin välillä. | Levotyroksiinihoitoa saavien potilaiden tyreotropiiniarvoja (TSH) on seurattava vähintään kuukauden ajan lopinaviirin/ritonaviirin aloituksen ja/tai lopetuksen jälkeen. |
| *Verisuonia laajentavat aineet* | | |
| Bosentaani | Lopinaviiri-ritonaviiri:  Lopinaviirin/ritonaviirin pitoisuudet plasmassa saattavat laskea, sillä bosentaani indusoi CYP3A4-toimintaa  Bosentaani:  AUC: ↑ 5-kertaiseksi  Cmax:↑ 6-kertaiseksi  Alunperin bosentaanin Cmin : ↑ noin 48-kertaiseksi johtuen lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP3A4-inhibitiosta. | Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Lopinavir/Ritonavir Viatrisia ja bosentaania yhtäaikaisesti.  Kun Lopinavir/Ritonavir Viatrisia käytetään yhdessä bosentaanin kanssa tulee HIV-lääkityksen tehoa seurata, ja potilaita tulee tarkkailla huolellisesti erityisesti ensimmäisen viikon aikana bosentaanin toksisuuden varalta. |
| Riosiguaatti | Seerumipitoisuudet voivat nousta lopinaviirin/ritonaviirin aiheuttaman CYP3A:n sekä P-gp:n eston seurauksena. | Lopinavir/Ritonavir Viatrisin ja riosiguaatin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4 sekä riosiguaatin valmisteyhteenveto). |
| *Muut lääkevalmisteet* | | |
| Tiedossa olevien metaboliaprofiilien perusteella Lopinavir/Ritonavir Viatrisilla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia dapsonin, trimetopriimin/sulfametoksatsolin, atsitromysiinin eikä flukonatsolin kanssa. | | |

**4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Raskaus

Kun raskaana olevalla naisella päätetään käyttää antiretroviraalista lääkitystä HIV-infektion hoitoon ja näin ollen myös lapsen vertikaalisen HIV-tartuntariskin pienentämiseen, on yleisesti ottaen otettava huomioon eläintutkimusten tulokset ja kliininen kokemus valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä, jotta hoidon turvallisuus sikiölle voidaan arvioida.

Lopinaviiria/ritonaviiria on arvioitu yli 3000 raskaana olevalla naisella, joista yli 1000 oli ensimmäisellä raskauskolmanneksella.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeiset tiedot on kerätty retroviruslääkityksen raskaudenaikaista käyttöä koskevaan rekisteriin, joka on perustettu tammikuussa 1989. Yli 1000 naista on altistunut lopinaviirille/ritonaviirille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eikä altistuksen ole havaittu suurentavan synnynnäisten poikkeavuuksien riskiä. Synnynnäisten poikkeavuuksien esiintyvyys millä tahansa raskauskolmanneksella tapahtuneen lopinaviirialtistuksen jälkeen on samaa luokkaa kuin muullakin väestöllä. Synnynnäisissä poikkeavuuksissa ei ole havaittu johdonmukaisuutta, joka viittaisi yhteiseen etiologiaan. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Näiden tietojen perusteella on epätodennäköistä, että valmiste suurentaa epämuodostumariskiä ihmisellä. Lopinaviiria voidaan käyttää raskauden aikana, mikäli se katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi.

Imetys

Rottatutkimuksissa todettiin, että lopinaviiri erittyy maitoon. Ei tiedetä, erittyykö tämä lääkevalmiste rintamaitoon ihmisellä. Yleisesti ottaen on suositeltavaa, että naiset, joilla on HIV, eivät imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia. Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Potilaille tulee kertoa, että lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu pahoinvointia (ks. kohta 4.8).

**4.8 Haittavaikutukset**

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lopinaviirin/ritonaviirin turvallisuutta on tutkittu yli 2600 potilaalla faasin II–IV kliinisissä tutkimuksissa, joissa yli 700 potilasta sai 800/200 mg (6 kapselia tai 4 tablettia) kerran päivässä. Joissakin tutkimuksissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin NRTI-lääkkeiden lisäksi yhdessä efavirentsin tai nevirapiinin kanssa.

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimpiä lopinaviiri/ritonaviirihoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, hypertriglyseridemia ja hyperkolesterolemia. Ripulin riski voi olla suurentunut kun lopinaviiria/ritonaviiria otetaan kerran päivässä. Ripulia, pahoinvointia ja oksentelua voi esiintyä hoidon alussa, kun taas hypertriglyseridemiaa ja hyperkolesterolemiaa saattaa esiintyä myöhemmin. 7 % faasien II–IV tutkimusten tutkimushenkilöistä keskeytti osallistumisensa hoidon aikana ilmenneiden haittatapahtumien vuoksi.

On tärkeää huomata, että haimatulehduksia on ilmoitettu lopinaviiria/ritonaviiria saavilla potilailla, myös niillä, joille kehittyi hypertriglyseridemia. Lisäksi lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu harvoin PR-välin suurenemista (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

*Aikuisilla ja lapsilla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset:*

Haittavaikutuksina on todettu seuraavia tapahtumia. Yleisyysluokitus kattaa kaikki ilmoitetut keskivaikeat tai vaikeat tapahtumat riippumatta siitä, arvioitiinko kyseisen tapahtuman olleen syy-yhteydessä hoitoon vai ei. Haittavaikutukset on ryhmitelty elinjärjestelmittäin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vahvuuden mukaan alenevassa järjestyksessä: hyvin yleiset (≥ 1/10), yleiset (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

**Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen aikuispotilailla ilmenneet haittavaikutukset**

| **Elinjärjestelmä** | **Esiintyvyys** | **Haittavaikutus** |
| --- | --- | --- |
| Infektiot | Hyvin yleiset | Ylähengitystieinfektiot |
|  | Yleiset | Alahengitystieinfektiot, ihoinfektiot kuten selluliitti, follikuliitti ja furunkkelit |
| Veri ja imukudos | Yleiset | Anemia, leukopenia, neutropenia, lymfadenopatia |
| Immuunijärjestelmä | Yleiset | Yliherkkyys, mm. nokkosihottuma ja angioödeema |
|  | Melko harvinaiset | Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä |
| Umpieritys | Melko harvinaiset | Hypogonadismi |
| Aineenvaihdunta- ja ravitsemus | Yleiset | Veren glukoositasapainon häiriöt kuten diabetes mellitus, hypertriglyseridemia, hyperkolesterolemia, painon lasku, ruokahaluttomuus |
|  | Melko harvinaiset | Painon nousu, ruokahalun suureneminen |
| Psyykkiset häiriöt | Yleiset | Ahdistuneisuus |
|  | Melko harvinaiset | Epänormaalit unet, libidon heikkeneminen |
| Hermosto | Yleiset | Päänsärky (myös migreeni), neuropatia (myös perifeerinen neuropatia), heitehuimaus, unettomuus |
|  | Melko harvinaiset | Aivoverenkierron häiriöt, kouristukset, makuhäiriöt, makuaistin häviäminen, vapina |
| Silmät | Melko harvinaiset | Näköhäiriöt |
| Kuulo ja tasapainoelin | Melko harvinaiset | Korvien soiminen, kiertohuimaus |
| Sydän | Melko harvinaiset | Ateroskleroosi (mm. sydäninfarkti), eteis-kammiokatkos, trikuspidaaliläpän vuoto, |
| Verisuonisto | Yleiset | Hypertensio |
|  | Melko harvinaiset | Syvä laskimotromboosi |
| Ruoansulatuselimistö | Hyvin yleiset | Ripuli, pahoinvointi |
|  | Yleiset | Haimatulehdus1, oksentelu, ruokatorven refluksitauti, gastroenteriitti ja koliitti, vatsakipu (ylä- ja alavatsalla), vatsan pullotus, dyspepsia, peräpukamat, ilmavaivat |
|  | Melko harvinaiset | Ruoansulatuskanavan verenvuodot kuten ruoansulatuskanavan haavaumat, duodeniitti, gastriitti ja verenvuoto peräaukosta, stomatiitti ja suun haavaumat, ulosteenpidätyskyvyttömyys, ummetus, suun kuivuminen |
| Maksa- ja sappi | Yleiset | Hepatiitti (mm. ASAT-, ALAT- ja GGT-arvojen suureneminen) |
|  | Melko harvinaiset | Ikterus, rasvamaksa, hepatomegalia, kolangiitti, hyperbilirubinemia |
| Iho ja ihonalainen kudos | Yleiset | Ihottuma mm. makulopapulaarinen ihottuma, ihotulehdus/ihottuma mm. ekseema ja seborrooinen ihottuma, yöhikoilu, kutina |
|  | Melko harvinaiset | Alopesia, hiussuonitulehdus, vaskuliitti |
|  | Harvinaiset | Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Yleiset | Lihaskipu, tuki- ja liikuntaelimistön kipu, mm. nivelkipu ja selkäkipu, lihasten häiriöt mm. heikkous ja spasmit |
|  | Melko harvinaiset | Rabdomyolyysi, osteonekroosi |
| Munuaiset ja virtsatiet | Melko harvinaiset | Alentunut kreatiniinipuhdistuma, nefriitti, hematuria |
| Tuntematon | Munuaiskivitauti |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Melko harvinaiset | Erektiohäiriö, kuukautishäiriöt – amenorrea, menorragia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Yleiset | Uupumus, mm. astenia |

1 Ks. kohta 4.4: haimatulehdus ja rasva-arvot.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Cushingin oireyhtymää on ilmoitettu potilailla, jotka ovat käyttäneet ritonaviiria ja inhaloitavaa tai nenään annosteltavaa flutikasonipropionaattia. Sitä voi esiintyä myös käytettäessä muita CYP3A-välitteisesti metaboloituvia kortikosteroideja, esim. budesonidia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Proteaasinestäjiä käytettäessä on ilmoitettu kreatiinikinaasiarvon (CK) suurenemista, lihaskipua, myosiittia ja harvinaisina tapauksina rabdomyolyysiä, etenkin, kun proteaasinestäjiä on käytetty yhdessä NRTI-lääkkeiden kanssa.

*Metaboliset parametrit*

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

HIV-positiivisilla potilailla, joilla on antiretroviraalista yhdistelmähoitoa aloitettaessa vaikea immuunivajaus, voi esiintyä oireettomien tai residuaalisten opportunisti-infektioiden aiheuttamia tulehdusreaktioita. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tautia ja autoimmuunihepatiittia) on myös raportoitu immuunireaktivaatiossa. Niiden ilmaantumiseen kulunut aika on ilmoitusten mukaan vaihtelevampi ja ne voivat ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosia on ilmoitettu etenkin potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä tai pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat käyttäneet antiretroviraalista yhdistelmähoitoa pitkiä aikoja. Ilmiön esiintymistiheyttä ei tunneta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Valmisteen turvallisuusprofiili oli vähintään 2-vuotiailla lapsilla samankaltainen kuin aikuisilla (ks. kohdan b taulukko).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

Kokemukset lopinaviirin/ritonaviirin akuutista yliannostuksesta ihmisellä ovat toistaiseksi vähäisiä.

Koirilla havaittuja haitallisia kliinisiä oireita olivat kuolaaminen, oksentelu ja ripuli/poikkeava uloste. Hiirellä, rotalla tai koiralla havaittuja toksisuusoireita olivat aktiviteetin lasku, ataksia, nälkiintyminen, kuivuminen ja vapinat.

Lopinaviirin/ritonaviirin yliannostukseen ei ole erityistä vastalääkettä. Lopinaviirin/ritonaviirin yliannostuksen hoidon tulee käsittää yleiset tukitoimenpiteet mukaan lukien potilaan elintoimintojen ja kliinisen tilan tarkkailu. Tarvittaessa imeytymättömän vaikuttavan aineen eliminaatioon käytetään oksennuttamista tai mahahuuhtelua. Lääkehiilen antoa voidaan myös käyttää apuna imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamisessa. Koska lopinaviiri/ritonaviiri sitoutuu erittäin voimakkaasti proteiineihin, ei dialyysillä todennäköisesti pystytä poistamaan merkittäviä määriä vaikuttavaa ainetta.

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: J05AR10

Vaikutusmekanismi

Lopinaviiri saa aikaan lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalisen vaikutuksen. Lopinaviiri on HIV-1- ja HIV-2-proteaasin estäjä. HIV-proteaasin esto saa aikaan sen, että entsyymi ei pysty prosessoimaan *gag-pol*-polyproteiinin esiastetta, jolloin muodostuu epäkypsiä, ei-infektiivisiä viruksia.

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

QTcF-väliä arvioitiin satunnaistetussa lume- ja aktiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg kerran vuorokaudessa) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 39 terveellä aikuisella. Päivänä 3 tehtiin yhteensä 10 mittausta 12 tunnin aikana. QTcF-välin suurimmat keskimääräiset (95 %:n luottamusvälin yläraja) erot lumelääkkeeseen verrattuna olivat 3,6 (6,3) annoksella 400/100 mg LPV/r kahdesti vuorokaudessa ja 13,1 (15,8) supraterapeuttisella annoksella 800/200 mg LPV/r kahdesti vuorokaudessa. Suurella lopinaviiri/ritonaviiriannoksella (800/200 mg kahdesti vuorokaudessa) indusoitu QRS-välin piteneminen tasolta 6 ms tasolle 9,5 ms vaikutti QT-väliä pidentävästi. Päivänä 3 tutkittavien lopinaviiri/ritonaviirialtistukset olivat näillä kahdella annostuksella noin 1,5- ja 3-kertaiset verrattuna kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettavilla lopinaviirin/ritonaviirin suositusannoksilla saavutettaviin vakaan tilan altistuksiin. Yhdenkään tutkittavan QTcF-aika ei pidentynyt ≥ 60 ms lähtöarvosta eikä ylittänyt mahdollisesti kliinisesti merkityksellistä raja-arvoa 500 ms.

Samassa tutkimuksessa lopinaviiria/ritonaviiria saaneilla tutkittavilla havaittiin myös lievää PR-välin pitenemistä päivänä 3. PR-välin keskimääräinen muutos lähtöarvosta oli 11,6–24,4 ms lääkkeenantoa seuraavien 12 tunnin aikana. Suurin todettu PR-väli oli 286 ms, eikä yhdelläkään potilaalla todettu toisen eikä kolmannen asteen sydämen johtumishäiriötä (ks. kohta 4.4).

Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta *in vitro* tutkittiin HI-viruksen laboratoriokantoihin akuutisti infektoiduissa lymfoblastisolulinjoissa ja kliinisiin kantoihin ääreisveren lymfosyyteissä. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC50-keskiarvo viittä eri HIV-1-laboratoriokantaa vastaan oli 19 nM. Jos ihmisen seerumia ei ollut, lopinaviirin IC50-keskiarvo HIV-1IIIB:ta vastaan MT4-soluissa oli 17 nM, ja ihmisen 50-prosenttisen seerumin läsnä ollessa vastaava luku oli 102 nM. Ihmisen seerumin puuttuessa lopinaviirin IC50-keskiarvo oli 6,5 nM useiden kliinisten HIV-1-isolaattien kohdalla.

Resistenssi

*Resistenssin valikoituminen in vitro*

HIV-1-isolaatteja, joiden herkkyys lopinaviirille on heikentynyt, on valikoitunut *in vitro*. HIV-1-virusta on viljelty *in vitro* käyttäen pelkän lopinaviirin sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmää käyttäen pitoisuuksia, jotka edustavat Lopinaviiri/ritonaviirihoidon yhteydessä havaittuja vaihtelevia plasman pitoisuuksia. Näissä viljelyissä valikoituneiden virusten genotyyppi- ja fenotyyppianalyysi viittaa siihen, että ritonaviirin läsnäolo ei näillä pitoisuuksilla vaikuta mainittavasti lopinaviirille resistenttien virusten valikoitumiseen. Kaikkiaan fenotyyppien ristiresistenssin selvittäminen in vitro lopinaviirin ja muiden proteaasinestäjien välillä viittaa siihen, että lopinaviiriherkkyyden väheneminen korreloi läheisesti ritonaviiri- ja indinaviiriherkkyyden vähenemiseen mutta ei korreloinut läheisesti herkkyyden vähenemiseen amprenaviirille, sakinaviirille ja nelfinaviirille.

*Resistenssianalyysi potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa*

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa analysoitiin rajallinen määrä virusisolaatteja, lopinaviiriresistenssin valikoitumista ei ole todettu potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkehoitoa ja joilla ei ole lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasinestäjille. Lisätietoja kliinisten tutkimusten kuvausten yhteydessä.

*Resistenssianalyysi potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasinestäjähoitoa*

Lopinaviiriresistenssin valikoitumista potilailla, joiden aiempi proteaasinestäjähoito oli epäonnistunut, tutkittiin analysoimalla eri ajankohtina otettuja virusisolaatteja 19 potilaalta, jotka olivat aiemmin saaneet proteaasinestäjähoitoa. Nämä potilaat oli kerätty kahdesta faasin II ja yhdestä faasin III tutkimuksesta, ja heillä oli joko saavutettu vain epätäydellinen virologinen suppressio tai virusmäärä oli noussut uudelleen (rebound) alkuvaiheen onnistuneen lopinaviirin/ritonaviirin hoitovasteen jälkeen. Lähtötilanteen ja rebound-ajankohdan välillä *in vitro* resistenssi voimistui (määritelty uusien mutaatioiden kehittymiseksi tai lopinaviirin fenotyyppisen herkkyyden kaksinkertaiseksi muutokseksi. Resistenssin voimistuminen oli yleisintä potilailla, joiden lähtötilanneisolaateissa oli useita proteaasinestäjiin liittyviä mutaatiota, mutta joiden lopinaviiriherkkyys lähtötilanteessa oli alle 40-kertaisesti alentunut. Yleisimmin kehittyvät mutaatiot olivat V82A, I54V ja M46I. Lisäksi havaittiin mutaatioita L33F, I50V ja V32I yhdessä I47V/A-mutaatioiden kanssa. Näiden 19 isolaatin kohdalla IC50:n todettiin suurentuneen 4,3-kertaiseksi verrattuna lähtötilanteen isolaatteihin (6,2-kertaisesta 43-kertaiseksi verrattuna villiin HIV-tyyppiin).

Genotyyppikorrelaatit, joiden fenotyypin herkkyys lopinaviirille on heikentynyt muiden proteaasinestäjien käytön kautta. Lopinaviirin antiviraalista vaikutusta arvioitiin *in vitro* kaikkiaan 112 kliinisen isolaatin osalta. Isolaatit olivat peräisin potilailta, joilla yhden tai useamman proteaasinestäjän käyttö oli tuloksetonta. Tässä kartoituksessa seuraaviin HIV-proteaasin mutaatioihin liittyi heikentynyt herkkyys lopinaviirille *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V ja L90M. Lopinaviirin EC50:n mediaani sellaisia isolaatteja vastaan, joissa oli 0 ‑ 3, 4 ‑ 5, 6 ‑ 7 ja 8 ‑ 10 mutaatiota yllämainituissa aminohappokohdissa oli vastaavasti 0,8, 2,7, 13,5 ja 44,0 kertaa suurempi kuin villejä HIV-muotoja vastaan mitattu EC50. Kaikissa 16 viruksessa, joiden herkkyyden muutos oli > 20-kertainen, oli mutaatiot kohdissa 10, 54, 63 sekä 82 ja/tai 84. Lisäksi niiden mediaani oli 3 aminohappomutaatiota kohdissa 20, 24, 46, 53, 71 ja 90. Edellä kuvattujen mutaatioiden lisäksi mutaatioita V32I ja I47A on todettu lopinaviiriherkkyydeltään alentuneissa virusisolaateissa, jotka ovat peräisin aiempaa proteaasinestäjähoitoa saaneilta potilailta, joiden virusmäärä nousi (rebound) lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana. Myös mutaatioita I47A ja L76V on todettu lopinaviiriherkkyydeltään alentuneissa rebound virusisolaateissa lopinaviiri/ritonaviirihoitoa saaneilla potilailla.

Eri mutaatioiden tai mutaatioprofiilien merkitystä koskevat johtopäätökset muuttuvat, kun aiheesta saadaan lisää tietoa. On suositeltavaa, että resistenssitutkimustulosten analyysissä käytetään aina ajantasaista tulkintajärjestelmää.

*Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus potilailla aiemman epäonnistuneen proteaasiestäjähoidon jälkeen*

Lopinaviiriherkkyyden heikkenemisen kliinistä merkitystä *in vitro* on tutkittu arvioimalla virologista vastetta lopinaviiri/ritonaviirihoidolle viruksen lähtötason genotyyppiin ja fenotyyppiin nähden 56 potilaalla, joilla aiempi monta proteaasinestäjää käsittävä hoito ei ole tuottanut tulosta. Lopinaviirin EC50 56:ta lähtötilanteen virusisolaattia vastaan oli 0,6 – 96 kertaa suurempi kuin villiä HIV-muotoa vastaan. Potilaiden saatua 48 viikon ajan hoitona lopinaviiria/ritonaviiria, efavirentsiä ja nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymin estäjiä, plasman HIV:n RNA-kopioita oli ≤400/ml seuraavasti: 93%:lla (25/27), 73%:lla (11/15) ja 25%:lla 2/8) potilaista, joiden lopinaviiriherkkyyden heikkeneminen lähtötasosta oli vastaavasti < 10-kertainen, 10 ‑ 40-kertainen ja > 40-kertainen. Lisäksi virologinen vaste todettiin 91%:lla (21/23), 71%:lla (15/21) ja 33%:lla (2/6) potilaista, joilla oli 0 ‑ 5, 6 ‑ 7 ja 8 ‑ 10 mutaatiota edellä mainituista HIV-proteaasin mutaatioista, joihin liittyy heikentynyt lopinaviiriherkkyys *in vitro*. Koska nämä potilaat eivät olleet aiemmin saaneet lopinaviiria/ritonaviiria eivätkä efavirentsiä, osa vasteesta voi johtua efavirentsin antiviraalisesta vaikutuksesta etenkin potilailla, joilla on lopinaviirille erittäin resistentti virus. Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää, joka ei saanut lopinaviiria/ritonaviiria.

Ristiresistenssi

Muiden proteaasinestäjien teho isolaatteihin, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana potilailla, jotka olivat aiemmin käyttäneet proteaasinestäjiä: Ristiresistenssiä muille proteaasinestäjille analysoitiin tutkimalla aiemmin proteaasinestäjiä käyttäneiltä potilailta saatuja 18 rebound-isolaattia, joiden resistenssi lopinaviirille voimistui kolmessa lopinaviirilla/ritonaviirilla tehdyssä faasin II ja yhdessä faasin III tutkimuksessa. IC50 –arvon mediaani lopinaviirille näissä 18 isolaatissa oli lähtötilanteessa 6,9-kertainen ja rebound-hetkellä 63-kertainen verrattuna villin HIV-tyypin IC50 –arvoon. Yleisesti ottaen rebound-isolaatit säilyivät merkitsevästi ristiresistentteinä indinaviirille, sakinaviirille ja atatsanaviirille (jos ristiresistenssiä oli ollut jo lähtötilanteessa) tai niihin kehittyi tällainen ristiresistenssi rebound-ajankohtaan mennessä. Amprenaviirin aktiivisuuden todettiin heikentyneen hieman; sen IC50 –arvon mediaani oli lähtötilanteessa 3,7-kertainen, mutta rebound-isolaattien kohdalla 8-kertainen. Isolaattien herkkyys tipranaviirille säilyi: IC50 –arvon mediaani oli lähtötilanteessa 1,9-kertainen verrattuna villiin HIV-tyyppiin ja rebound-hetkellä 1,8-kertainen. Lisätietoa tipranaviirin käytöstä lopinaviirille resistentin HIV-1-infektion hoidossa (mm. vastetta ennustavista genotyyppitekijöistä), ks. Aptivuksen valmisteyhteenveto.

Kliinisten tutkimusten tulokset

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutuksia (muihin antiretrovirusaineisiin yhdistettynä) biologisiin markkereihin (plasman HIV RNA ‑pitoisuus ja CD4+-T-solut) on tutkittu kontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa lopinaviiria/ritonaviiria käytettiin 48–360 viikon ajan.

*Aikuiset*

Potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretrovirushoitoa

Tutkimus M98-863 oli satunnaistettu kaksoissokkotutkimus, johon osallistui 653 potilasta, jotka eivät olleet saaneet antiretrovirushoitoa ja jossa verrattiin lopinaviiria/ritonaviiria (400/100 mg kahdesti päivässä) nelfinaviiriin (750 mg kolme kertaa päivässä), kun molempia käytettiin yhdessä stavudiinin ja lamivudiinin kanssa. CD4+-T-solujen määrä lähtötilanteessa oli keskimäärin 259 solua/mm3 (vaihteluväli: 2–949 solua/ mm3) ja plasman HIV-1-RNA-arvo lähtötilanteessa keskimäärin 4,9 log10kopiota/ml (vaihteluväli: 2,6–6,8 log10kopiota/ml).

Taulukko 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-863** | | |
|  | **Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 326)** | **Nelfinaviiri (N = 327)** |
| HIV-RNA < 400 kopiota/ml\* | 75 % | 63 % |
| HIV-RNA < 50 kopiota/ml\*† | 67 % | 52 % |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm3) | 207 | 195 |

\* hoitoaikomusanalyysi, jossa tietojen puuttuminen on laskettu hoidon virologiseksi epäonnistumiseksi

† p < 0,001

Potilaita, joiden HIV-RNA-arvo oli hoitoviikkojen 24 ja 96 välillä yli 400 kopiota/ml, oli nelfinaviiriryhmässä 113 ja lopinaviiri-/ritonaviiriryhmässä 74. Resistenssitutkimuksia varten pystyttiin monistamaan 96:n nelfinaviiriryhmän potilaan ja 51:n lopinaviiri-/ritonaviiriryhmän potilaan virusisolaatit. Nelfinaviiriresistenssiä (määritelmä: proteaasissa mutaatio D30N tai L90M) todettiin 41 potilaalla 96:sta (43 %). Lopinaviiriresistenssiä (määritelmä: proteaasissa jokin primaarinen tai aktiivisen kohdan mutaatio, ks. edellä) todettiin 0 potilaalla 51:stä (0 %). Lopinaviiriresistenssin puuttuminen vahvistettiin fenotyyppianalyysillä.

Tutkimus M05-730 oli satunnaistettu ja avoin monikeskuskoe, jossa vertailtiin hoitoa 800/200 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiriannoksella annettuna kerran päivässä yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti- ja emtrisitabiinilääkityksen kanssa hoitoon 400/100 mg:n lopinaviiri-/ritonaviiriannoksella annettuna kahdesti päivässä yhdessä tenofoviiridisoproksiilifumaraatti- ja emtrisitabiini-lääkityksen kanssa 664 antiretrovirushoitoa aiemmin saamattomalla potilaalla. Kun otetaan huomioon lopinaviirin/ritonaviirin ja tenofoviirin farmakokineettinen vuorovaikutus (katso kohta 4.5), tämän tutkimuksen tuloksia ei ehkä voi tarkasti yleistää, kun lopinaviirin/ritonaviirin kanssa käytetään muita tukihoitoja. Potilaat satunnaistettiin 1:1-suhteessa saamaan joko lopinaviiria/ritonaviiria 800/200 mg kerran päivässä (n = 333) tai lopinaviiria/ritonaviiria 400/100 mg kahdesti päivässä (n = 331). Ryhmien sisäinen jatkostratifiointi (tabletit tai pehmeät kapselit) tehtiin suhteessa 1:1 Potilaille annettiin joko tabletteja tai pehmeitä kapseleita 8 viikon ajan, minkä jälkeen kaikille potilaille annettiin tabletteja kerran tai kahdesti päivässä tutkimuksen loppuajan. Potilaille annettiin emtrisitabiinia 200 mg kerran päivässä ja tenofoviiridisoproksiilifumaraattia 300 mg kerran päivässä (vastaten 245 mg tenofoviiridisoproksiilia). Tutkimussuunnitelman mukaan kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun vertailukelpoisuus kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun nähden katsottiin osoitetuksi, mikäli vasteen saaneiden tutkittavien osuuksissa todetun eron (kerran vuorokaudessa miinus kahdesti vuorokaudessa) 95% luottamusvälin alaraja ei ole enemmän kuin miinus 12% viikolla 48. Potilaiden keski-ikä oli 39 vuotta (vaihteluväli: 19–71); 75% oli valkoihoisia ja 78% miehiä. Lähtötilanteessa potilaiden CD4+-T-soluarvo oli keskimäärin 216 solua/mm3 (vaihteluväli: 20–775 solua/mm3) ja plasman HIV-1 RNA-arvo keskimäärin 5,0 log10 kopiota/ml (vaihteluväli: 1,7–7,0 log10 kopiota/ml).

Taulukko 2

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 ja viikolla 96** | | | | | | |
|  | **Viikko 48** | | | **Viikko 96** | | |
|  | **Annostelu kerran päivässä** | **Annostelu kahdesti päivässä** | **Ero**  **[95% lv]** | **Annostelu kerran päivässä** | **Annostelu kahdesti päivässä** | **Ero**  **[95% lv]** |
| NC= hoidon epäonnistuminen | 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] |
| Havainnot | 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] |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm3) | 186 | 198 |  | 238 | 254 |  |

Viikkoon 96 mennessä saatavilla oli genotyypitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 25:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 26:lta lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä yhdelläkään potilaalla ei todettu lopinaviiriresistenssiä. Lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä todettiin tutkimuksen aikana kehittynyt lopinaviiriresistenssi yhdellä potilaalla, jolla oli lähtötilanteessa merkitsevää resistenssiä proteaasinestäjille.

Pitkäaikainen virologinen vaste lopinaviirille/ritonaviirille (yhdistettynä nukleosidi- tai nukleotidirakenteisiin käänteiskopioijaentsyymin estäjälääkkeisiin) on todettu myös pienessä faasin II tutkimuksessa (M97-720) 360 viikon hoidon aikana. 100 potilasta hoidettiin alun perin lopinaviirilla/ritonaviirilla tutkimuksessa (jossa 51 potilasta sai 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa ja 49 potilasta sai joko 200/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa tai 400/200 mg 2 kertaa vuorokaudessa). Kaikki potilaat siirtyivät avoimeen lopinaviiri-/ritonaviiritutkimukseen annoksella 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa viikkojen 48 ja 72 välillä. Tutkimuksen keskeytti 39 potilasta (39%). 16 heistä (16%) keskeytti hoidon haittatapahtumien vuoksi, ja yksi haittatapahtuma oli yhteydessä potilaan kuolemaan. 61 potilasta vei tutkimuksen loppuun (35 potilasta saivat suositellun 400/100 mg 2 kertaa vuorokaudessa annoksen koko tutkimuksen ajan).

Taulukko 3

|  |  |
| --- | --- |
| **Tulokset viikolla 360: tutkimus M97-720** | |
|  | **Lopinaviiri/ritonaviiri (N = 100)** |
| HIV-RNA < 400 kopiota/ml | 61 % |
| HIV-RNA < 50 kopiota/ml | 59 % |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm3) | 501 |

360 hoitoviikkoa kestäneessä tutkimuksessa 28 potilaan HIV-RNA-määrä oli vahvistetusti yli 400 kopiota/ml. Näistä 19 potilaan virusisolaatit pystyttiin genotyypittämään. Tyypityksessä ei havaittu primaarisia eikä aktiivisen kohdan proteaasimutaatioita (aminohapot kohdissa 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 ja 90), eikä fenotyypeissä havaittu resistenssiä proteaasinestäjille.

*Aiemmin antiretrovirushoitoa saaneet potilaat*

M06-802 oli satunnaistettu avoin tutkimus, jossa verrattiin lopinaviiri-/ritonaviiritablettien kerran päivässä ja kahdesti päivässä toteutetun annostelun turvallisuutta, siedettävyyttä ja antiviraalista aktiivisuutta. Tutkimukseen osallistui 599 potilasta, joilla oli havaittavia virusmääriä meneillään olleen hoidon aikana. Potilaita ei ollut aikaisemmin hoidettu lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan lopinaviiri-/ritonaviiritabletteja joko 800/200 mg kerran päivässä (n = 300) tai 400/100 mg kaksi kertaa päivässä (n = 299). Potilailla oli käytössään vähintään kaksi tutkijan valitsemaa nukleosidi- tai nukleotidirakenteista käänteiskopioijan estäjää. Tutkimukseen osallistunutta potilasjoukkoa oli hoidettu jonkin verran proteaasinestäjillä. Yli puolet potilaista ei ollut koskaan aikaisemmin saanut proteaasinestäjää ja noin 80 %:lla potilaista oli viruskanta, jossa oli alle kolme proteaasinestäjiin liittyvää mutaatiota. Potilaiden keski-ikä oli 41 vuotta (vaihteluväli: 21–73 vuotta), 51 % potilaista oli valkoihoisia ja 66 % potilaista oli miehiä. Lähtötason CD4+-T-solumäärän keskiarvo oli 254 solua/mm3 (vaihteluväli: 4–952 solua/mm3) ja plasman lähtötason HIV-1 RNA määrän keskiarvo oli 4,3 log10 kopiota/ml (vaihteluväli: 1,7–6,6 log10 kopiota/ml). Noin 85 %:lla potilaista virusmäärä oli alle 100 000 kopiota/ml.

Taulukko 4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tutkimuspotilaiden virologiset vasteet viikolla 48 (tutkimus 802)** | | | |
|  | **Annostelu kerran päivässä** | **Annostelu kahdesti päivässä** | **Ero**  **[95% lv]** |
| NC= hoidon epäonnistuminen | 171/300 (57 %) | 161/299 (53,8 %) | 3,2 %  [-4,8 %, 11,1 %] |
| Havainnot | 171/225 (76,0 %) | 161/223 (72,2 %) | 3,8 %  [-4,3 %, 11,9 %] |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm3) | 135 | 122 |  |

Viikkoon 48 mennessä saatavilla oli genotyypitykseen perustuvat resistenssitutkimusten tulokset 75:ltä lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta ja 75:ltä lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneen ryhmän potilaalta, joiden virologinen vaste oli epätäydellinen. Uusia primaarisia proteaasinestäjämutaatioita (kodonit 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) todettiin lääkkeen kerran vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 6 potilaalla 75:stä (8 %) ja lääkkeen kahdesti vuorokaudessa ottaneessa ryhmässä 12 potilaalla 77:stä (16 %).

*Käyttö lapsilla*

M98-940 oli avoin lopinaviirin/ritonaviirin liuosmuotoa koskeva tutkimus, joka käsitti 100 lapsipotilasta, jotka joko eivät olleet saaneet antiretrovirushoitoa (44 %) tai olivat saaneet antiretrovirushoitoa (56 %). Kukaan potilaista ei ollut saanut NNRTI:ta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 230 mg lopinaviiria/57,5 mg ritonaviiria/m2 tai 300 mg lopinaviiria/75 mg ritonaviiria/m2. Aiemmin hoitamattomat potilaat saivat myös nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymin estäjiä. Aiemmin hoidetut potilaat saivat nevirapiinia sekä enimmillään kahta nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymin estäjää. Näiden kahden annostason turvallisuutta, tehoa ja farmakokineettistä profiilia arvioitiin kolmen hoitoviikon jälkeen kullakin potilaalla. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat annostasolla 300/75 mg/m2. Potilaiden keski-ikä oli 5 vuotta (vaihteluväli 6 kuukautta – 12 vuotta), ja 14 potilasta oli alle 2-vuotiaita ja 6 potilasta oli vuoden vanhoja tai nuorempia. Lähtötason CD4+-T-soluarvon keskiarvo oli 838 solua/mm3 ja plasman HIV-1 RNA:n 4,7 log10 kopiota/ml.

Taulukko 5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tulokset viikolla 48: tutkimus M98-940** | | |
|  | **Ei aiempaa antiretro­viraalista hoitoa (N = 44)** | **Aiempia antiretroviraalisia hoitoja (N = 56)** |
| HIV-RNA < 400 kopiota/ml | 84 % | 75 % |
| CD4+-T-soluarvojen suureneminen lähtötilanteesta keskimäärin (solua/mm3) | 404 | 284 |

KONCERT/PENTA 18 on prospektiivinen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus, jossa arvioitiin kahdesti vuorokaudessa annosteltavien 100 mg/25 mg lopinaviiri/ritonaviiritablettien farmakokineettistä profiilia, tehoa ja turvallisuutta verrattuna annosteluun kerran vuorokaudessa osana antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (cART) HIV-1-tartunnan saaneilla lapsilla, joilla oli saavutettu virologinen suppressio (n = 173). Annostus perustui painoon. Lapset soveltuivat tutkimukseen, jos he olivat iältään < 18 vuotta, painoivat ≥ 15 kg, saivat lopinaviiria/ritonaviiria sisältävää antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, HIV-1-RNA-arvo oli ollut < 50 kopiota/ml vähintään 24 viikon ajan ja jos he pystyivät nielemään tabletteja. Kun 100 mg/25 mg lopinaviiri/ritonaviiritabletteja annosteltiin kahdesti vuorokaudessa pediatrisille potilaille (n = 87), teho ja turvallisuus olivat viikon 48 kohdalla yhdenmukaiset teho- ja turvallisuuslöydösten kanssa, jotka oli tehty aiemmissa aikuisilla ja pediatrisilla potilailla toteutetuissa tutkimuksissa, jotka koskivat lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä kahdesti vuorokaudessa. 48 viikkoa kestävän seurannan aikana virusmäärä nousi vahvistetusti uudelleen (≥ 50 kopiota/ml) useammin niillä pediatrisilla potilailla, jotka saivat lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran vuorokaudessa (12 %) verrattuna kahdesti vuorokaudessa tabletteja saaneisiin potilaisiin (8 %, p=0,19). Tämä johtui pitkälti huonommasta hoitoon sitoutumisesta tabletteja kerran vuorokaudessa saaneiden ryhmässä. Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaa annostelua puoltavia tehotietoja vahvistaa farmakokineettisten parametrien ero, joka puoltaa merkitsevästi annostelua kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

**5.2 Farmakokinetiikka**

Yhtä aikaa ritonaviirin kanssa annetun lopinaviirin farmakokineettisiä ominaisuuksia on arvioitu terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla ja HIV-tartunnan saaneilla potilailla; tuntuvia eroja näiden kahden ryhmän välillä ei havaittu. Lopinaviiri metaboloituu käytännössä täysin CYP3A-isoentsyymin vaikutuksesta. Ritonaviiri estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa lopinaviirin pitoisuutta plasmassa. Eri tutkimuksissa lopinaviirin/ritonaviirin annostasolla 400/100 mg kahdesti päivässä saavutetaan keskimääräinen plasman vakaan tilan lopinaviiripitoisuus, joka on 15 ‑ 20-kertainen ritonaviiriin nähden HIV-tartunnan saaneilla potilailla. Ritonaviirin pitoisuudet plasmassa ovat alle 7 % verrattuna ritonaviiriannokseen 600 mg kahdesti päivässä. Lopinaviirin antiviraalinen EC50 *in vitro* on noin 10-kertaa alhaisempi ritonaviiriin verrattuna. Lopinaviirin/ritonaviirin antiviraalinen vaikutus perustuu siis lopinaviiriin.

Imeytyminen

Annettaessa lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400/100 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan ilman ruokailurajoitusta, keskimääräinen lopinaviirin huippupitoisuus plasmassa (Cmax) ± SD oli 12,3 ± 5,4 mikrog/ml, ja se saavutettiin noin 4 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta. Keskimääräinen vakaan tilan pienin pitoisuus ennen aamuannosta oli 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinaviirin AUC oli 12 tunnin annosvälillä keskimäärin 113,2 ± 60,5 mikrog∙h/ml. Ritonaviirin kanssa samassa valmisteessa olevan lopinaviirin absoluuttista hyötyosuutta ihmisellä ei ole vahvistettu.

Ruokailun vaikutus oraaliseen imeytymiseen

Lopinaviiri/ritonaviiritablettien (400/100 mg) kerta-annoksen antamiseen aterian jälkeen (runsaasti rasvaa, 872 kcal, joista 56 % rasvasta) ei liittynyt merkitseviä Cmax- ja AUCinf-arvon muutoksia verrattuna tilanteeseen, jossa lääke annettiin paaston jälkeen. Siksi lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Lopinaviiri/ritonaviiritableteilla todettu farmakokineettinen vaihtelu on erilaisten aterioiden yhteydessä pienempää kuin lopinaviiri/ritonaviiri pehmeillä kapseleilla.

Jakautuminen

Vakaassa tilassa lopinaviiri sitoutuu seerumin proteiineihin noin 98 ‑ 99 %:sesti. Lopinaviiri sitoutuu sekä alfa-1 happamaan glykoproteiiniin (AAG) että albumiiniin, mutta sen affiniteetti AAG:hen on suurempi. Vakaassa tilassa lopinaviirin sitoutuminen proteiiniin pysyy vakiona todettujen pitoisuuksien alueella, joka saavutetaan antamalla 400/100 mg lopinaviiria/ritonaviiria kahdesti päivässä, ja se on samankaltainen terveillä ja HIV-positiivisilla potilailla.

Biotransformaatio

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt kokeet osoittavat, että lopinaviirin metabolia on ensisijaisesti oksidatiivista. Lopinaviiri metaboloituu laajalti maksan sytokromi-P450-järjestelmän kautta, lähes yksinomaan CYP3A-isoentsyymin vaikutuksesta. Ritonaviiri on potentti CYP3A:n estäjä, joka estää lopinaviirin metaboliaa ja suurentaa siten plasman lopinaviiripitoisuutta. Ihmisellä 14C-lopinaviiria käyttäen tehty tutkimus osoitti, että 89% lopinaviirin/ritonaviirin kerta-annoksen 400/100 mg jälkeen mitatusta plasman radioaktiivisuudesta oli peräisin kanta-aineesta. Vähintään 13 lopinaviirin oksidatiivista metaboliittia on tunnistettu ihmisellä. Antiviraalisesti vaikuttavat päämetaboliitit ovat 4-okso- ja 4-hydroksimetaboliitin muodostama epimeerinen pari, mutta ne muodostavat vain vähäisen osan plasman kokonaisradioaktiivisuudesta. Ritonaviirin on osoitettu indusoivan metabolisia entsyymejä ja siten omaa metaboliaansa ja todennäköisesti lopinaviirin aineenvaihduntaa. Ennen annosta mitattavat lopinaviiripitoisuudet pienenevät ajan myötä annon jatkuessa ja vakiintuvat noin 10 päivän - 2 viikon kuluttua.

Eliminaatio

400/100 mg 14C-lopinaviiri/ritonaviiriannoksen jälkeen noin 10,4 ± 2,3% annetusta 14C-lopinaviirianoksesta erittyy virtsaan ja 82,6 ± 2,5% ulosteeseen. Muuttumattoman lopinaviirin osuus oli noin 2,2% annetusta annoksesta virtsassa ja 19,8% ulosteessa. Toistuvassa annostelussa alle 3% lopinaviiriannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Lopinaviirin tehokas (ylin ‑ alin) puoliintumisaika 12 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 5 - 6 tuntia, ja lopinaviirin näennäinen oraalinen puhdistuma (CL/F) on 6 – 7 l/h.

Kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu: kerran vuorokaudessa otetun lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa on tutkittu HIV-positiivisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempia antiretroviraalisia hoitoja. Lopinaviiria/ritonaviiria (annoksena 800/200 mg) annettiin yhdessä emtrisitabiinin (200 mg) ja tenofoviiridisoproksiilifumaraatin (300 mg) kanssa. Kaikki lääkkeet otettiin kerran vuorokaudessa. Kun lopinaviiria/ritonaviiria annettiin toistuvasti 800/200 mg annoksina kerran vuorokaudessa ja ilman ateriarajoituksia 2 viikon ajan (n = 16), lopinaviirin huippupitoisuus plasmassa (Cmax) -keskiarvo ± keskihajonta oli 14,8 ± 3,5 µg/ml noin 6 tuntia lääkkeenannon jälkeen. Vakaan tilan keskimääräinen pitoisuus ennen aamuannosta oli 5,5 ± 5,4 µg/ml. Lopinaviirin AUC-arvo 24 tunnin annosvälillä oli keskimäärin 206,5 ± 89,7 µg·h/ml.

Kahdesti vuorokaudessa tapahtuvaan annosteluun verrattuna kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu pienentää Cmin/Calin-arvoja noin 50%.

Erityisryhmät

*Pediatriset potilaat*

Alle 2-vuotiaista lapsista farmakokineettistä tietoa on rajoitetusti. Lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuoksen farmakokinetiikkaa annoksella 300/75 mg/m2 kahdesti päivässä ja 230/57,5 mg/m2 kahdesti päivässä on tutkittu kaikkiaan 53 lapsipotilaalla, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen. Keskimäärin lopinaviirin vakaan tilan AUC oli 72,6 ± 31,1 mikrog•h/ml, Cmax 8,2 ± 2,9 mikrog/ml ja Cmin 3,4 ± 2,1 mikrog/ml sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet lopinaviiri/ritonaviiri-oraaliliuosta 230/57,5 mg/m2 kahdesti päivässä ilman nevirapiinia (n=12); vastaavat tulokset olivat 85,8 ± 36,9 mikrog•h/ml, 10,0 ± 3,3 mikrog/ml ja 3,6 ± 3,5 mikrog/ml sen jälkeen, kun potilaat olivat saaneet 300/75 mg/m2 kahdesti päivässä nevirapiinin kera (n=12). Annostasolla 230/57,5 mg/m2 kahdesti päivässä ilman nevirapiinia ja 300/75 mg/m2 kahdesti päivässä nevirapiinin kanssa saavutettiin samanlaiset lopinaviirin pitoisuudet plasmassa kuin aikuispotilailla, jotka saivat 400/100 mg kahdesti päivässä ilman nevirapiinia

*Sukupuoli, rotu ja ikä*

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vanhuksilla. Ikään tai sukupuoleen liittyviä farmakokinetiikan eroja ei ole havaittu aikuispotilailla. Rodusta johtuvia farmakokinetiikan eroja ei ole havaittu.

*Raskauden aikana ja synnytyksen jälkeen*

Avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 12 HIV-tartunnan saanutta raskaana olevaa naista, jotka olivat alle 20. raskausviikolla ja joilla oli käytössä kombinaatioantiretroviraalihoito, saivat aluksi lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg / 100 mg (kaksi 200 mg:n / 50 mg:n tablettia) kaksi kertaa päivässä raskausviikolle 30 saakka. Raskausviikolla 30 annosta nostettiin 500/125 mg:aan (kaksi 200 mg:n / 50 mg:n tablettia sekä yksi 100 mg:n / 25 mg:n tabletti) kahdesti päivässä kunnes oli kulunut 2 viikkoa synnytyksestä. Lopinaviirin plasmapitoisuudet mitattiin neljästi 12 tunnin ajalta toisella raskauskolmanneksella (raskausviikoilla 20–24), kolmannella raskauskolmanneksella ennen annoksen kasvattamista (raskausviikolla 30), kolmannella raskauskolmanneksella ennen annosnostoa (raskausviikolla 30), kolmannella raskauskolmanneksella annoksen kasvattamisen jälkeen (raskausviikolla 32) sekä 8 viikon kuluttua synnytyksestä. Annoksen kasvattaminen ei johtanut merkitsevään plasman lopinaviiripitoisuuden nousuun.

Toisessa avoimessa farmakokineettisessä tutkimuksessa 19 HIV-tartunnan saaneelle raskaana olevalle naiselle annettiin lopinaviiria/ritonaviiria annoksella 400 mg / 100 mg kahdesti päivässä osana kombinaatioantiretroviraalilääkitystä ennen hedelmöittymistä ja raskauden aikana. Plasman kokonaislopinaviiripitoisuuden sekä vapaan pitoisuuden farmakokineettinen analyysi tehtiin verikokeiden avulla. Verikokeet otettiin ennen lääkeannosta sekä 12 tunnin ajanjaksolta toisella ja kolmannella raskauskolmanneksella, syntymähetkellä sekä 4–6 viikkoa synnytyksen jälkeen (naisilta, jotka jatkoivat hoitoa synnytyksen jälkeen).

HIV-1-tartunnan saaneiden raskaana olevien naisten, jotka saivat kahdesti päivässä annosteltuja lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg / 100 mg -tabletteja, farmakokineettiset tiedot on esitetty taulukossa 6 (ks. kohta 4.2).

Taulukko 6

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Lopinaviirin keskimääräiset (%CV) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit HIV-tartunnan saaneilla raskaana olevilla naisilla** | | | |
| **Farmakokineettinen parametri** | **2. raskauskolmannes** **n = 17\*** | **3. raskauskolmannes** **n = 23** | **Synnytyksen jälkeen** **n = 17\*** |
| AUC0–12 μg•hr/ml | 68,7 (20,6) | 61,3 (22,7) | 94,3 (30,3) |
| Cmax | 7,9 (21,1) | 7,5 (18,7) | 9,8 (24,3) |
| Cennen annosta μg /ml | 4,7 (25,2) | 4,3 (39,0) | 6,5 (40,4) |
| \* n = 18 Cmax-arvolle  \*\* n = 16 Cennen annosta -arvolle | | | |

*Munuaisten vajaatoiminta*

Lopinaviirin/ritonaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska lopinaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, kokonaispuhdistuman vähenemistä ei kuitenkaan ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

*Maksan vajaatoiminta*

Moniannostutkimuksessa lopinaviirilla/ritonaviirilla (400/100 mg kahdesti päivässä) verrattiin lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien HIV-potilaiden lopinaviirin vakaan tilan farmakokineettisiä parametrejä sellaisiin HIV-potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti. Lopinaviirin kokonaispitoisuuksissa havaittiin rajallista suurenemista (noin 30 %), mutta tällä ei odoteta olevan kliinistä merkitystä (ks. kohta 4.2).

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvia annoksia käyttäen tehdyt toksisuustutkimukset jyrsijöillä ja koirilla osoittivat tärkeimmiksi kohde-elimiksi maksan, munuaiset, kilpirauhasen, pernan ja veren punasolut. Maksaan liittyvinä muutoksina todettiin solujen turpoamista ja fokaalista degeneraatiota. Näitä muutoksia aiheuttavat pitoisuudet olivat verrattavissa kliiniseen pitoisuuteen ihmisellä tai sitä vähäisempiä, mutta eläimillä käytetyt annokset olivat yli 6-kertaisia kliiniseen annossuositukseen nähden. Lievää munuaistubulusten degeneraatiota todettiin hiirillä, joilla lopinaviiri/ritonaviiripitoisuus oli vähintään kaksinkertainen ihmisen pitoisuussuositukseen nähden; rotalla ja koiralla ei munuaisvaikutusta ilmennyt. Seerumin tyroksiinin aleneminen lisäsi TSH:n vapautumista, jolloin seurauksena oli follikkelisolujen hypertrofia rotan kilpirauhasessa. Muutokset korjaantuivat, kun vaikuttavan aineen käyttö lopetettiin, eikä niitä esiintynyt hiirellä eikä koiralla. Coombs-negatiivista anisosytoosia ja poikilosytoosia esiintyi rotalla mutta ei hiirellä eikä koiralla. Pernan laajentumaa ja histiosytoosia tavattiin rotalla mutta ei muilla lajeilla. Seerumin kolesteroli kohosi jyrsijöillä mutta ei koirilla, ja triglyseridit kohosivat vain hiirellä.

In vitro tutkimuksissa kloonatut ihmisen sydämen kaliumkanavat (HERG) salpautuivat 30% :sti lopinaviiri/ritonaviiripitoisuuden ollessa suurin tutkittu. Tämä lopinaviiripitoisuus on 7-kertainen verrattuna tyypilliseen kokonaispitoisuuteen plasmassa ja 15-kertainen verrattuna vapaan lopinaviirin huippupitoisuuteen plasmassa ihmisellä suurinta suositeltavaa hoitoannosta käytettäessä. Nämä lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät kuitenkaan viivästyttäneet repolarisaatiota Purkinjen säikeissä koiralla. Pienemmät lopinaviiri/ritonaviiripitoisuudet eivät salvanneet kaliumkanavia (HERG) merkitsevästi. Tutkittaessa jakaantumista kudoksiin, rotalla ei todettu vaikuttavan aineen merkitsevää kertymistä sydämeen; sydämestä 72 tunnin aikana mitattu AUC-arvo oli noin 50 % plasmasta mitatusta AUC-arvosta. Tämän perusteella voidaan olettaa, etteivät lopinaviiripitoisuudet sydämessä ole merkitsevästi suurempia kuin plasmassa.

Koirilla on EKG-rekisteröinnissä havaittu U-aaltoja PR-välin pitenemisen ja bradykardian yhteydessä. Näiden vaikutusten uskotaan johtuvan elektrolyyttitasapainon häiriöstä. Näiden prekliinisten tietojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tämän lääkkeen mahdollisia sydänvaikutuksia ihmisellä ei kuitenkaan voida sulkea pois (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.8).

Rotilla tavattiin embryofetotoksisuutta (tiineyden keskeytyminen, sikiöiden elinkyvyn heikkeneminen, sikiöiden huono painonkehitys, luustomuutosten lisääntyminen) ja postnataalista kehitystoksisuutta (poikasten eloonjääneisyyden väheneminen) emolle toksisilla annostuksilla. Systemaattinen altistus lopinaviirille/ritonaviirille emolle toksisilla ja kehitystoksisilla annostuksilla oli vähäisempi kuin aiottu terapeuttinen altistus ihmisellä.

Pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset lopinaviiri/ritonaviirilla hiirillä osoittivat ei-perimämyrkyllisen, mitogeenisen induktion maksatuumoreissa, millä yleisesti katsotaan olevan vähän merkitystä ihmisen riskin kannalta.

Rotilla tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa ei havaittu tuumorigeenisiä vaikutuksia. Lopinaviiri/ritonaviiri ei osoittautunut mutageeniseksi tai klastogeeniseksi useissa in vitro ja in vivo tutkimuksissa, joihin kuuluivat Amesin takaisinmutaatiotesti bakteereilla, hiiren lymfoomatesti, hiiren mikrotumatesti ja ihmisen lymfosyyttien kromosomiaberraatiotesti.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

Tabletin sisältö

Sorbitaanilauraatti

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kopovidoni

Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli

Hydroksipropyyliselluloosa

Talkki

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Polysorbaatti 80

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

HDPE-purkki: Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

**6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Katso lääkkeen avatun pakkauksen säilytysolosuhteet kohdasta 6.3.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

OPA/Al/PVC-alumiini-läpipainopakkaus. Saatavilla olevat pakkauskoot:

* 60 (2 pahvirasiaa, joissa 30 tai 2 pahvirasiaa, joissa 30x1 yksittäispakattua tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa valkoinen, läpinäkymätön, polypropyleenikierrekorkki ja alumiinitiiviste sekä kuivausaine. Saatavilla olevat pakkauskoot:

* 1 purkki, jossa 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

OPA/Al/PVC-alumiini-läpipainopakkaus. Saatavilla olevat pakkauskoot:

* 120 (4 pahvirasiaa, joissa 30 tai 4 pahvirasiaa, joissa 30x1 yksittäispakattua tablettia) tai 360 (12 pahvirasiaa, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa valkoinen, läpinäkymätön, polypropyleenikierrekorkki ja alumiinitiiviste sekä kuivausaine. Saatavilla olevat pakkauskoot:

* 1 purkki, jossa 120 kalvopäällysteistä tablettia.
* Monipakkaus, jossa 360 (3 purkkia, joissa 120 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14 tammikuu 2016

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 marraskuu 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

**LIITE II**

1. **ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
2. **TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

1. **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

# A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Mylan Hungary Kft

H­2900 Komárom, Mylan utca 1

Unkari

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

# B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu reseptilääke (katso liite I: Valmisteyhteenveto, kohta 4.2).

# C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

* **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Vaatimukset tämän lääkevalmisteen määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta määritetään unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja sen päivityksissä, jotka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

# D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

* **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinehallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinehallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Lisäksi päivitetty RMP tulee toimittaa

* Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
* kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

# A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 (4 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

120x1 (4 pakkausta, joissa 30x1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

360 (12 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/004

EU/1/15/1067/006

EU/1/15/1067/005

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

1. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

30x1 kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/004 - 120 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/15/1067/006 - 120x1 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/15/1067/005 - 360 kalvopäällysteistä tablettia

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

|  |
| --- |
| **LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  **LÄPIPAINOPAKKAUS** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA (PURKKI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg /50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/008

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPURKKIPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA (SINISEN LAATIKON KANSSA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

Monipakkaus: 360 (3 purkkia, joissa 120 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/007

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPURKKIPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA (ILMAN SINISTÄ LAATIKKOA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

Osa monipakkausta, ei myydä erikseen.

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/007

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg lopinaviiria ja 50 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

120 kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/007

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN ULOMPI PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 (2 pakkausta, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

60x1 (2 pakkausta, joissa 30x1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/001

EU/1/15/1067/002

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSEN SISEMPI PAHVIRASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg /25 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

30 kalvopäällysteistä tablettia

30x1 kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/001 - 60 kalvopäällysteistä tablettia

EU/1/15/1067/002 - 60x1 kalvopäällysteistä tablettia

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Viatris Limited

1. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

1. ERÄNUMERO

Lot

1. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIRASIA (PURKKI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg ritonaviiria farmakokinetiikan tehostajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Älä niele kuivausainetta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/003

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKKI (ETIKETTI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit

lopinaviiri/ritonaviiri

1. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg lopinaviiria ja 25 mg ritonaviiria farmakokinetiikan muuntajana.

1. LUETTELO APUAINEISTA
2. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

60 kalvopäällysteistä tablettia

1. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (-REITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

1. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

1. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN
2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä avattu pakkaus 120 päivän sisällä.

1. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
2. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
3. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

1. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1067/003

1. ERÄNUMERO

Lot

1. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
2. KÄYTTÖOHJEET
3. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

# B. PAKKAUSSELOSTE

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit**

lopinaviiri/ritonaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.**

1. Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
2. Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
3. Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
4. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Viatris on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta

3. Miten Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Viatris on ja mihin sitä käytetään**

* Lääkärisi on määrännyt sinulle lopinaviiria/ritonaviiria HIV-infektion hoitoon. Lopinaviiri/ritonaviiri hillitsee HIV-infektion etenemistä elimistössä.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
* Lopinaviiria/ritonaviiria käyttävät vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, joilla on HIV-infektio eli AIDSia aiheuttava virustartunta.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri. Lopinaviiri/ritonaviiri on antiretroviruslääke. Se kuuluu proteaasinestäjien ryhmään.
* Lopinaviiri/ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi ja päättää, mitkä lääkkeet sopivat sinulle parhaiten.

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta**

**Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta, jos:**

* olet allerginen lopinaviirille, ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
* sinulla on vaikeita maksavaivoja.

**Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:**

* astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon; näitä lääkkeitä voi ehkä hankkia myös ilman reseptiä);
* suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami (ahdistuneisuuden ja/tai univaikeuksien hoitoon);
* pimotsidi (skitsofrenian hoitoon);
* ketiapiini (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon);
* lurasidoni (masennuksen hoitoon);
* ranolatsiini (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon);
* sisapridi (eräiden mahavaivojen hoitoon);
* ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (päänsärkyjen hoitoon);
* amiodaroni, dronedaroni (rytmihäiriöiden hoitoon);
  + lovastatiini, simvastatiini (kolesteroliarvoja alentavia lääkkeitä);
  + lomitapidi (kolesteroliarvoja alentava lääke);
  + alfutsosiini (käytetään miehillä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon);
  + fusidiinihappo (käytetään stafylokokki-bakteerien aiheuttamien ihoinfektioiden, kuten märkäruven ja infektoituneen ihottuman, hoitoon. Fusidiinihappoa voidaan käyttää lääkärin valvonnassa pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
  + kolkisiini (kihdin hoitoon) jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
  + elbasviiri/gratsopreviiri (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV]);
  + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV] );
  + neratinibi (rintasyövän hoitoon);
* avanafiili tai vardenafiili (erektiohäiriöiden hoitoon);
* sildenafiili keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa); hoitoon. Sildenafiilia voidaan käyttää erektiohäiriöiden hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
* mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet.

**Tutustu jäljempänä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris” olevaan luetteloon.** Siinä kerrotaan tietyistä muista lääkkeistä, joiden kohdalla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Jos käytät tällä hetkellä jotain näistä lääkkeistä, pyydä lääkäriäsi tekemään tarpeelliset muutokset joko muiden sairauksiesi lääkitykseen tai antiviraalilääkitykseesi.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta.

**Tärkeää tietoa**

* Lopinaviiria/ritonaviiria käyttäville voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä sairauksia. Siksi sinun on pysyttävä edelleen lääkärisi hoidossa lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.

**Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi on tai on ollut**

* **Hemofilia** (tyyppi A tai B), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi suurentaa verenvuotoriskiä.
* **Diabetes**, sillä lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu verensokeriarvojen suurenemista.
* Aiempia **maksavaivoja**, sillä potilailla, joilla on aiemmin ollut jokin maksasairaus, esimerkiksi krooninen B- tai C-hepatiitti, on tavallista suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

**Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi esiintyy jotakin seuraavista**

* Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, hengitysvaikeudet tai käsivarsien ja jalkojen voimakas lihasheikkous, sillä nämä voivat olla suurentuneen maitohappomäärän oireita.
* Jano, tiheä virtsaamistarve, näön hämärtyminen tai painon lasku, sillä nämä voivat olla kohonneiden verensokeriarvojen oireita.
* Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, sillä korkeat veren rasva-arvot (triglyseridiarvot) ovat haimatulehduksen riskitekijä ja nämä oireet voivat olla haimatulehduksen oireita.
* Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja taustallaan opportunistisia infektioita, voi näiden edellisten infektioiden oireita ja merkkejä ilmetä pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.
* HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi otollisessa tilanteessa ilmenevien opportunisti-infektioiden lisäksi kehittyä myös autoimmuunisairaus (immuunipuolustus käy elimistön omien terveiden kudosten kimppuun).

Autoimmuunisairaus voi ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos havaitset tulehduksen merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkous, käsistä ja jalkateristä alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous, sydämentykytykset, vapina tai hyperaktiivisuus, kerro niistä välittömästi lääkärillesi tarvittavan hoidon saamiseksi.

* **Nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua** (etenkin lonkassa, polvessa tai olkapäässä) ja liikkumis­vaikeuksia, sillä joillekin potilaille voi kehittyä näiden lääkkeiden käytön aikana luusairaus nimeltä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun verenkierron heikkenemisestä). Sairauden kehittymisriskiä suurentavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon pituus, kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunipuutteisuus (immuunijärjestelmän toiminnan heikkeneminen) ja suuri painoindeksi.
* **Lihaskipu,** -arkuus tai -heikkous etenkin näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia.
* Huimaus, huimauksen tunne, pyörtyminen tai tunne epänormaaleista sydämenlyönneistä. Lopinaviiria/ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia sydämen rytmiin ja sydämen sähköiseen toimintaan. Nämä muutokset voidaan havaita EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä).

**Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käytätte, olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä.**

* antibiootit (esim. rifabutiini, rifampisiini, klaritromysiini);
* syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, ibrutinibi, venetoklaksi, useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini);
* verenohennuslääkkeet (esim. dabigatraanieteksilaatti, edoksabaani, rivaroksabaani, vorapaksaari ja varfariini);
* masennuslääkkeet (esim. tratsodoni, bupropioni);
* epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini, valproaatti);
* sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli);
* kihtilääkkeet (esim. kolkisiini). Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta kolkisiinin kanssa, jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (katso myös kohta ‘**Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta**);
* tuberkuloosilkkeet (bedakiliini, delamanidi);
* viruslääkkeet aikuisten kroonisen hepatiitti C-virusinfektion (HCV) hoitoon (esim. glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri);
* erektiolääkkeet (esim. sildenafiili, tadalafiili);
* fusidiinihappo käytettynä pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (esim. luumätä);
* sydänlääkkeet, esim.
* digoksiini
* kalsiuminestäjät (esim. felodipiini, nifedipiini, nikardipiini)
* rytmihäiriölääkkeet (esim. bepridiili, systeeminen lidokaiini, kinidiini);
* HIV CCR5-estäjä (esim. maraviroki);
* HIV-1-integraasin estäjä (esim. raltegraviiri);
* lääkkeet, joita käytetään alhaisen verihiutalemäärän hoitoon (esim. fostamatinibi);
* levotyroksiini (käytetään kilpirauhaseen liittyvien ongelmien hoitoon);
* kolesteroliarvoja alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini);
* lääkkeet, joita käytetään astman ja muiden kroonisten keuhkosairauksien, kuten keuhkoahtaumataudin (COPD) hoitoon (esim. salmeteroli);
* lääkkeet, joita käytetään keuhkoverenpainetauden hoitoon (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) (esim. bosentaani, riosiguaatti, sildenafiili, tadalafiili);
* immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (esim. siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini), takrolimuusi);
* tupakoinnin lopettamisessa käytettävät lääkkeet (esim. bupropioni);
* kipulääkkeet (esim. fentanyyli);
* morfiinia muistuttavat lääkkeet (esim. metadoni);
* ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI-lääkkeet) (esim. efavirentsi, nevirapiini);
* ehkäisytabletit tai ehkäisylaastarit raskauden ehkäisyyn (ks. kohta **Ehkäisy** alla);
* proteaasinestäjät (esim. fosamprenaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri);
* rauhoittavat lääkkeet (esim. pistoksena annettava midatsolaami);
* steroidit (esim. budesonidi, deksametasoni, flutikasonipropionaatti, etinyyliestradioli, triamsinoloni).

**Tutustu edellä kohdassa “Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa” olevaan luetteloon.** Siinä annetaan tietoa lääkkeistä, joita ei saa käyttää Lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

**Erektiolääkkeet (avanafiili, vardenafiili, sildenafiili, tadalafiili)**

* **Älä käytä lopinaviiria/ritonaviiria**, jos käytät avanafiilia tai vardenafiilia.
* Lopinaviiria/ritonaviiria ei saa käyttää yhdessä keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) hoitoon käytettävän sildenafiilin kanssa (ks. myös kohta **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta** edellä).
* Jos käytät sildenafiilia tai tadalafiilia yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, tiettyjen haittavaikutusten riski voi olla tavallista suurempi. Sellaisia ovat esimerkiksi alhainen verenpaine, pyörtyminen, näköhäiriöt ja erektio, joka kestää yli 4 tuntia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, hakeudu **välittömästi** lääkäriin, ettei sinulle tulisi pysyviä penisvaurioita. Lääkärisi voi kertoa sinulle näistä oireista.

**Ehkäisy**

* Jos käytät ehkäisytabletteja tai ehkäisylaastaria raskauden ehkäisyyn, käytä lisäksi myös jotakin toista tai toisentyyppistä ehkäisymenetelmää (esim. kondomia), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi heikentää ehkäisytablettien ja -laastarien tehoa.

**Raskaus ja imetys**

* Kerro lääkärillesi **välittömästi**, jos suunnittelet lapsen hankkimista, olet tai epäilet olevasi raskaana tai imetät.
* Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.
* Naisille, joilla on HIV, ei suositella imettämistä, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu erikseen. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia), joiden vuoksi sinun on vaikea ajaa tai käyttää koneita turvallisesti. Ota sen sijaan yhteys lääkäriisi.

**Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta käytetään**

|  |
| --- |
| On tärkeää, että nielaiset Lopinavir/Ritonavir Viatris -tabletit kokonaisena. Niitä ei saa pureskella, rikkoa eikä murskata. Potilaille, joilla on vaikeuksia niellä tabletteja, pitäisi tarkistaa sopivampien muotojen saatavuus. |

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Miten paljon Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta otetaan? Mihin aikaan se otetaan?**

**Aikuiset**

* Aikuisten tavanomainen annos on 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa eli 12 tunnin välein yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, voivat ottaa lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran päivässä annoksena 800/200 mg. Lääkärisi kertoo sinulle, montako tablettia otat. Aikuiset potilaat, joilla on aikaisemmin ollut käytössä muita antiviraalisia lääkkeitä, voivat ottaa lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä 800 mg/200 mg annoksena jos lääkäri katsoo tämän tarkoituksenmukaiseksi.
* Lopinaviiria/ritonaviiria ei tule ottaa kerran päivässä yhdessä efavirentsin, nevirapiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa.
* Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

**Lapset**

* Lääkäri laskee lapsille sopivan annoksen (tablettimäärän) lapsen pituuden ja painon perusteella.
* Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Lopinaviiria/ritonaviiria on saatavilla myös 100/25 mg kalvopäällysteisinä tabletteina.

**Jos otat tai lapsesi ottaa enemmän Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta kuin sinun pitäisi**

* Jos huomaat ottaneesi enemmän lopinaviiria/ritonaviiria kuin sinun piti, ota heti yhteys lääkäriin.
* Jos et saa yhteyttä lääkäriin, mene sairaalaan.

**Jos unohdat tai lapsesi unohtaa ottaa Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta**

*Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kaksi kertaa päivässä*

* Jos huomaat unohtaneesi annoksen 6 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
* Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 6 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

*Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä*

* Jos huomaat unohtaneesi annoksen 12 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
* Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 12 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

**Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen ottamisen**

* Älä lopeta lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä äläkä muuta sen annosta ennen kuin olet puhunut asiasta lääkärisi kanssa.
* Lopinaviiri/ritonaviiri tulee aina ottaa joka päivä, jotta HIV-infektio pysyisi kurissa. Se täytyy ottaa myös siinä tapauksessa, että vointisi tuntuu jo oikein hyvältä.
* Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan, sinulla on parhaat mahdollisuudet hidastaa lääke­resistenssin kehittymistä.
* Jos et pysty ottamaan lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan jonkin haittavaikutuksen vuoksi, kerro siitä heti lääkärillesi.
* Huolehdi aina siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria, jotta lääkkeet eivät lopu kesken. Jos matkustat tai joudut sairaalaan, huolehdi siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria siihen saakka, että pystyt hankkimaan lisää lääkettä.
* Jatka lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, myös lopinaviiri/ritonaviiri voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joskus voi olla vaikeaa erottaa lopinaviirin/ritonaviirin haittavaikutukset muiden käyttämiesi lääkkeiden haitta­vaikutuksista ja HIV-infektion komplikaatioista.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

**Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka ottivat tätä lääkettä.** Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy tällaisia tai muita oireita. Jos tilanne jatkuu tai pahenee, hakeudu lääkärin hoitoon.

**Hyvin yleiset:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

* ripuli;
* pahoinvointi;
* ylähengitystieinfektiot.

**Yleiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

* haimatulehdus;

- oksentelu, vatsan pullotus, ala- ja ylävatsakipu, ilmavaivat, ruoansulatusvaivat, ruokahalun heikkeneminen, mahahapon mahdollisesti kivulias nousu ruokatorveen;

* **Kerro lääkärillesi**, jos sinulle kehittyy pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua. Ne saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitista).

- mahalaukun, ohutsuolen tai paksusuolen turvotus tai tulehdus;

- korkeat veren kolesteroliarvot, korkeat veren triglyseridiarvot (tietyt rasva-arvot), korkea verenpaine;

- elimistön sokeritasapainon heikkeneminen (myös diabetes), painon lasku;

- veren punasolujen väheneminen, tulehduksia torjuvien veren valkosolujen väheneminen;

- ihottuma, ekseemaihottuma, rasvaisen ihon karstoittuminen;

- huimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet;

- uupumus, voimattomuus, jaksamattomuus, päänsärky (myös migreeni);

- peräpukamat;

- maksatulehdus, myös maksaentsyymiarvojen suureneminen;

- allergiset reaktiot, myös nokkosihottuma ja suutulehdus;

- alahengitystieinfektiot;

- imusolmukkeiden suureneminen;

- erektiohäiriöt, poikkeavan runsaat tai pitkittyneet kuukautiset tai kuukautisten poisjääminen;

- lihasten häiriöt kuten lihasheikkous ja lihaskrampit, nivelten, lihasten ja selän kipu;

- ääreishermoston vauriot;

- öinen hikoilu, kutina, ihottuma (myös näppylöiden nouseminen iholle), ihon infektio, ihon tai karvatuppien tulehdus, nesteen kertyminen soluihin tai kudoksiin.

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- poikkeavat unet;

- makuaistin häviäminen tai muutokset;

- hiustenlähtö;

- sydämen toimintaa kuvaavassa EKG-käyrässä näkyvä muutos, ns. eteis-kammiokatkos;

- valtimoiden ahtautuminen, joka voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen;

- verisuonten ja hiussuonten tulehdukset;

- sappitietulehdus;

- hallitsematon vapina;

- ummetus;

- veritulpasta johtuva syvä laskimotulehdus;

- suun kuivuminen;

- ulosteen karkailu;

- pohjukaissuolen tulehdus, ruoansulatuskanavan haavauma, verenvuoto ruoansulatuskanavasta tai peräsuolesta;

- punasolut virtsassa;

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus;

- maksan rasvoittuminen, maksan suureneminen;

- kivesten vajaatoiminta;

- piilevän infektion oireiden paheneminen (elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä);

- ruokahalun voimistuminen;

- poikkeavan korkeat veren bilirubiiniarvot (punasolujen hajoamisessa muodostuva väriaine);

- seksuaalisen halukkuuden väheneminen;

- munuaistulehdus;

- riittämättömän verenkierron aiheuttama paikallinen luukuolio;

- suun haavaumat, mahalaukun ja suolen tulehdus;

- munuaisten vajaatoiminta;

- lihassyiden hajoaminen, jolloin niiden sisältöä (myoglobiinia) vapautuu verenkiertoon;

- jommankumman tai molempien korvien soiminen, esimerkiksi suhina tai vihellys;

- vapina;

- sydämen läppävika (kolmiliuskaläpän vuoto);

- kiertohuimaus;

- silmien häiriöt, näköhäiriöt;

- painon nousu.

**Harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- vaikea tai hengenvaarallinen ihottuma ja ihon rakkulamuodostus (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme).

**Tuntematon:** saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- munuaiskivet.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa tai etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä avattu muovipakkaus 120 päivän sisällä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää**

* Vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri.
* Muut aineet ovat sorbitaanilauraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, kopovidoni, natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, polysorbaatti 80.

**Lopinavir/Ritonavir** **Viatris -valmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkintänä ”MLR3” ja toisella puolella ei mitään.

Niitä on saatavilla läpipainopakkausten monipakkauksissa, joissa on 120, 120x1 (4 pahvirasiaa, joissa 30 tai 30x1 tablettia) tai 360 (12 pahvirasiaa, joissa 30 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia, ja muovipurkeissa (jotka sisältävät kuivausaineen, jota **ei** saa syödä), joissa on 120 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkauksissa, joissa on 360 (3 kpl 120 tabletin purkkeja) kalvopäällysteistä purkkia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija:**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

**Valmistaja:**

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1

Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: + 370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ s.r.o.  Tel: +420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft.  Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tlf: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**  Arcana Arzneimittel GmbH  Tel: +43 1 416 2418 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z o.o.  Tel: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 1 8711600 | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 (0) 2 612 46921 | **Suomi/Finland**  Viatris Oy  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals Limited  Τηλ: +357 22863100 | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: + 371 676 055 80 |  |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit**

lopinaviiri/ritonaviiri

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tai lapsellesi tärkeitä tietoja.**

* Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
* Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
* Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
* Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Viatris on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta

3. Miten Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistettakäytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Lopinavir/Ritonavir Viatris on ja mihin sitä käytetään**

* Lääkärisi on määrännyt sinulle lopinaviiria/ritonaviiria HIV-infektion hoitoon. Lopinaviiri/ritonaviiri hillitsee HIV-infektion etenemistä elimistössä.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris ei paranna HIV-infektiota eikä AIDSia.
* Lopinaviiria/ritonaviiria käyttävät vähintään 2-vuotiaat lapset, nuoret ja aikuiset, joilla on HIV-infektio eli AIDSia aiheuttava virustartunta.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri. Lopinaviiri/ritonaviiri on antiretroviruslääke. Se kuuluu proteaasinestäjien ryhmään.
* Lopinaviiri/ritonaviiri on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden viruslääkkeiden kanssa. Lääkärisi keskustelee kanssasi ja päättää, mitkä lääkkeet sopivat sinulle parhaiten.

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta**

**Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta, jos:**

* olet allerginen lopinaviirille, ritonaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6);
* sinulla on vaikeita maksavaivoja.

**Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:**

* astemitsoli tai terfenadiini (käytetään yleisesti allergiaoireiden hoitoon; näitä lääkkeitä voi ehkä hankkia myös ilman reseptiä);
* suun kautta otettava midatsolaami, triatsolaami (ahdistuneisuuden ja/tai univaikeuksien hoitoon);
* pimotsidi (skitsofrenian hoitoon);
* ketiapiini (skitsofrenian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön ja vakavan masennustilan hoitoon);
* lurasidoni (masennuksen hoitoon);
* ranolatsiini (kroonisen rintakivun [angina pectoris] hoitoon);
* sisapridi (eräiden mahavaivojen hoitoon);
* ergotamiini, dihydroergotamiini, ergonoviini, metyyliergonoviini (päänsärkyjen hoitoon);
* amiodaroni, dronedaroni (rytmihäiriöiden hoitoon);
* lovastatiini, simvastatiini (kolesteroliarvoja alentavia lääkkeitä);
* lomitapidi (kolesteroliarvoja alentava lääke);
  + alfutsosiini (käytetään miehillä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon);
  + fusidiinihappo (käytetään stafylokokki-bakteerien aiheuttamien ihoinfektioiden, kuten märkäruven ja infektoituneen ihottuman, hoitoon. Fusidiinihappoa voidaan käyttää lääkärin valvonnassa pitkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
  + kolkisiini (kihdin hoitoon) jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
  + elbasviiri/gratsopreviiri (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV]);
  + ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri yhdessä dasabuviirin kanssa tai ilman (kroonisen C-hepatiittiviruksen hoitoon [HCV]);
  + neratinibi (rintasyövän hoitoon);
* avanafiili tai vardenafiili (erektiohäiriöiden hoitoon);
* sildenafiili keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) hoitoon. Sildenafiilia voidaan käyttää erektiohäiriöiden hoitoon lääkärin valvonnassa (ks. kohta **Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
* mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät valmisteet.

**Tutustu jäljempänä kohdassa ”Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris” olevaan luetteloon.** Siinä kerrotaan tietyistä muista lääkkeistä, joiden kohdalla tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Jos käytät tällä hetkellä jotain näistä lääkkeistä, pyydä lääkäriäsi tekemään tarpeelliset muutokset joko muiden sairauksiesi lääkitykseen tai antiviraalilääkitykseesi.

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta.

**Tärkeää tietoa**

* Lopinaviiria/ritonaviiria käyttäville voi edelleen kehittyä infektioita tai muita HIV-infektioon tai AIDSiin liittyviä sairauksia. Siksi sinun on pysyttävä edelleen lääkärisi hoidossa lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.

**Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi on tai on ollut**

* **Hemofilia** (tyyppi A tai B), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi suurentaa verenvuotoriskiä.
* **Diabetes**, sillä Lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana on ilmoitettu verensokeriarvojen suurenemista.
* Aiempia **maksavaivoja**, sillä potilailla, joilla on aiemmin ollut jokin maksasairaus, esimerkiksi krooninen B- tai C-hepatiitti, on tavallista suurempi riski saada vaikeita ja mahdollisesti kuolemaan johtavia haittavaikutuksia.

**Kerro lääkärillesi, jos sinulla tai lapsellasi esiintyy jotakin seuraavista**

* Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, hengitysvaikeudet tai käsivarsien ja jalkojen voimakas lihasheikkous, sillä nämä voivat olla suurentuneen maitohappomäärän oireita.
* Jano, tiheä virtsaamistarve, näön hämärtyminen tai painon lasku, sillä nämä voivat olla kohonneiden verensokeriarvojen oireita.
* Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, sillä korkeat veren rasva-arvot (triglyseridiarvot) ovat haimatulehduksen riskitekijä ja nämä oireet voivat olla haimatulehduksen oireita.
* Joillakin potilailla, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio ja taustallaan opportunistisia infektioita, voi näiden edellisten infektioiden oireita ja merkkejä ilmetä pian HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita.

HIV-lääkityksen aloittamisen jälkeen voi otollisessa tilanteessa ilmenevien opportunisti-infektioiden lisäksi kehittyä myös autoimmuunisairaus (immuunipuolustus käy elimistön omien terveiden kudosten kimppuun). Autoimmuunisairaus voi ilmaantua monen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisen jälkeen. Jos havaitset tulehduksen merkkejä tai muita oireita kuten lihasheikkous, käsistä ja jalkateristä alkava ja vartaloa kohti etenevä heikkous, sydämentykytykset, vapina tai hyperaktiivisuus, kerro niistä välittömästi lääkärillesi tarvittavan hoidon saamiseksi.

* **Nivelten jäykkyyttä, särkyä tai kipua** (etenkin lonkassa, polvessa tai olkapäässä) ja liikkumis­vaikeuksia, sillä joillekin potilaille voi kehittyä näiden lääkkeiden käytön aikana luusairaus nimeltä osteonekroosi (luukudoksen kuolio, joka johtuu luun verenkierron heikkenemisestä). Sairauden kehittymisriskiä suurentavia tekijöitä voivat olla esimerkiksi retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon pituus, kortikosteroidien käyttö, alkoholin käyttö, vaikea immuunipuutteisuus (immuunijärjestelmän toiminnan heikkeneminen) ja suuri painoindeksi.
* **Lihaskipu,** -arkuus tai -heikkous etenkin näiden lääkkeiden käytön yhteydessä. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihasvaivat ovat olleet vakavia.
* Huimaus, huimauksen tunne, pyörtyminen tai tunne epänormaaleista sydämenlyönneistä. Lopinaviiri/ritonaviiri saattaa aiheuttaa muutoksia sydämen rytmiin ja sydämen sähköiseen toimintaan. Nämä muutokset voidaan havaita EKG:ssä (sydänsähkökäyrässä).

**Muut lääkevalmisteet ja Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinä tai lapsesi parhaillaan käytätte, olette äskettäin käyttäneet tai saatatte käyttää muita lääkkeitä.**

* antibiootit (esim. rifabutiini, rifampisiini, klaritromysiini);
* syöpälääkkeet (esim. abemasiklibi, afatinibi, apalutamidi, seritinibi, enkorafenibi, ibrutinibi, venetoklaksi, useimmat tyrosiinikinaasin estäjät kuten dasatinibi ja nilotinibi, myös vinkristiini ja vinblastiini);
* verenohennuslääkkeet (esim. dabigatraanieteksilaatti, edoksabaani, rivaroksabaani, vorapaksaari ja varfariini);
* masennuslääkkeet (esim. tratsodoni, bupropioni);
* epilepsialääkkeet (esim. karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, lamotrigiini ja valproaatti);
* sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli);
* kihtilääkkeet (esim. kolkisiini). Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistettakolkisiinin kanssa jos sinulla on munuais- ja/tai maksaongelmia (ks. myös kohta **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta**)
* tuberkuloosilkkeet (bedakiliini, delamanidi);
* viruslääkkeet aikuisten kroonisen hepatiitti C-virusinfektion (HCV) hoitoon (esim. glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri);
* erektiolääkkeet (esim. sildenafiili, tadalafiili);
* fusidiinihappo käytettynä pitkkäaikaisten luu- ja nivelinfektioiden hoitoon (esim. luumätä);
* sydänlääkkeet, esim.
* digoksiini
* kalsiuminestäjät (esim. felodipiini, nifedipiini, nikardipiini)
* rytmihäiriölääkkeet (esim. bepridiili, systeeminen lidokaiini, kinidiini);
* HIV CCR5-estäjä (esim. maraviroki);
* HIV-1-integraasin estäjä (esim. raltegraviiri);
* lääkkeet, joita käytetään alhaisen verihiutalemäärän hoitoon (esim. fostamatinibi);
* levotyroksiini (käytetään kilpirauhaseen liittyvien ongelmien hoitoon);
* kolesteroliarvoja alentavat lääkkeet (esim. atorvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini tai simvastatiini);
* lääkkeet, joita käytetään astman ja muiden kroonisten keuhkosairauksien, kuten keuhkoahtaumataudin (COPD) hoitoon (esim. salmeteroli);
* lääkkeet, joita käytetään kohonneen keuhkoverenpainetaudin hoitoon (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) (esim. bosentaani, riosiguaatti, sildenafiili, tadalafiili);
* immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (esim. siklosporiini, sirolimuusi (rapamysiini), takrolimuusi);
* tupakoinnin lopettamisessa käytettävät lääkkeet (esim. bupropioni);
* kipulääkkeet (esim. fentanyyli);
* morfiinia muistuttavat lääkkeet (esim. metadoni);
* ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (NNRTI-lääkkeet) (esim. efavirentsi, nevirapiini);
* ehkäisytabletit tai ehkäisylaastarit raskauden ehkäisyyn (ks. kohta **Ehkäisy** alla);
* proteaasinestäjät (esim. fosamprenaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, tipranaviiri);
* rauhoittavat lääkkeet (esim. pistoksena annettava midatsolaami);
* steroidit (esim. budesonidi, deksametasoni, flutikasonipropionaatti, etinyyliestradioli, triamsinoloni).

**Tutustu edellä kohdassa “Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa” olevaan luetteloon.** Siinä annetaan tietoa lääkkeistä, joita ei saa käyttää lopinaviiri/ritonaviirihoidon aikana.

Kerro lääkärillesi tai apteekkiin, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä tai lapsesi parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

**Erektiolääkkeet (avanafiili, vardenafiili, sildenafiili, tadalafiili)**

* **Älä käytä lopinaviiria/ritonaviiria**, jos käytät avanafiilia tai vardenafiilia.
* Lopinaviiri/ritonaviiria ei saa käyttää yhdessä keuhkoverenpainetaudin (kohonnut verenpaine keuhkovaltimoissa) hoitoon käytettävän sildenafiilin kanssa (ks. myös kohta **Älä käytä Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta** edellä).
* Jos käytät sildenafiilia tai tadalafiilia yhdessä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa, tiettyjen haittavaikutusten riski voi olla tavallista suurempi. Sellaisia ovat esimerkiksi alhainen verenpaine, pyörtyminen, näköhäiriöt ja erektio, joka kestää yli 4 tuntia. Jos erektio kestää yli 4 tuntia, hakeudu **välittömästi** lääkäriin, ettei sinulle tulisi pysyviä penisvaurioita. Lääkärisi voi kertoa sinulle näistä oireista.

**Ehkäisy**

* Jos käytät ehkäisytabletteja tai ehkäisylaastaria raskauden ehkäisyyn, käytä lisäksi myös jotakin toista tai toisentyyppistä ehkäisymenetelmää (esim. kondomia), sillä lopinaviiri/ritonaviiri voi heikentää ehkäisytablettien ja -laastarien tehoa.

**Raskaus ja imetys**

* Kerro lääkärillesi **välittömästi**, jos suunnittelet lapsen hankkimista, olet tai epäilet olevasi raskaana tai imetät.
* Jos imetät tai harkitset imettämistä, keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.
* Naisille, joilla on HIV, ei suositella imettämistä, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

Lopinaviirin/ritonaviirin vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu erikseen. Älä aja autoa äläkä käytä koneita, jos sinulla esiintyy haittavaikutuksia (esim. pahoinvointia), joiden vuoksi sinun on vaikea ajaa tai käyttää koneita turvallisesti. Ota sen sijaan yhteys lääkäriisi.

**Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta käytetään**

|  |
| --- |
| On tärkeää, että nielaiset Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletit kokonaisena. Niitä ei saa pureskella, rikkoa eikä murskata. Potilaille, joilla on vaikeuksia niellä tabletteja, pitäisi tarkistaa sopivampien muotojen saatavuus. |

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Miten paljon Lopinavir/Ritonavir** **Viatris -valmistetta otetaan? Mihin aikaan se otetaan?**

**Aikuiset**

* Aikuisten tavanomainen annos on 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa eli 12 tunnin välein yhdessä muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Aikuiset potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, voivat ottaa lopinaviiri/ritonaviiritabletteja kerran päivässä annoksena 800/200 mg. Lääkärisi kertoo sinulle, montako tablettia otat. Aikuiset potilaat, joilla on aikaisemmin ollut käytössä muita antiviraalisia lääkkeitä, voivat ottaa lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä 800 mg/200 mg annoksena jos lääkäri katsoo tämän tarkoituksenmukaiseksi.
* Lopinaviiria/ritonaviiria ei tule ottaa kerran päivässä yhdessä efavirentsin, nevirapiinin, karbamatsepiinin, fenobarbitaalin ja fenytoiinin kanssa.
* Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

**2-vuotiaat ja sitä vanhemmat lapset**

* Lääkäri laskee lapsille sopivan annoksen (tablettimäärän) lapsen pituuden ja painon perusteella.
* Lopinaviiri/ritonaviiritabletit voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai ilman.

Lopinaviiria/ritonaviiria saa myös 200 mg/50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina. Muut tämän lääkkeen muodot voivat sopia lapsille paremmin; kysy lääkäriltä tai apteekista.

**Jos otat tai lapsesi otattaa enemmän Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta kuin sinun pitäisi**

* Jos huomaat ottaneesi enemmän lopinaviiria/ritonaviiria kuin sinun piti, ota heti yhteys lääkäriin.
* Jos et saa yhteyttä lääkäriin, mene sairaalaan.

**Jos unohdat tai lapsesi unohdat ottaa Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmistetta**

*Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kaksi kertaa päivässä*

* Jos huomaat unohtaneesi annoksen 6 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
* Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 6 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

*Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria kerran päivässä*

* Jos huomaat unohtaneesi annoksen 12 tunnin sisällä tavallisesta annosteluajankohdasta, ota unohtamasi annos niin pian kuin mahdollista, ja jatka sen jälkeen annosten ottamista tavallisesti kuten lääkäri on määrännyt muuttamatta annosta tai annosteluajankohtaa.
* Jos huomaat unohtaneesi annoksen yli 12 tunnin kuluttua tavallisesta annosteluajankohdasta, älä ota unohtamaasi annosta. Ota seuraava annos tavallisesti. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

**Jos lopetat tai lapsesi lopettaa Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen ottamisen**

* Älä lopeta lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä äläkä muuta sen annosta ennen kuin olet puhunut asiasta lääkärisi kanssa.
* Lopinaviiri/ritonaviiri tulee aina ottaa joka päivä, jotta HIV-infektio pysyisi kurissa. Se täytyy ottaa myös siinä tapauksessa, että vointisi tuntuu jo oikein hyvältä.
* Jos otat lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan, sinulla on parhaat mahdollisuudet hidastaa lääke­resistenssin kehittymistä.
* Jos et pysty ottamaan lopinaviiria/ritonaviiria ohjeiden mukaan jonkin haittavaikutuksen vuoksi, kerro siitä heti lääkärillesi.
* Huolehdi aina siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria, jotta lääkkeet eivät lopu kesken. Jos matkustat tai joudut sairaalaan, huolehdi siitä, että sinulla on riittävästi lopinaviiria/ritonaviiria siihen saakka, että pystyt hankkimaan lisää lääkettä.
* Jatka lopinaviirin/ritonaviirin käyttöä, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, myös lopinaviiri/ritonaviiri voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Joskus voi olla vaikeaa erottaa lopinaviirin/ritonaviirin haittavaikutukset muiden käyttämiesi lääkkeiden haitta­vaikutuksista ja HIV-infektion komplikaatioista.

HIV-hoidon aikana paino ja veren rasva- ja sokeriarvot saattavat nousta. Tämä liittyy osittain terveydentilan kohenemiseen ja elämäntapaan, ja veren rasva-arvojen kohdalla joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

**Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu potilailla, jotka ottivat tätä lääkettä.** Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy tällaisia tai muita oireita. Jos tilanne jatkuu tai pahenee, hakeudu lääkärin hoitoon.

**Hyvin yleiset:** voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

* ripuli;
* pahoinvointi;
* ylähengitystieinfektiot.

**Yleiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

* haimatulehdus;

- oksentelu, vatsan pullotus, ala- ja ylävatsakipu, ilmavaivat, ruoansulatusvaivat, ruokahalun heikkeneminen, mahahapon mahdollisesti kivulias nousu ruokatorveen;

* **Kerro lääkärillesi**, jos sinulle kehittyy pahoinvointia, oksentelua tai vatsakipua. Ne saattavat johtua haimatulehduksesta (pankreatiitista).

- mahalaukun, ohutsuolen tai paksusuolen turvotus tai tulehdus;

- korkeat veren kolesteroliarvot, korkeat veren triglyseridiarvot (tietyt rasva-arvot), korkea verenpaine;

- elimistön sokeritasapainon heikkeneminen (myös diabetes), painon lasku;

- veren punasolujen väheneminen, tulehduksia torjuvien veren valkosolujen väheneminen;

- ihottuma, ekseemaihottuma, rasvaisen ihon karstoittuminen;

- huimaus, ahdistuneisuus, univaikeudet;

- uupumus, voimattomuus, jaksamattomuus, päänsärky (myös migreeni);

- peräpukamat;

- maksatulehdus, myös maksaentsyymiarvojen suureneminen;

- allergiset reaktiot, myös nokkosihottuma ja suutulehdus;

- alahengitystieinfektiot;

- imusolmukkeiden suureneminen;

- erektiohäiriöt, poikkeavan runsaat tai pitkittyneet kuukautiset tai kuukautisten poisjääminen;

- lihasten häiriöt kuten lihasheikkous ja lihaskrampit, nivelten, lihasten ja selän kipu;

- ääreishermoston vauriot;

- öinen hikoilu, kutina, ihottuma (myös näppylöiden nouseminen iholle), ihon infektio, ihon tai karvatuppien tulehdus, nesteen kertyminen soluihin tai kudoksiin.

**Melko harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta

- poikkeavat unet;

- makuaistin häviäminen tai muutokset;

- hiustenlähtö;

- sydämen toimintaa kuvaavassa EKG-käyrässä näkyvä muutos, ns. eteis-kammiokatkos;

- valtimoiden ahtautuminen, joka voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen;

- verisuonten ja hiussuonten tulehdukset;

- sappitietulehdus;

- hallitsematon vapina;

- ummetus;

- veritulpasta johtuva syvä laskimotulehdus;

- suun kuivuminen;

- ulosteen karkailu;

- pohjukaissuolen tulehdus, ruoansulatuskanavan haavauma, verenvuoto ruoansulatuskanavasta tai peräsuolesta;

- punasolut virtsassa;

- ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuus;

- maksan rasvoittuminen, maksan suureneminen;

- kivesten vajaatoiminta;

- piilevän infektion oireiden paheneminen (elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä);

- ruokahalun voimistuminen;

- poikkeavan korkeat veren bilirubiiniarvot (punasolujen hajoamisessa muodostuva väriaine);

- seksuaalisen halukkuuden väheneminen;

- munuaistulehdus;

- riittämättömän verenkierron aiheuttama paikallinen luukuolio;

- suun haavaumat, mahalaukun ja suolen tulehdus;

- munuaisten vajaatoiminta;

- lihassyiden hajoaminen, jolloin niiden sisältöä (myoglobiinia) vapautuu verenkiertoon;

- jommankumman tai molempien korvien soiminen, esimerkiksi suhina tai vihellys;

- vapina;

- sydämen läppävika (kolmiliuskaläpän vuoto);

- kiertohuimaus;

- silmien häiriöt, näköhäiriöt;

- painon nousu.

**Harvinaiset:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta

- vaikea tai hengenvaarallinen ihottuma ja ihon rakkulamuodostus (Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme).

**Tuntematon:** saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- munuaiskivet.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa tai etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Käytä avattu muovipakkaus 120 päivän sisällä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Lopinavir/Ritonavir Viatris sisältää**

* Vaikuttavat aineet ovat lopinaviiri ja ritonaviiri.
* Muut aineet ovat sorbitaanilauraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, kopovidoni, natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, hydroksipropyyliselluloosa, talkki, polysorbaatti 80.

**Lopinavir/Ritonavir Viatris -valmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, kalvopäällysteisiä, soikeita, kaksoiskuperia, viistoreunaisia tabletteja, joiden toisella puolella on kohomerkintänä ”MLR4” ja toisella puolella ei mitään.

Niitä on saatavilla läpipainopakkausten monipakkauksissa, joissa on 60, 60x1 (2 pahvirasiaa, joissa 30 tai 30x1 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia, ja muovipurkeissa (jotka sisältävät kuivausaineen, jota **ei** saa syödä), joissa on 60 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija:**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanti

**Valmistaja:**

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1

Unkari

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**  Viatris UAB  Tel: + 370 5 205 1288 |
| **България**  Майлан ЕООД  Тел: +359 2 44 55 400 | **Luxembourg/Luxemburg**  Viatris  Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  (Belgique/Belgien) |
| **Česká republika**  Viatris CZ s.r.o.  Tel: +420 222 004 400 | **Magyarország**  Viatris Healthcare Kft.  Tel.: + 36 1 465 2100 |
| **Danmark**  Viatris ApS  Tlf: +45 28 11 69 32 | **Malta**  V.J Salomone Pharma Ltd  Tel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**  Viatris Healthcare GmbH  Tel: +49 800 0700 800 | **Nederland**  Mylan BV  Tel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**  Viatris OÜ  Tel: + 372 6363 052 | **Norge**  Viatris AS  Tlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα**  Viatris Hellas Ltd  Τηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**  Arcana Arzneimittel GmbH  Tel: +43 1 416 2418 |
| **España**  Viatris Pharmaceuticals, S.L.  Tel: + 34 900 102 712 | **Polska**  Viatris Healthcare Sp. z o.o.  Tel: + 48 22 546 64 00 |
| **France**  Viatris Santé  Tél: +33 4 37 25 75 00 | **Portugal**  Mylan, Lda.  Tel: + 351 214 127 200 |
| **Hrvatska**  Viatris Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 1 23 50 599 | **România**  BGP Products SRL  Tel: +40 372 579 000 |
| **Ireland**  Viatris Limited  Tel: +353 1 8711600 | **Slovenija**  Viatris d.o.o.  Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Viatris Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**  Viatris Italia S.r.l.  Tel: + 39 (0) 2 612 46921 | **Suomi/Finland**  Viatris Oy  Puh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**  CPO Pharmaceuticals Limited  Τηλ: +357 22863100 | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: + 371 676 055 80 |  |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).