|  |
| --- |
| Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall Lopinavir/Ritonavir Viatris bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMA/N/0000256687) jiġu enfasizzati.  Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lopinavir-ritonavir-viatris> |

**ANNESS I**

# SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

**2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ lopinavir koformulata b’25 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulata b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

Għal-lista kompluta ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

**3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA**

Pillola miksija b’rita

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita b’daqs ta’ madwar 15.0 mm x 8.0 mm, ta’ lewn abjad, ovalojdi u bikonvessa, b’tarf imżerżaq, imnaqqxa b’‘MLR4’ fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

Pillola miksija b’rita b’daqs ta’ madwar 18.8 mm x 10.0 mm, ta’ lewn abjad, ovalojdi u bikonvessa, b’tarf imżerżaq, imnaqqxa b’‘MLR3’ fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra.

**4. TAGĦRIF KLINIKU**

**4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Lopinavir/ritonavir huwa indikat flimkien ma’ aġenti antiretrovirali oħra, għall-kura ta’ tfal ta’ ’il fuq minn sentejn, ta’ adoloxxenti u ta’ adulti, li huma nfettati bil- *human immunodeficiency virus* (HIV-1).

L-għażla ta’ lopinavir/ritonavir għall-kura ta’ pazjenti infettati b’HIV-1 li kienu diġà ġew trattati b’impedituri protejaż, għandha tkun ibbażata fuq testijiet individwali ta’ reżistenza virali u fuq l-istorja ta’ kura tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

**4.2 Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata**

Lopinavir/ritonavir għandu jingħata mit-tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta’ l-infezzjoni ta’ l-HIV.

Il-pilloli lopinavir/ritonavir għandhom jinbelgħu sħaħ, u mhux jiġu mimgħudin, imkissra jew mgħaffġa.

Pożoloġija

*Adulti u adolexxenti*

Id-dożaġġ standard rakkomandat tal-pilloli lopinavir/ritonavir hu ta’ 400/100 mg (żewġ pilloli ta’ 200/50 mg) darbtejn kuljum, li jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

F’pazjenti adulti, f’każijiet fejn dożaġġ ta’ darba kuljum hu kkunsidrat li hu meħtieġ għall-immaniġġjar tal-pazjent, il-pilloli lopinavir/ritonavir jistgħu jingħataw bħala 800/200 mg (erba’ pilloli 200/50 mg) darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojt. L-użu ta’ dożaġġ ta’ darba kuljum għandu jiġi limitat għal dawk il-pazjenti adulti li jkollhom biss ftit ħafna mutazzjonijiet assoċjati ma’ inibitur tal-protease (PI) (i.e. inqas minn 3 mutazzjonijiet PI b’konformità mar-riżultati tal-provi kliniċi, ara sezzjoni 5.1 għad-deskrizzjoni sħiħa tal-popolazzjoni), u għandu jikkunsidra r-riskju ta’ sostenibbiltà inqas tas-soppressjoni viroloġika (ara sezzjoni 5.1) u riskju ogħla ta’ dijarea (ara sezzjoni 4.8) meta mqabbel mal-istandard rakkomandat ta’ dożaġġ darbtejn kuljum.

*Popolazzjoni pedjatrika (sentejn u fuqhom)*

Id-doża għall-adulti tal-pilloli lopinavir/ritonavir (400/100 mg darbtejn kuljum) tista’ tintuża fi tfal li jiżnu 40 kg jew aktar, jew li għandhom Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (Body Surface Area, (BSA)\*) ta’ aktar minn 1.4 m2. Għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg jew b’BSA bejn 0.5 u 1.4 m2 u li jkunu kapaċi jibilgħu il-pilloli, jekk jogħġbok irreferi għat-tabelli bil-linji gwida tad-dożaġġ hawn taħt. Ibbażat fuq dejta disponibbli bħalissa, lopinavir/ritonavir m’għandux jingħata darba kuljum f’pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 5.1).

Qabel tingħata riċetta għal pilloli lopinavir/ritonavir 100/25 mg, trabi u tfal żgħar għandhom jiġu evalwati għall-ħila tagħhom li jibilgħu pilloli intatti. Għal trabi u tfal żgħar li ma jkunux kapaċi jibilgħu l-pilloli, formulazzjonijiet aktar adattati li jkun fihom lopinavir/ritonavir għandhom jiġu ċċekkjati għad-disponibilità tagħhom.

It-tabella li ġejja fiha linji gwida tad-dożaġġ għal pilloli lopinavir/ritonavir 100/25 mg ibbażati fuq il-piż tal-ġisem u l-BSA.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Linji gwida ta’ dożaġġ pedjatriku mingħajr efavirenz jew nevirapine\* mogħtija fl-istess ħin** | | |
| Piż (kg) | Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m2) | Numru rakkomandat ta’ pilloli ta’ 100/25 mg darbtejn kuljum |
| 15 sa 25 | ≥ 0.5 sa < 0.9 | 2 pilloli (200/50 mg) |
| > 25 sa 35 | ≥ 0.9 sa < 1.4 | 3 pilloli (300/75 mg) |
| > 35 | ≥ 1.4 | 4 pilloli (400/100 mg) |

\* rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ fuq bażi tal-piż huma bbażati fuq data limitata

Jekk ikun aktar konvenjenti għall-pazjenti, il-pilloli lopinavir/ritonavir 200/50 mg jistgħu jiġu kkunsidrati wkoll li jingħataw waħidhom jew flimkien mal-pillola lopinavir/ritonavir 100/25 mg sabiex tinkiseb id-doża rakkomandata.

\* L-erja tas-superfiċje tal-ġisem tista’ tiġi kkalkulata bil-formula li jmiss:

Erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) (m2) = √ (Tul (cm) X Piż (kg) / 3600)

Tfal ta’ taħt is-sentejn: is-sigurtà u l-effikaċja ta’ lopinavir/ritonavir fi tfal li għandhom inqas minn sentejn għadhom ma ġewx stabbiliti. L-informazzjoni li hija disponibbli fil-preżent tinstab f’sezzjoni 5.2, iżda ma tista’ ssir l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożoloġija.

*Terapija Mogħtija fl-Istess Ħin: Efavirenz jew nevirapine*

It-tabella li ġejja fiha linji gwida tad-dożaġġ għal pilloli lopinavir/ritonavir ibbażati fuq il-BSA meta jintużaw flimkien ma’ efavirenz jew nevirapine fit-tfal.

|  |  |
| --- | --- |
| **Linji gwida ta’ dożaġġ pedjatriku b’efavirenz jew nevirapine mogħtija fl-istess ħin** | |
| Erja tas-superfiċje tal-ġisem (m2) | Dożaġġ rakkomandat ta’ lopinavir/ritonavir (mg) darbtejn kuljum.  Il-dożaġġ adegwat jista’ jinkiseb biż-żewġ qawwiet disponibbli tal-pilloli lopinavir/ritonavir: 100/25 mg u 200/50 mg.\* |
| ≥ 0.5 sa < 0.8 | 200/50 mg |
| ≥ 0.8 sa < 1.2 | 300/75 mg |
| ≥ 1.2 sa < 1.4 | 400/100 mg |
| ≥ 1.4 | 500/125 mg |

\* Il-pilloli m’għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitgħafgu.

*Indeboliment tal-fwied*

F’pazjenti infettati bl-HIV li għandhom indeboliment tal-fwied ħafif għall-moderat, ġiet osservata żieda ta’ bejn wieħed u ieħor 30% fl-esponiment għal lopinavir, imma din iż-żieda mhix mistennija li tkun ta’ rilevanza klinika (ara sezzjoni 5.2). M’hawnx tagħrif dwar pazjenti b’indeboliment serju ħafna tal-fwied. Lopinavir/ritonavir m’għandux jingħata lil dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

*Indeboliment renali*

Peress li huwa ammont żgħir ħafna ta’ lopinavir u ritonavir li jitneħħa mill-kliewi, mhux mistennija żidiet fil-konċentrazzjoni fil-plażma f’pazjenti b’indeboliment tal-kliewi. Minħabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu ħafna mall-proteini, aktarx li ma jitneħħewx ammonti kbar minnhom bid-dijaliżi tad-demm jew bid-dijaliżi peritoneali.

*Tqala u l-perjodu ta’ wara l-ħlas*

* L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal lopinavir/ritonavir matul it-tqala u fil-perjodu ta’ wara l-ħlas.
* L-għoti darba kuljum ta’ lopinavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat għal nisa tqal minħabba n-nuqqas ta’ dejta farmakokinetika u klinika.

Metodu ta’ kif jingħata

Il-pilloli lopinavir/ritonavir jingħataw oralment u jridu jinbelgħu sħaħ u m’għandhomx jintmagħdu, jinqasmu jew jitgħafgu. Il-pilloli lopinavir/ritonavir jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojt.

**4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieћed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Insuffiċjenza serja ħafna tal-fwied.

Il-pilloli Lopinavir/Ritonavir Viatris fihom lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma impedituri ta’ l-iżoforma ta’ P450, CYP3A. Lopinavir/ritonavir m’għandux jingħata flimkien ma’ prodotti mediċinali li huma dipendenti ħafna fuq CYP3A għat-tneħħija mill-ġisem, u li l-konċentrazzjoni elevata tagħhom fil-plażma hija assoċjata ma’ effetti serji u/jew li huma ta’ periklu għall-ħajja. Dawn il-prodotti mediċinali jinkludu:

| **Klassi tal-prodott mediċinali** | **Prodotti mediċinali f’din il-klassi** | **Raġuni** |
| --- | --- | --- |
| **Livelli aktar għoljin tal-prodotti mediċinali li jingħataw b’mod konkomitanti** | | |
| Mediċini li jimblukkaw ir-riċettur α1-Adrenoreceptor | Alfuzosin | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’alfuzosin, li tista’ tikkaġuna pressjoni baxxa ħafna. L-amministrazzjoni konkomitanti ma’ alfuzosin huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċini kontra l-anġina | Ranolazine | Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ ranolazine li jista’ jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta’ periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċini li jaħdmu fuq ir-rittmu tat-tħabbit tal-qalb | Amiodarone, dronedarone | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ amiodarone u dronedarone. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta’ tħabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet avversi serji oħra (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċini antibijotiċi | Fusidic Acid | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-fusidic acid. L-amministrazzjoni konkomitanti ma’ fusidic acid huwa kontraindikat f’infezzjonijiet dermatoloġiċi (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċina għal kontra l-kanċer | Neratinib | Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta’ neratinib fil-plażma li jistgħu jżidu il-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta’ periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5). |
| Venetoclax | Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta’ venetoclax fil-plażma. Żieda fir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi ta’ żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċina għal kontra l-gotta | Colchicine | Żieda fil-konċentrazjonijiet fil-plażma ta’ colchicine. Potenzjal ta’ reazzjonijiet serji u/jew ta’ periklu għall-ħajja f’pazjenti b’indeboliment renali u/jew epatiku (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). |
| Mediċini li jaħdmu kontra l-istamina | Astemizole, terfenadine | Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ astemizole u terfenadine. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta’ tħabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunat minn dawn l-aġenti (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċini Anti-Psikotiċi/ Newrolettiċi | Lurasidine | Żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ lurasidone li jista’ jżid l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta’ periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.5). |
| Pimozide | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ pimozide. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta’ abnormalitajiet ematoloġiċi serji, jew effetti avversi serji oħra kkaġunati minn dan l-aġent (ara sezzjoni 4.5). |
| Quetiapine | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ quetiapine li tista’ twassal għal stat ta’ koma. L-amministrazzjoni konkomitanti ma’ quetiapine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.5). |
| Derivattivi ta’ l‑Ergotina | Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ derivattivi ta’ l-ergotina li twassal għal tossiċità akuta ta’ l-ergotina, li tinkludi għeluq tal-vini u iskemija (ara sezzjoni 4.5). |
| Mediċini li jaħdmu fuq il-passaġġ ta’ fluwidi fis-sistema gastrointestinali | Cisapride | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ cisapride. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta’ tħabbit irregolari tal-qalb serju kkaġunata minn dan l-aġent. |
| Antivirali li jaġixxu b’mod dirett fuq il‑virus tal-epatite Ċ | Elbasvir/grazoprevir | Żieda fir-riskju ta’ żidiet ta’ alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5). |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir | Żieda fil-konċentrazzjonijiet ta’ paritaprevir fil-plażma; b’hekk, jiżdied ir-riskju ta’ żidiet ta’ alanine transaminase (ALT) (ara sezzjoni 4.5). |
| Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi  Impeditur ta’ Reductase HMG Co‑A | Lovastatin, simvastatin | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ lovastatin u simvastatin; għalhekk, dan iżid ir-riskju ta’ mijopatija, li jinkludi rabdomijoli (ara sezzjoni 4.5). |
| Impeditur tal-proteina li tittrasferixxi l-trigliċerida microsomali (MTTP - microsomal triglyceride transfer protein) | Lomitapide | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ lomitapide (ara sezzjoni 4.5). |
| Impeditur ta’ phosphodiesterase (PDE5) | Avanafil | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ avanafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5). |
|  | Sildenafil | Meta jintuża biss għat trattament ta’ pressjoni għolja fl-arterji pulmonari (PAH), l-użu tiegħu huwa kontro-indikat. Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ sildenafil. Għalhekk, jiżdied il-potenzjal ta’ iżjed effetti avversi assoċjati ma’ sildenafil (li jinkludu pressjoni baxxa ħafna u sinkope). Għall-għoti ta’ sildenafil flimkien ma’ mediċini oħra lil pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili, ara sezzjoni 4.4 u 4.5. |
| Vardenafil | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ vardenafil (ara sezzjoni 4.4 u 4.5) |
| Mediċini Sedattivi/Ipnotiċi | Midazolam mittieħed mill-ħalq, triazolam | Żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ midazolam mittieħed mill-ħalq u triazolam. Għalhekk, dan iżid ir-riskju ta’ sedazzjoni estrema u dipressjoni respiratorja kkaġunati minn dawn l-aġenti. Sabiex tiġi eżerċitata kawtela meta midazolam jiġi mgħoti parenteralment, ara sezzjoni 4.5. |
| **Livelli aktar baxxi tal-prodotti mediċinali lopinavir/ritonavir** | | |
| Prodotti magħmulin mil-ħxejjex | St. John’s wort | Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li fihom St John’s wort (*Hypericum perforatum)* minħabba r-riskju ta’ tnaqqis fil-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta’ lopinavir u ritonavir (ara sezzjoni 4.5). |

**4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

*Pazjenti b’kundizzjonijiet ko- eżistenti*

Indeboliment tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ lopinavir/ritonavir għada ma ġietx stabbilita f’pazjenti bi problemi tal-fwied li huma sinifikanti iżda mhux immedjatament ovvji. Lopinavir/ritonavir huwa kontro-indikat f’pazjenti b’indeboliment tal-fwied serju ħafna (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b’epatite kronika B jew Ċ u kkurati b’terapija antiretrovirali kombinata qegħdin f’riskju akbar ta’ reazzjonijiet avversi relatati mal-fwied, li huma serji ħafna u potenzjalment fatali. F’każ li terapiji antivirali għall-epatite B jew Ċ jittieħdu fl-istess waqt, jekk jogħġbok irreferi għall-informazzjoni tal-prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti b’disfunzjoni tal-fwied li kienet diġà eżistenti, inkluża l-epatite kronika, jesperjenzaw abnormalitajiet relatati mal-funzjoni tal-fwied b’mod aktar frekwenti waqt it-terapija antiretrovirali kombinata, u għandhom ikunu monitorjati kif titlob il-prattika standard. Jekk ikun hemm evidenza ta’ aggravar ta’ mard tal-fwied f’dawn il-pazjenti, għandu jiġi kkunsidrat l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura.

Livelli għoljin ta’ enżimi transaminases flimkien ma’ livelli għoljin jew mhux għoljin ta’ bilirubin kienu rrapurtati f’individwi nfettati b’tip wieħed ta’ HIV-1. Dawn kienu rrapurtati wkoll f’individwi ttrattati għal profilassi ta’ wara l-espożizzjoni kemm jista’ jkun kmieni bħal sebat ijiem wara l-bidu tat trattament b’lopinavir/ritonavir mogħtija flimkien ma’ aġenti antiretrovirali oħra. F’ċertu każijiet, id-disfunzjoni tal-fwied kienet serja.

Testijiet tal-laboratoju xierqa għandhom isiru qabel il-bidu tat trattament b’lopinavir/ritonavir u monitoraġġ mill-qrib għandu jsir waqt il trattement.

Indeboliment renali

Peress li t-tneħħija ta’ lopinavir u ritonavir mill-kliewi hija negliġibbli, żidiet fil-konċentrazzjoni fil-plażma m’humiex mistennija f’pazjenti b’indeboliment renali. Minħabba li lopinavir u ritonavir jingħaqdu ħafna mal-proteini, aktarx li dawn ma jitneħħewx fil-biċċa l-kbira tagħhom permezz tal-ħemodijaliżi jew tad-dijaliżi peritonejali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta’ żieda fit-telf tad-demm, li jinkludi ematomi spontanji fil-ġilda u artrożi tad-demm, f’pazjenti b’emofilja tip A u B li ġew ikkurati b’impedituri protejaż. F’xi pazjenti ngħata ukoll il-fattur VIII. F’iżjed min-nofs il-każi rappurtati, il-kura b’impedituri protejaż tkompliet, jew reġgħet nbdiet mill-ġdid f’każi fejn din kienet ġiet imwaqqfa. Ġiet imqanqla relazzjoni każwali, avolja ma nxteħet l-ebda dawl fuq il-mekkaniżmu ta’ l-azzjoni. Pazjenti bl-emofilja għandhom jiġu mgħarrfa bil-possibilità ta’ żieda fit-telf ta’ demm.

Pankreatite

Ġew irrapurtati każijiet ta’ pankreatite f’pazjenti li qegħdin jieħdu lopinavir/ritonavir, inklużi dawk li żviluppaw l-ipertrigliċeridemija. Bil-biċċa l-kbira ta’ dawn il-każi, il-pazjenti kellhom storja preċedenti ta’ pankreatite u/jew terapija meħuda flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra assoċjati mal-pankreatite. Iż-żieda ċara fit-trigliċerida hija fattur ta’ riskju għall-iżvilupp tal-pankreatite.Pazjenti bil-marda ta’ l-HIV fi stadju avanzat jista’ jkollhom riskju ta’ żieda fit-trigliċeridi u pankreatite.

Il-pankreatite għandha tiġi kkunsidrata jekk sintomi kliniċi (nawseja, rimettar, uġigħ addominali) jew valuri tal-laboratorju mhux normali (bħal żieda fis-serum *lipase* u fil-valuri ta’ l-*amylase*) li jissuġġerixxu l-eżistenza tal-pankreatite, iseħħu. Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali jew sintomi għandhom ikunu evalwati u t-terapija b’lopinavir/ritonavir għandha tkun sospiża jekk issir dijanjosi tal- pankreatite (ara sezzjoni 4.8).

Sindromi ta’ Rikostituzzjoni Infjammatorja

F’pazjenti infettati bl-HIV, li meta tinbeda l-kura antiretrovirali kombinata (CART), ikollhom immunità defiċjenti ħafna, tista’ tirriżulta reazzjoni infjammatorja għall-patoġeni li ma jikkaġunawx sintomi jew li huma opportunistiċi residwali, li tikkaġuna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn jiġu osservati matul l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur minn meta tkun inbdiet it-terapija CART. Eżempji relevati huma retinite kkawżata minn *cytomegalovirus*, infezzjonijiet *generalised* u/jew infezzjonijiet fokali ikkawżati minn *mycobacteria*, u pnewmonja kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci*. Is-sintomi ta’ infjammazzjoni għandhom jiġu evalwati, u fejn ikun hemm bżonn tinbeda l-kura.

Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta’ Graves u l-epatite autoimmune) ġew irrapurtati wkoll li ġraw f’sitwazzjoni ta’ rikostituzzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li dehru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun beda it-trattament.

Ostjonekrożi

Għalkemm ġew ikkunsidrati diversi fatturi bħala l-kawża (inklużi l-użu ta’ kortikosterojdi, il-konsum ta’ l-alkoħol, immuno-soppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli), każi ta’ nekrosi ta’ l-għadam ġew irrapurtati l-aktar f’pazjenti li għandhom l-HIV fi stat avanzat u/jew li kellhom esponiment għal tul ta’ żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jitolbu parir mediku jekk jesperjenzaw weġgħat fil-ġogi u uġigħ, ebusija tal-ġogi jew difikultà fil-movimenti.

Titwil ta’ l-intervall PR

Ġie ppruvat li f’xi suġġetti adulti li huma f’saħħithom lopinavir/ritonavir jikkawża titwil mhux kbir li ma jurix sintomi ta’ l-intervall PR. F’pazjenti li jirċievu lopinavir/ritonavir ġew irrappurtati każi rari ta’ imblukkar atrioventrikulari tat-tieni jew tat-tielet grad f’pazjenti b’mard eżistenti fl-istruttura tal-qalb u li kellhom abnormalitajiet eżistenti fis-sistema tat-trasmissjoni ta’ l-impulsi fin-nervituri jew f’pazjenti li kienu qegħdin jingħataw mediċini magħrufa li jtawlu l-intervall PR (bħal verapamil jew atazanavir). F’pazjenti bħal dawn, lopinavir/ritonavir għandu jintuża b’kawtela (ara sezzjoni 5.1).

Parametri tal-piż u metaboliċi

Żieda fil-piż u fil-livelli ta’ lipidi u glukożju fid-demm jista’ jseħħ waqt it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment jkunu marbuta ma’ kontroll tal-mard u l-istil ta’ ħajja. Għal-lipidi, f’xi każijiet hemm evidenza ta’ effett tat-trattament, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m’hemm l-ebda evidenza qawwija li din għandha x’taqsam ma’ xi trattament partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, referenza għandha ssir għal linji gwida stabilliti fi trattament tal-HIV. Disturbi tal-lipidi għandhom jiġu kkontrollati b’mod klinikament xieraq.

Interazzjonijiet ma’ prodotti mediċinali

Lopinavir/ritonavir fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma impedituri ta’ l-iżoforma ta’ P450, CYP3A. Lopinavir/ritonavir x’aktarx li jżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A. Dawn iż-żidiet ta’ konċentrazzjoni fil-plażma ta’ prodotti mediċinali li jittieħdu flimkien ma’ lopinavir/ritonavir jistgħu jżidu jew itawlu l-effett terapewtiku u l-effetti avversi tagħhom (ara sezzjoni 4.3 u 4.5).

Inibituri qawwija ta’ CYP3A4 bħal inibituri tal-*protease* jistgħu jżidu l-espożizzjoni ta’ bedaquiline li potenzjalment tista’ żżid ir-riskju ta’ reazzjonijiet avversi relatati ma’ bedaquiline. Għalhekk, kombinazzjoni ta’ bedaquiline ma’ lopinavir/ritonavir għandha tiġi evitata. Madankollu, jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju, ko-amministrazzjoni ta’ bedaquiline ma’ lopinavir/ritonavir għandha ssir b'kawtela. Monitoraġġ aktar frekwenti b’elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta’ transaminases huwa rrakkomandat (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta’ bedaquiline).

L-għoti ta’ delamanid flimkien ma’ inibitur qawwi ta’ CYP3A (bħal lopinavir/ritonavir) jista’ jżid l-espożizzjoni għall-metabolit ta’ delamanid, li ġie assoċjat mat-titwil tal-QTc. Għalhekk, jekk l-għoti ta’ delamanid flimkien ma’ lopinavir/ritonavir huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rrakkomandat monitoraġġ ta’ ECG frekwenti ħafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta’ delamanid (ara sezzjoni 4.5 u rreferi għall-SmPC ta’ delamanid).

Interazzjonijiet fatali tal-mediċina u ta’ periklu għall-ħajja ġew irrappurtati f’pazjenti ttrattati b’colchicine u inibituri qawwija ta’ CYP3A bħal ritonavir. Amministrazzjoni b’mod konkomitanti flimkien ma’ colchicine huwa kontraindikat, f’pazjenti b’indeboliment fil-kliewi u/jew fil-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Il-kombinazzjoni ta’ lopinavir/ritonavir ma’:

- tadalafil, indikat għat-trattament ta’ pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun, mhijiex irrakomandata (ara sezzjoni 4.5);

* riociguat mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);
* vorapaxar mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5);

- fusidic acid għal infezzjonijiet tal-għadam u l-ġoġi mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5);

- salmeterol mhijiex irrakomandata (ara sezzjoni 4.5);

- rivaroxaban mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.5).

It-taħlit ta' lopinavir/ritonavir u atorvastatin mhux rakkomandat. Jekk jiġi deċiż li l-użu ta’ atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta’ atorvastatin taħt osservazzjoni mill-qrib għas-sigurtà tal-pazjent.Għandha tiġi eżerċitata kawtiela u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa, jekk lopinavir/ritonavir jkun se jintuża flimkien ma’ rosuvastatin. Jekk tkun indikata kura b’impeditur *HMG-CoA reductase*, pravastatin jew fluvastatin huma rrakkomandati (ara sezzjoni 4.5).

*Inibituri ta’ PDE5*

Kawtiela partikolari għandha tintwera meta sildenafil jew tadalafil jiġu preskritti għal trattament ta’ disturbi fl-erezzjoni maskili f’pazjenti li qed jirċievu lopinavir/ritonavir. L-għoti ta’ lopinavir/ritonavir flimkien ma’ dawn il-prodotti mediċinali hu mistenni iżid il-konċentrazzjonijiet tagħhom b’mod sostanzjali u jista’ jwassal għal-żieda fir-reazzjonijiet avversi bħal pressjoni baxxa, sincope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.5). L-użu ta’ avanafil jew vardenafil flimkien ma’ lopinavir/ritonavir huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta’ sildenafil meta preskritt għall-trattament ta’ pressjoni għolja fl-arterji pulmonari flimkien ma’ lopinavir/ritonavir huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Għandha tiġi eżerċitata kawtiela partikolari meta lopinavir/ritonavir jkun qiegħed jingħata minn tabib flimkien ma’ prodotti mediċinali oħra magħrufa li jtawlu l-intervall QT, bħal: chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin. Tabilħaqq li lopinavir/ritonavir jista’ jżid il-konċentrazzjoni ta’ prodotti mediċinali li jittieħdu miegħu, u dan jista’ jirriżulta f’żieda tar-reazzjonijiet avversi kardijaċi assoċjati magħhom. Fl-istudji ta’ qabel l-użu kliniku, ġew irrappurtati effetti kardijaċi meta ngħata lopinavir/ritonavir; għalhekk, l-effetti kardijaċi potenzjali ta’ lopinavir/ritonavir ma jistgħux jiġu esklużi għalissa (ara sezzjoni 4.8 u 5.3).

L-għoti ta’ lopinavir/ritonavir flimkien ma’ rifamficin mhuwiex irrakkomandat. Rifampicin użat flimkien ma’ lopinavir/ritonavir jikkawża tnaqqis kbir fil-konċentrazzjoni ta’ lopinavir li sussegwentement jista’ inaqqas b’mod sinifikanti l-effett terapewtiku ta’ lopinavir. Esponiment adegwat għal lopinavir/ritonavir jista’ jintlaħaq meta tiġi użata doża ogħla ta’ lopinavir/ritonavir, iżda dan huwa assoċjat ma’ riskju akbar ta’ tossiċità fil-fwied u gastrointestinali. Għalhekk, dan l-għoti flimkien għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta’ lopinavir/ritonavir u fluticasone jew glukokortikojdi oħra li huma metabolizzati minn CYP3A4, bħal budesonide u triamcinolone, mhux irrikmandat sakemm il-benefiċċju potenzjali tat trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemiċi tal-kortikosterojdi, inklużi s-sindromu ta’ Cushing u suppressjoni adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Oħrajn

Lopinavir/ritonavir mhuwiex trattament għall-infezzjoni ta’ l-HIV jew għall-AIDS. Nies li qegħdin jieħdu lopinavir/ritonavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta’ l-HIV u l-AIDS.

Lopinavir / Ritonavir Viatris fih sodju

Din prodotti mediċinali fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni**

Lopinavir/ritonavir fih lopinavir u ritonavir, it-tnejn li huma impedituri ta’ l-iżoforma ta’ P450, CYP3A *in vitro*. It-teħid flimkien ta’ lopinavir/ritonavir u prodotti mediċinali li huma primarjament metabolizzati minn CYP3A jista’ jirriżulta f’żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma tal-prodott mediċinali l-ieħor, li tista żżid jew ittawwal l-effett terapewtiku jew ir-reazzjonijiet avversi tiegħu. F’konċentrazzjoni klinika rilevanti, lopinavir/ritonavir ma jimpedixxix CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 jew CYP1A2 (ara sezzjoni 4.3).

Ġie ppruvat li lopinavir/ritonavir *in vivo,* jinduċi l-metaboliżmu tiegħu nnifsu u jżid il-biotrassformazzjoni ta’ xi prodotti mediċinali metabolizzati mill-enżimi taċ-ċitokromju P450 (inklużi CYP2C9 u CYP2C19) u mill-glukorinidazzjoni. Dan jista’ jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjoni fil-plażma u tnaqqis potenzjali ta’ l-effikaċja tal-prodotti mediċinali li jittieħdu ma’ lopinavir/ritonavir.

Prodotti mediċinali li huma kontra-indikati speċifikament minħabba l-ammont ta’ interazzjonijiet mistennija, u minħabba l-potenzjal tagħhom li jikkawżaw effetti avversi serji, huma mniżżla f’sezzjoni 4.3.

L-istudji kollha li saru fuq l-interazzjoni, sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, saru kollha bl-użu tal-kapsuli lopinavir/ritonavir, u dan jagħti, bejn wieħed u ieħor, esponiment ta’ lopinavir li hu 20% aktar baxx milli jagħtu l-pilloli ta’ 200/50 mg.

Ġew irrappurtati każijiet ta’ wara t-tqegħid fis-suq li indikaw interazzjoni potenzjali bejn prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine. L-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) għandu jkun immonitorjat fil-pazjenti kkurati b’levothyroxine tal-inqas fl-ewwel xahar wara li tinbeda u/jew tintemm il-kura b’ritonavir.

Fit-tabella t’hawn taħt hawn imniżżla l-interazzjonijiet magħrufa u dawk teoretiċi ta’ lopinavir/ritonavir ma’ ċerti prodotti mediċinali antiretrovirali u oħrajn li m’humiex antiretrovirali. Din il-lista mhix intenzjonata li tkun lista inklussiva jew komprensiva. Għandhom jiġu kkonsultati l-SmPCs individwali.

Tabella ta’ l-interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn lopinavir/ritonavir u prodotti mediċinali li jittieħdu ma’ lopinavir/ritonavir huma mniżżla fit-tabella t’hawn taħt (iż-żidiet huma indikati bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, l-ebda tibdil “↔”,darba kuljum bħala “QD”, darbtejn kuljum bħala “BID” u tliet darbiet kuljum bħala "TID").

Sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, l-istudji mniżżla hawn taħt saru bid-dożaġġ rakkomandat ta’ lopinavir/ritonavir (jiġifieri 400/100 mg darbtejn kuljum).

| **Mediċina li tingħata ma’ lopinavir/ritonavir skond il-klassi terapewtika** | **L-effetti fuq il-livelli tal-mediċina**  **Bidla fil-Medja Ġeometrika (%) f’AUC, Cmax, C*min***  **Mekkaniżmu ta’ l-interazzjoni** | **Rakkomandazzjoni klinika dwar l-għoti ta’ prodotti mediċinali oħra flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris** |
| --- | --- | --- |
| ***Aġenti Antiretrovirali*** | | |
| *Inibituri nukleoside/nukleotide* *reverse transcriptase* *(NRTIs)* | | |
| Stavudine, Lamivudine | Lopinavir: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| Abacavir, Zidovudine | Abacavir, Zidovudine:  Jista’ jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet minħabba żieda fil-glukoronidazzjoni kkawżata minn lopinavir/ritonavir. | L-importanza klinika tat-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ abacavir u zidovudine mhix magħrufa. |
| Tenofovir, disoproxil fumarate (DF), 300 mg QD  (ekwivalenti għal 245 mg tenofovir disoproxil) | Tenofovir:  AUC: ↑ 32%  Cmax : ↔  Cmin : ↑ 51%  Lopinavir: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. Konċentrazzjonijiet ogħla ta’ tenofovir jistgħu jikkawżaw żieda fl-effetti avversi assoċjati ma’ tenofovir, inklużi disturbi fil-kliewi. |
| *Inibituri non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTIs):* | | |
| Efavirenz, 600 mg QD | Lopinavir:  AUC: ↓ 20%  Cmax : ↓ 13%  Cmin : ↓ 42% | Id-dożaġġ tal-pilloli Lopinavir/Ritonavir Viatris għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma’ efavirenz.  Lopinavir/Ritonavir Viatris m’għandux jingħata darba kuljum flimkien ma’ efavirenz. |
| Efavirenz, 600 mg QD  (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID) | Lopinavir: ↔  (Relattiv għal 400/100 mg BID meta jingħata waħdu) |
| Nevirapine, 200 mg BID | Lopinavir:  AUC: ↓ 27%  Cmax : ↓ 19%  Cmin : ↓ 51% | Id-dożaġġ tal-pilloli Lopinavir/Ritonavir Viatris għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta dawn jingħataw flimkien ma’ nevirapine.  Lopinavir/Ritonavir Viatris m’għandux jingħata darba kuljum flimkien ma’ nevirapine. |
| Etravirine  (Lopinavir/ritonavir pillola 400/100 mg BID) | Etravirine :  AUC: ↓ 35%  Cmin: ↓ 45%  Cmax: ↓ 30%  Lopinavir :  AUC: ↔  Cmin: ↓ 20%  Cmax: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| Rilpivirine  (Lopinavir/ritonavir kapsula 400/100 mg BID) | Rilpivirine:  AUC: ↑ 52%  Cmin: ↑ 74%  Cmax: ↑ 29%  Lopinavir:  AUC: ↔  Cmin: ↓ 11%  Cmax: ↔  (inibizzjoni tal-enzimi CYP3A) | L-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ rilpivirine jwassal għal żieda tal-konċentrazzjonijiet ta’ rilpivirine fil-plażma, iżda m’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| *Antagonisti ta’ HIV CCR5* | | |
| Maraviroc | Maraviroc:  AUC: ↑ 295%  Cmax: ↑ 97%  Minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A b’ lopinavir/ritonavir. | Id-doża ta’ maraviroc għanda tiġi mnaqqsa għal-150 mg darbtejn kuljum waqt ko-amministrazzjoni b’Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg darbtejn kuljum. |
| *Inibitur tal- Integrase* | | |
| Raltegravir | Raltegravir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  C12: ↓ 30%  Lopinavir: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| *L-għoti ta’ lopinavir/ritonavir flimkien ma’ inibituri oħra ta’ HIV-protease (PIs):*  Skond il-linji gwida tat trattament applikabbli bħalissa, b’mod ġenerali, it-terapija doppja b’inibituri tal-*protease* mhix rakkomandata. | | |
| Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  jew  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID) | Fosamprenavir:  Tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta’ amprenavir. | Meta mqabbel ma’ dożi standard ta’ fosamprenavir/ritonavir, l-għoti ta’ dożi miżjuda ta’ fosamprenavir (1400 mg BID) flimkien ma’ lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) lil pazjenti li diġà kienu ngħataw inibituri tal-*protease* wassal għal inċidenza akbar ta’ effetti avversi gastro-intestinali u żidiet fit-trigliċeridi mar-reġimen li ngħata miegħu mingħajr ma kien hemm żidiet fl-effikaċja viroloġika. L-għoti flimkien ta’ dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat.  Lopinavir/Ritonavir Viatris ma jridx jingħata darba kuljum flimkien ma’ amprenavir. |
| Indinavir, 600 mg BID | Indinavir:  AUC: ↔  Cmin: ↑ 3.5-darbiet  Cmax: ↓  (relattiv għal indinavir 800 mg TID waħdu)  Lopinavir: ↔  (relattiv għal paragun storiku) | F’dak li jirrigwarda l-effikaċja u s-sigurtà, id-dożi għal din it-taħlita li sippost għandhom jingħataw għadhom ma ġewx stabbiliti. |
| Saquinavir  1000 mg BID | Saquinavir: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| Tipranavir/ritonavir  (500/100 mg BID) | Lopinavir:  AUC: ↓ 55%  Cmin: ↓ 70%  Cmax: ↓ 47% | L-għoti flimkien ta’ dawn il-prodotti mediċinali mhux rakkomandat. |
| *Aġenti li jnaqqsu l-aċidu* | | |
| Omeprazole (40 mg QD) | Omeprazole: ↔  Lopinavir: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| Ranitidine (150 mg doża waħda) | Ranitidine: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| *Mediċini li jimblukkaw ir-riċettur α1-Adrenoreceptor* | | |
| Alfuzosin | Alfuzosin:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni ta’ alfuzosin fil-plażma. | Peress li jista’ jkun hemm żieda f’tossiċità relatata ma’ alfuzosin, inkluż pressjoni baxxa, l-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ alfuzosin hija kontraindikata(ara sezzjoni 4.3). |
| *Mediċini analġeżiċi* | | |
| Fentanyl | Fentanyl:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma. Dan jirriżulta f’riskju akbar ta’ żieda fl-effetti sekondarji (dipressjoni respiratorja, effett sedattiv). | Monitoraġġ b’attenzjoni tal-effetti avversi (notevolment dipressjoni respiratorja kif ukoll effett sedattiv) hu rakkomandat meta fentanyl jingħata flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . |
| *Mediċini għal kontra l-anġina* | | |
| Ranolazine | Minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta’ ranolazine huma mistennija li jiżdiedu. | L-għoti flimkien ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u ranolazine huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). |
| *Mediċini li jaħdmu fuq ir-rittmu tat-tħabbit tal-qalb* | | |
| Amiodarone, Dronedarone | Amiodarone, Dronedarone:  Konċentrazzjonijiet jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A4 minn lopinavir/ritonavir. | L-għoti flimkien ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u amiodarone jew dronedarone huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3) minħabba li r-riskju ta’ tħabbit irregolari tal-qalb jew reazzjonijiet oħra avversi serji jista ‘ jiżdied. |
| Digoxin | Digoxin:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi l-glikoproteina-P, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma. Iż-żieda fil-livell ta’ digoxin tista’ tonqos maż-żmien ma’ l-iżvilipp ta’ l-induzzjoni ta’ Pgp. | Meta Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ digoxin, għandha tiġi eżerċitata kawtela u fejn possibbli, għandha ssir osservazzjoni tal-mediċina terapewtika għall-konċentrazzjonijiet ta’ digoxin.Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu digoxin u dan peress li l-effett kbir ta’ impediment ta’ ritonavir fuq Pgp huwa mistenni li jżid il-livelli ta’ digoxin b’mod sinifikanti. L-introduzzjoni ta’ digoxin fuq pazjenti li jkunu diġà qegħdin jieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris x’aktarx li jwassal għal żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta’ digoxin li huma inqas minn dawk mistennija. |
| Bepridil, Systemic Lidocaine, u Quinidine | Bepridil, Systemic Lidocaine, Quinidine:  Jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet meta dawn jingħataw flimkien ma’ lopinavir/ritonavir. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela, u fejn possibbli għandha ssir osservazzjoni tal-mediċina terapewtika għall-konċentrazzjoni. |
| *Antibijotiċi* | | |
| Clarithromycin | Clarithromycin:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żidiet moderati f’AUC ta’ clarithromycin. | Fil-każ ta’ pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-kliewi (CrCL < 30 ml/min) għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta’ clarithromycin (ara sezzjoni 4.4). Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta clarithromycin jingħata flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris lil pazjenti li jbatu minn indeboliment tal-funzjoni tal-fwied jew tal-kliewi. |
| *Aġenti għal kontra l-kanċer u inibituri ta’ kinase* | | |
| Abemaciclib | Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizjoni ta’ CYP3A minn ritonavir. | Il-ko-amministrazzjoni ta’ abemaciclib ma’ Kaletra għandha tiġi evitata. Jekk din il-ko-amministrazzjoni ma’ tistax tiġi evitata, irreferi għall-SmPC ta’ abemaciclib għal rakkomandazzjonijiet dwar l-aġġustament tad-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma’ abemaciclib. |
| Apalutamide | Apalutamide huwa induttur moderat sa qawwi ta’ CYP3A4 u dan jista’ jwassal għal tnaqqis fl-esponiment għal lopinavir/ritonavir.  Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta’ apalutamide jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir. | Tnaqqis fl-esponiment għal Kaletra jista’ jirriżulta f’telf potenzjali ta’ rispons viroloġiku.  Barra minn hekk, l-għoti flimkien ta’ apalutamide u Kaletra jista’ jwassal għal avvenimenti avversi serji li jinkludu aċċessjoni minħabba livelli ogħla ta’ apalutamide. L-użu ta’ Kaletra flimkien ma’ apalutamide mhuwiex rakkomandat. |
| Afatinib  (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum) | Afatinib:  AUC: ↑  Cmax: ↑  L-ammont taż-żieda jiddependi fuq il-ħin ta’ amministrazzjoni ta’ ritonavir.  Minħabba l-BCRP (proteina reżistenti għall-kanċer tas-sider/ ABCG2) u inibizzjoni akuta ta’ P-gp minn lopinavir/ritonavir. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta’ afatinib ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . Irreferi għall-SmPC ta’ afatinib għal rakkomandazzjonijiet ta’ aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma’ afatinib. |
| Ceritinib | Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-CYP3A u inibizzjoni ta’ P-gp minn lopinavir/ritonavir. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela fl-amministrazzjoni ta’ ceritinib ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . Irreferi għall-SmPC ta’ ceritinib għal rakkomandazzjonijiet ta’ aġġustament fid-doża. Issorvelja għall-ADRs relatati ma’ ceritinib. |
| Il-biċċa l-kbira ta’ inibituri ta’ tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, vincristine, vinblastine | Il-biċċa l-kbira ta’ inibituri ta’ tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum.  Dan jirriżulta f’riskju akbar ta’ żieda fl-effetti avversi. | It-tolleranza għal dawn l-aġenti għal kontra l-kanċer għandha tiġi osservata b’attenzjoni. |
| Encorafenib | Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir. | L-għoti ta’ encorafenib flimkien ma’ Kaletra jista’ jżid l-esponiment għal encorafenib li jista’ jżid ir-riskju ta’ tossiċità, inkluż ir-riskju ta’ avvenimenti avversi serji bħal titwil tal-intervall tal-QT. L-għoti flimkien ta’ encorafenib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jiġi kkunsidrat li jegħleb ir-riskju u jeħtieġ li jintuża Kaletra, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għas-sigurtà. |
| Fostamatinib | Żieda fl-esponiment għall-metabolit R406 ta’ fostamatinib. | L-għoti ta’ fostamatinib flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris jista’ jżid l-esponiment għall-metabolit R406 ta’ fostamatinib, li jirriżulta f’avvenimenti avversi relatati mad-doża bħal tossiċità fil-fwied, newtropenja, pressjoni għolja, jew dijarea. Irreferi għall-SmPC ta’ fostamatinib għal rakkomandazzjonijiet dwar it-tnaqqis fid-doża jekk iseħħu avvenimenti bħal dawn. |
| Ibrutinib | Il-konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta' CYP3A minn lopinavir / ritonavir. | Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra jista' jżid l-espożizzjoni ta' ibrutinib li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità inkluż ir-riskju ta' sindromu tal-lisi tat-tumur. Ko-amministrazzjoni ta' ibrutinib u Kaletra għandu jiġi evitat. Jekk il-benefiċċju jitqies li huwa akbar mir-riskju u Kaletra għandu jintuża, naqqas id-doża ta' ibrutinib għal 140 mg u mmonetra mill-qrib il-pazjent għal tossiċità. |
| Neratinib | Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizjoni ta’ CYP3A minn ritonavir. | L-użu fl-istess ħin ta’ neratinib ma’ Kaletra huwa kontraindikat minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet serji u/jew ta’ periklu għall-ħajja inkluż tossiċità tal-fwied (ara sezzjoni 4.3). |
| Venetoclax | Minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir. | Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir, li jirriżultaw f’żieda fir-riskju tas-sindrome tal-lisi tat-tumur fil-bidu tad-doża u matul il-fażi ta’ żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.3 u rreferi għall-SmPC ta’ venetoclax).  Għal pazjenti li jkunu temmew il-fażi ta’ żieda fid-doża u li jkunu fuq doża fissa ta’ kuljum ta’ venetoclax, naqqas id-doża ta’ venetoclax b’mill-inqas 75% meta jintuża ma’ inibituri qawwija ta’ CYP3A (irreferi għall-SmPC ta’ venetoclax għall-istruzzjonijiet dwar id-doża). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta’ tossiċitajiet ta’ venetoclax. |
| *Mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm* | | |
| Warfarin | Warfarin:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jinduċi CYP2C9, meta warfarin jingħata flimkien ma’ lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet jistgħu jiġu affetwati. | Huwa rrakkomandat li jiġi monitorjat l-INR (international normalised ratio). |
| Rivaroxaban  (Ritonavir 600 mg darbtejn kuljum) | Rivaroxaban:  AUC: ↑ 153%  Cmax: ↑ 55%  Minħabba inibizzjoni ta’ CYP3A u ta’ P‑gp b’lopinavir/ritonavir. | Ko-amministrazzjoni ta’ rivaroxaban u Lopinavir/Ritonavir Viatris jista’ jżid l-espożizzjoni ta’ rivaroxaban li jista’ jżid ir-riskju ta’ emoraġija.  L-użu ta’ rivaroxaban mhux rakkomandat f’ pazjenti li qed jirċievu trattament konkomitanti b’Lopinavir/Ritonavir Viatris (ara sezzjoni 4.4). |
| Dabigatran etexilate,  Edoxaban | Dabigatran etexilate,  Edoxaban:  Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta’ P‑gp minn lopinavir/ritonavir. | Monitoraġġ kliniku u/jew tnaqqis fid-doża tal-mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm orali diretti (DOAC, *direct oral anticoagulants*) għandhom jiġu kkunsidrati meta DOAC trasportat minn P-gp imma mhux metabolizzat minn CYP3A4, inklużi dabigatran etexilate u edoxaban, jingħata flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . |
| Vorapaxar | Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni CYP3A minn b’lopinavir/ritonavir. | L-għoti flimkien ta’ vorapaxar ma’ b’Lopinavir/Ritonavir Viatris mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferu għall-SmPC ta’ vorapaxar). |
| *Mediċini għal kontra l-konvulżjoni* | | |
| Phenytoin | Phenytoin:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jinduċi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm tnaqqis moderat fil-konċentrazzjonijiet fissi.  Lopinavir:  Minħabba li phenytoin jinduċi CYP3A jirriżulta tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta phenytoin jingħata flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris .  Il-livelli ta’ phenytoin għandhom jiġu monitorjati meta dan jingħata flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris .  Meta Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ phenytoin, jista’ jagħti l-każ li tkun trid tiżdied id-doża ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma ġiex evalwat.  Lopinavir/Ritonavir Viatris m’għandux jingħata darba kuljum flimkien ma’ phenytoin. |
| Carbamazepine u Phenobarbital | Carbamazepine:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum.  Lopinavir:  Minħabba li carbamazepine u phenobarbital jinduċu CYP3A, jista’ jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta carbamazepine jew phenobarbital jingħataw flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris .  Il-livelli ta’ carbamazepine u phenobarbital għandhom jiġu monitorjati meta dawn jingħataw flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris .  Meta Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ carbamazepine jew Phenobarbital, jista’ jagħti l-każ li tkun trid tiżdied id-doża ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . Fil-prattika klinika, l-aġġustament tad-doża ma ġiex evalwat.  Lopinavir/Ritonavir Viatris m’għandux jingħata darba kuljum flimkien ma’ cabamazepine u phenobarbital. |
| Lamotrigine u Valproate | Lamotrigine:  AUC: ↓ 50%  Cmax: ↓ 46%  Cmin: ↓ 56%  Minħabba l-induzzjoni ta’ glucuronidation ta’ lamotrigine  Valproate: ↓ | Pazjenti għandhom jiġu monitorjati mill-qrib għal-tnaqqis fl-effett ta’VPA meta Lopinavir/Ritonavir Viatris u l-aċtu valproic jew valproate jingħataw fl-istess ħin.  F’pazjenti li ser jibdew jew iwaqqfu Lopinavir/Ritonavir Viatris waqt li qed jieħdu doża ta’manteniment ta’ lamotrigine:  Jista’ jkun li d-doża ta’lamotrigine ikolla bżonn tiġi miżjuda jekk tiżdied il-Lopinavir/Ritonavir Viatris , jew imnaqqsa jekk Lopinavir/Ritonavir Viatris tkun imwaqqfa; għalhekk għandu jiġi mmonitorjat il-lamotrigine fil-plażma, speċjalment qabel u waqt il-ġimgħatejn wara li jinbeda jew jitwaqqaf it-trattament b’Lopinavir/Ritonavir Viatris , sabiex jiġi stabbilit jekk ikunx hemm bżonn ta’ aġġustament tad-doża ta’ lamotrigine.  F’ pazjenti li qiegħdin jieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris u li ser jibdew lamotrigine: m’għandux ikun hemm bżonn aġġustament tad-doża għal kif tiġi skalata d-doża rakkomandata. |
| *Antidipressanti u Mediċini għal kontra l-ansjetà* | | |
| Trazodone doża waħda  (Ritonavir, 200 mg BID) | Trazodone:  AUC: ↑ 2.4-darbiet  Wara li ngħataw trazodone u ritonavir flimkien, ġew osservati l-effetti avversi ta’ nawsja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope. | Mhux magħruf jekk it-taħlit ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris jikkawżax żieda simili meta jkun hemm esponiment għal trazodone.It-taħlit ta’ dawn il-mediċini għandu jsir b’kawtela u għandha tiġi kkunsidrata doża iżgħar ta’ trazodone. |
| *Mediċini għal kontra l-fungu* | | |
| Ketoconazole u Itraconazole | Ketoconazole, Itraconazole:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet fis-serum. | Dożi għolja ta’ ketoconazole u itraconazole (> 200 mg/kuljum) m’humiex rakkomandati. |
| Voriconazole | Voriconazole:  Jista’ jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet. | L-għoti flimkien ta’ voriconazole u doża żgħira ta’ ritonavir (100 mg BID) kif fih Lopinavir/Ritonavir Viatris għandu jiġi evitat sakemm ma tkunx saret evalwazzjoni tal-benefiċji/riskji għall-pazjent li tkun tiġġustifika l-użu ta’ voriconazole. |
| *Mediċini għal kontra l-gotta* | | |
| Colchicine doża waħda  (Ritonavir 200 mg darbtejn kuljum) | Colchicine:  AUC : ↑ 3 darbiet  Cmax : ↑ 1.8 darbiet  Minħabba li ritonavir jimpedixxi P-gp u/jew CYP3A4. | L-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ colchicine f’pazjenti bi b’indeboliment tal-kliewi u/jew tal-fwied huwa kontraindikat minħabba żieda potenzjali ta’ reazzjonijiet serji u / jew periklu għall-ħajja bħal tossiċità newromuskolari relatata ma’ colchicine (inkluż rabdomijoliżi) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Tnaqqis fid-dożaġġ ta’ colchicine jew interruzzjoni tat-trattament b’colchicine huwa rrakkomandat f’pazjenti b’funzjoni renali jew epatiku normali jekk it-trattament b’Lopinavir/Ritonavir Viatris huwa meħtieġ. Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni ta’ colchicine. |
| *Antiistamini* | | |
| Astemizole  Terfenadine | Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir. | L-għoti fl-istess ħin ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u astemizole u terfenadine hu kontraindikat, għax jista’ jżid ir-riskju ta’ arritmiji serji minn dawn is-sustanzi (ara sezzjoni 4.3). |
| *Mediċini għal kontra il-mikrobi* | | |
| Fusidic Acid | Fusidic Acid:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet. | L-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ fusidic acid huwa kontraindikat f’indijazzjonijiet dermatoloġiċi minħabba żieda fl-avvenimenti avversi relatati ma’ fusidic acid, speċjalment rabdomijoliżi (ara sezzjoni 4.3). Monitoraġġ kliniku mil-viċin għal avvenimenti avversi muskolari huwa rakkomandabbli ħafna meta jintuża għal infezzjoni fl-għadam u ġoġi fejn il-koamministrazzjoni ma tistax tkun evitata (ara sezzjoni 4.4). |
| *Mediċini li jaħdmu kontra l-mycobacterials* | | |
| Bedaquiline  (doża waħda)  (Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID (darbtej kuljum), dożi multipli) | Bedaquiline:  AUC: ↑ 22%  Cmax: ↔  Effett aktar evidenti fuq esponimenti ta’ bedaquiline fil-plażma jista’ jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata ma’ lopinavir/ritonavir.  Inibizzjoni ta’ CYP3A4 x’aktarx li tiġri minħabba lopinavir/ritonavir. | Minħabba r-riskju ta’ effetti avversi relatati ma’ bedaquiline, il-kombinazzjoni ta’ bedaquiline u Lopinavir/Ritonavir Viatris għandha tiġi evitata. Jekk il-benefiċċju huwa akbar mir-riskju, l-ko-amministrazzjoni ta’ bedaquiline ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris għandha ssir b'kawtela.  Monitoraġġ aktar frekwenti b’elettrokardjogramma u l-monitoraġġ ta’ transaminases huwa rrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta’ bedaquiline). |
| Delamanid (100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) | Delamanid:  AUC: ↑ 22%  DM-6705 (delamanid metabolit attiv):  AUC: ↑ 30%  Effett aktar qawwi fuq l-esponiment ta’ DM 6705 jista’ jiġi osservat waqt ko-amministrazzjoni prolongata ma’ lopinavir/ritonavir. | Minħabba r-riskju ta’ titwil tal-QTc assoċjati ma’ DM 6705, jekk l-ko-amministrazzjoni ta’ delamanid ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris huwa kkunsidrat neċessarju, huwa rrakkomandat monitoraġġ ta’ ECG frekwenti ħafna matul il-perjodu kollu tat-trattament ta’ delamanid (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall-SmPC ta’ delamanid). |
| Rifabutin, 150 mg QD | Rifabutin (mediċina prinċipali u metabolit attiv 25-O-desacetyl):  AUC: ↑ 5.7-darbiet  Cmax: ↑ 3.5-darbiet | Meta jingħata flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris , id-doża rakkomandata ta’ rifabutin hija 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa fi ġranet fissi (per eżempju t-Tnejn - l-Erbgħa- l-Ġimgħa). Iżjed monitoraġġ għal reazzjonijiet avversi assoċjati ma’ rifabutin inkluż newtropenja u uveite huwa meħtieġ minħabba żieda mistennija fl-espożizzjoni ta’ rifabutin. Aktar tnaqqis fid-doża ta’ rifabutin għal 150 mg darbtejn fil-ġimgħa fil-ġranet fissi huwa rakkomandat f’pazjenti li doża ta’ 150 mg 3 darbiet fil-ġimgħa mhix itollerata. Wieħed għandu jżomm f'moħħu li doża ta’ 150 mg darbtejn fil-ġimgħa tista’ ma tipprovdix l-aħjar espożizzjoni ta’ rifabutin, u għalhekk dan jista’ jwassal għal riskju ta’ reżistenza ta’ rifamycin u falliment tat trattament. M’hemm bżonn ta’ l-ebda aġġustament fid-doża ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . |
| Rifampicin | Lopinavir:  Minħabba li rifampicin jinduċi CYP3A, jista’ jkun hemm tnaqqis kbir fil-konċentrazzjonijiet ta’ lopinavir. | L-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ rifampicin mhux rakkomandat peress li t-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ lopinavir jista’ min-naħa tiegħu jnaqqas b’mod sinifikanti l-effett terapewtiku ta’ lopinavir. Aġġustamet fid-doża ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris 400 mg/400 mg (jiġifieri Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) darbtejn kuljum ikkumpensa għall-effett ta’ rifamficin li jinduċi CYP 3A4. Madanakollu, aġġustament bħal dan fid-doża jista’ jiġi assoċjat ma’ żidiet f’ ALT/AST u ma’ żieda fid-disturbi gastrointestinali. Għalhekk, l-għoti flimkien ta’ dawn il-mediċini għandu jiġi evitat sakemm ma jkunx strettament neċessarju. Jekk jiġi deċiż li l-għoti ta’ dawn il-mediċini flimkien ma jistax jiġi evitat, tista’ tingħata doża miżjuda ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris ta’400 mg/400 mg darbtejn kuljum flimkien ma’ rifampicin taħt osservazzjoni mill-qrib għas- sigurtà u għall-effett terapewtiku. Id-doża ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris għandha tiżdied bil-mod il-mod biss wara li jkun beda jingħata rifampicin (ara sezzjoni 4.4). |
| *Mediċini għal kontra l-psikosi* | | |
| Lurasidone | Minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta’ lurasidone huma mistennija li jiżdiedu. | L-għoti flimkien ma’ lurasidone huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). |
| Pimozide | Minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta’ pimozide huma mistennija li jiżdiedu. | L-għoti fl-istess ħin ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u pimozide hu kontraindikat, għax jista’ jżid ir-riskju ta’ anormalitajiet ematoloġiċi serji jew effetti avversi serji oħrajn minn din is-sustanzi (ara sezzjoni 4.3). |
| Quetiapine | Il-konċentrazzjonijiet ta’ quetiapine huma mistennija li jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta’ CYP3A. | Amministrazzjoni konkomitanti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris ma’ quetiapine huwa kontraindikat għax jista’ jżid it-tossiċità relatata ma’ quetiapine. |
| *Benzodiazepines* | | |
| Midazolam | Midazolam mittieħed mill-ħalq:  AUC: ↑ 13-il darba  Midazolam Parenterali:  AUC: ↑ 4-darbiet  Minabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A | Lopinavir/Ritonavir Viatris m’għandux jingħata flimkien ma’ midazolam mittieħed mill-ħalq (ara sezzjoni 5.3), u għandha tiċi eżerċitata kawtela meta Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ midazolam parenterali. Jekk Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ midazolam parenterali, dan għandu jsir f’post għall-kura intensiva (ICU) jew post simili fejn issir osservazzjoni klinika mill-qrib u fejn ikun hemm treġija medika adegwata f’każ illi jkun hemm deppressjoni respiratorja u/jew sedazzjoni twila aktar milli sippost. Għandu jiġu kkunsidrat aġġustament tad-doża ta’ midazolam speċjalment jekk tingħata iżjed minn doża waħda ta’ midazolam. |
| *Beta2-adrenoceptor agonist (iħalli effett fit-tul)* | | |
| Salmeterol | Salmeterol:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxu CYP3A, huwa mistenni li jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet. | Il-kombinazzjoni tista’ tirriżulta f’żieda fir-riskju ta’ avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma’ salmeterol, inkluż dewmien tal-QT, palpitazzjoni u takikardija tas-sinus.  Għalhekk, l-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ salmeterol mhux irrakomandat (ara sezzjoni 4.4). |
| *Imblukkaturi tal-kanali tal-kalċju* | | |
| Felodipine, Nifedipine, u Nicardipine | Felodipine, Nifedipine, Nicardipine:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet. | Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris , huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika ta’ l-effetti terapewtiċi u avversi. |
| *Kortikosterojdi* | | |
| Dexamethasone | Lopinavir:  Minħabba li dexamethasone jinduċi CYP3A, jista’ jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet. | Meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris , huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni klinika tal-effikaċja antivirali. |
| Miġbud mill-imnifsejn, injettabbli jew applikat fl-imnieħer fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone | Fluticasone propionate, 50 mg applikat fl-imnieħer erba’ darbiet kuljum::  Konċentrazzjoni fil-plażma ↑  Livelli ta’cortisol ↓ 86% | Effetti ikbar jistgħu jkunu mistennija meta fluticasone propionate jinġibed mill-imnifsejn. Ġew irrappurtati effetti  sistemiċi ta’ kortikosterojdi li jinkludu s-sindromu ta’ Cushing u soppressjoni adrenali f’pazjenti li jieħdu ritonavir u fluticasone propionate miġbud mill-imnifsejn jew applikat fl-imnieħer; dan jista’ jiġri wkoll b’kortikosterojdi oħra metabbolizzati mill-proċess ta’ P450 3A eż budesonide u triamcinolone. Għalhekk, l-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ dawn il-glukokortikojdi mhux rakkomandat sakemm il-benefiċju li jista’ joħroġ mit trattament ma jkunx ikbar mir-riskju tal-effetti sistemiċi tal-kortikosterojdi (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża tal-glukokortikojd b’osservazzjoni mill-qrib tal-effetti lokali u sistemiċi jew qlib għal glukokortikojd li mhux substrat għal CYP3A4 (eż beclomethasone). Barra minn hekk, f’każ li jitwaqqfu l-glukokortikojdi, jista’ jkun li t-tnaqqis ftit ftit tad-doża jkollu jsir fuq perjodu ta’ żmien itwal. |
| *Inibituri ta’ Phosphodiesterase(PDE5)* | | |
| Avanafil  (ritonavir 600 mg BID) | Avanafil:  AUC: ↑ 13-il darba  Minħabba li lopinavir/ritonavir jinibixxi CYP3A. | L-użu ta’ avanafil ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). |
| Tadalafil | Tadalafil:  AUC: ↑ 2-darbiet  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A4. | Għat-trattament ta’ pressjoni għolja fl-arterji tal-pulmun:  L-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ sildenafil huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ taladafil mhux irrakomandat.  Għal disfunzjoni erettili:  Għandha tiġi eżerċitata kawtela kbira meta sildenafil jew tadalafil jingħata lil pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris , u għandu jkun hemm iżjed osservazzjoni għall-effetti avversi li jinkludu pressjoni baxxa, sinkope, tibdil fil-vista u erezzjoni fit-tul (ara sezzjoni 4.4). Meta jingħataw flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris d-dożi ta’ sildenafil ma jistgħux jaqbżu l-25 mg kull 48 siegħa u d-dożi ta’ tadalafil ma jistgħux jaqbżu l-10 mg kull 72 siegħa. |
| Sildenafil | Sildenafil:  AUC: ↑ 11-il darba  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A. |
| Vardenafil | Vardenafil:  AUC: ↑ 49-darba  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A. | L-użu ta’ vardenafil flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3). |
| *Alkalojdi tal-ergot* | | |
| Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine | Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir. | L-għoti fl-istess ħin ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u alkalojdi tal-ergot hu kontraindikat, għax jista’ jwassal għal tossiċità akuta tal-ergot, li tinkludi vażospażmu u iskemija (ara sezzjoni 4.3). |
| *Sustanza tal-moviment gastrointestinali (GI)* | | |
| Cisapride | Il-konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir. | L-għoti fl-istess ħin ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u cisapride hu kontraindikat, għax jista’ jżid ir-riskju ta’ arritmiji serji minn din is-sustanza (ara sezzjoni 4.3). |
| *Antivirali li jaġixxu b’mod dirett fuq HCV* | | |
| Elbasvir/grazoprevir  (50/200 mg QD) | Elbasvir:  AUC: ↑ 2.71 darbiet  Cmax: ↑ 1.87 darbiet  C24: ↑ 3.58 darbiet  Grazoprevir:  AUC: ↑ 11.86 darbiet  Cmax: ↑ 6.31 darbiet  C24: ↑ 20.70 darbiet  (kombinazzjonijiet ta’ mekkaniżmi li jinkludu inibizzjoni ta’ CYP3A)  Lopinavir: ↔ | L-għoti fl-istess ħin ta’ elbasvir/grazoprevir ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris hu kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Konċentrazzjonijiet fis-serum jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta’ P-glycoprotein, BCRP u OATP1B minn lopinavir/ritonavir. | L-użu fl-istess ħin ta’ glecaprevir/pibrentasvir ma’ Kaletra mhux irrakkomandat minħabba riskju akbar ta’ żidiet fil-livelli ta’ ALT assoċjati ma’ żieda fl-esponiment għal glecaprevir. |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir  400/100 mg BID | Ombitasvir: ↔  Paritaprevir:  AUC: ↑ 2.17 darbiet  Cmax: ↑ 2.04 darbiet  Ctrough: ↑ 2.36 darbiet  (inibizzjoni ta’ CYP3A/trasportaturi tal-effluss)  Dasabuvir: ↔  Lopinavir: ↔ | L-għoti fl-istess ħin hu kontraindikat.  Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD ingħata ma’ ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir. L-effett fuq DAAs u lopinavir kien simili għal dak osservat meta ngħata lopinavir/ritonavir.400/100 mg BID (ara sezzjoni 4.3). |
| Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir  (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir  400/100 mg BID | Ombitasvir: ↔  Paritaprevir:  AUC: ↑ 6.10 darbiet  Cmax: ↑ 4.76 darbiet  Ctrough: ↑ 12.33 darbiet  (inibizzjoni ta’ CYP3A/trasportaturi tal-effluss)  Lopinavir: ↔ |  |
| Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir | Konċentrazzjonijiet fis-serum ta’ sofosbuvir, velpatasvir u voxilaprevir jistgħu jiżdiedu minħabba inibizzjoni ta’ P-glycoprotein, BCRP u OATP1B/3 minn lopinavir/ritonavir. Madankollu, iż-żieda fl-esponiment għal voxilaprevir biss hija kkunsidrata klinikament rilevanti, | Mhux irrakkomandat li tamministra Kaletra ma’ sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir. |
| *Prodotti magħmulin mill-ħxejjex* | | |
| Fexfiex tar-Raba’ (St John’s wort)(*Hypericum perforatum)* | Lopinavir:  Minħabba li l-preparazzjoni tal-ħxejjex tal-fexfiex tar-raba’ (St John’s Wort) tinduċi CYP3A, jista’ jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet. | Preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom il-fexfiex tar-raba (St John’s wort) m’għandhomx jingħataw flimkien ma’ lopinavir u ritonavir. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jieħu l-fexfiex tar-raba’ (St John’s wort), waqqafulu u jekk ikun possibbli iċċekkja l-livelli virali. Jista’ jkun hemm żieda fil-livelli ta’ lopinavir u ritonavir meta jitwaqqaf il-fexfiex tar-raba’ (St John’s wort). Jista’ jkun hemm bżonn li jsir aġġustament tad-doża ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris . L-effett li jinduċi jista’ jdum għal mill-inqas ġimagħtejn wara li tkun twaqqf it- trattament bil-fexfiex tar-raba’ (St John’s wort) (ara sezzjoni 4.3). Għalhekk, Lopinavir/Ritonavir Viatris jista’ jinbeda mingħajr periklu ġimagħtejn wara li jkun twaqqaf il-fexfiex tar-raba’ (St. John's wort). |
| *Immuno-suppressanti* | | |
| Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), u Tacrolimus | Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus:  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A, jista’ jkun hemm żieda fil-konċentrazzjonijiet. | Sakemm il-livelli fil-plażma ta’ dawn il-prodotti jkunu stabbli, huwa rakkomandat li ssir osservazzjoni terapewtika iktar spiss tal-konċentrazzjoni. |
| *Aġenti li jnaqqsu l-lipidi* | | |
| Lovastatin u Simvastatin | Lovastatin, Simvastatin:  Żieda kbira fil-konċentrazzjoni fil-plażma minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A. | Peress li żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta’ inibituri HMG-CoA *reductase* jistgħu jikkawżaw mijopatija, inkluż rabdomilożi, it-taħlit ta’ dawn l-aġenti flimkien ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris huwa kontro-indikat (ara sezzjoni 4.3). |
| *Aġenti li jimmodifikaw il-lipidi* | | |
| Lomitapide | L-inibituri ta’ CYP3A4 iżidu l-esponiment għal lomitapide, b’inibituri qawwija jżidu l-esponiment b’madwar 27 darba. Minħabba l-inibizzjoni ta’ CYP3A minn lopinavir/ritonavir, il-konċentrazzjonijiet ta’ lomitapide huma mistennija li jiżdiedu. | L-użu ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ lomitapide huwa kontraindikat (ara l-informazzjoni għal min jippreskrivi għal lomitapide) (ara sezzjoni 4.3). |
| Atorvastatin | Atorvastatin:  AUC: ↑ 5.9-darbiet  Cmax:↑ 4.7-darbiet  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A. | L-għoti flimkien ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris u atorvastatin mhux rakkomandat, Jekk jiġi deċiż li l-użu ta’ atorvastatin huwa strettament neċessarju, għandha tingħata l-iżgħar doża possibbli ta’ atorvastatin taħt osservazzjoni xierqa għas-sigurtà (ara sezzjoni 4.4). |
| Rosuvastatin, 20 mg QD | Rosuvastatin:  AUC: ↑ 2-darbiet  Cmax: ↑ 5-darbiet  Filwaqt li huwa ammont żgħir ta’ rosuvastatin li jiġi metabolizzat minn CYP3A4, ġiet osservata żieda fil-konċentrazzjoni tiegħu fil-plażma. Il-mekkaniżmu ta’ din l-interazzjoni jista’ jkun ikkawżat minn inibizzjoni tal-proteini tat-trasport. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela u għandhom jiġu kkunsidrati dożi mnaqqsa meta Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ rosuvastatin (ara sezzjoni 4.4). |
| Fluvastatin jew Pravastatin | Fluvastatin, Pravastatin:  Ma hi mistennija l-ebda interazzjoni li hi klinikament rilevanti.  Pravastatin ma jiġix metabolizzat minn CYP450.  Fluvastatin jiġi parzjalment metabolizzat minn CYP2C9. | Fluvastatin jew pravastatin huwa rakkomandat f’każi fejn jiġi ordnat trattament b’inibitur HMG-CoA *reductase*. |
| *Opioids* | | |
| Buprenorphine, 16 mg QD | Buprenorphine: ↔ | M’hemmx bżonn ta’ aġġustament tad-doża. |
| Methadone | Methadone:↓ | Huwa rrakkomandat li ssir osservazzjoni tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ methadone. |
| *Kontraċettivi orali* | | |
| Ethinyl Oestradiol | Ethinyl Oestradiol: ↓ | F’każ li Lopinavir/Ritonavir Viatris jingħata flimkien ma’ kontraċettivi li fihom ethinyl oestradiol (tkun xi tkun il-formolazzjoni tal-kontraċettiv eż orali jew garża li tipprovdi mediċina li tgħaddi minn ġol-ġilda), għandhom jintużaw metodi ta’ kontraċezzjoni addizzjonali. |
| *Mediċini użati biex wieħed jieqaf mit-tipjip* | | |
| Bupropion | Buproprion u l-metabolit attiv tiegħu, hydroxybupropion:  AUC u Cmax ↓ ~50%  Dan l-effett jista’ jkun ikkawżat mill-induzzjoni tal-metaboliżmu ta’ bupropion. | Jekk jiġi deċiż li l-għoti ta’ Lopinavir/Ritonavir Viatris flimkien ma’ bupropion ma jistax jiġi evitat, dan għandu jsir taħt osservazzjoni klinika mill-qrib għall-effikaċja ta’ bupropion, mingħajr ma jinqabeż id-dożaġġ rakkomandat minkejja l-induzzjoni osservata. |
| *Terapija ta' sostituzzjoni ta' ormon tat-tirojde* | | |
| Levothyroxine | Ġew irrappurtati każijiet ta' wara t-tqegħid fis-suq li jindikaw interazzjoni potenzjali bejn il-prodotti li fihom ritonavir u levothyroxine. | L-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) għandu jiġi mmonitorjat f'pazjenti ttrattati b'levothyroxine mill-inqas l-ewwel xahar wara li jibda u / jew itemm it trattament b'lopinavir / ritonavir. |
| *Aġenti li jfettħu l-vini* | | |
| Bosentan | Lopinavir - ritonavir:  Minħabba li bosentan jinduċi CYP3A, jista’ jkun hemm tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta’ lopinavir/ritonavir  Bosentan:  AUC: ↑ 5 darbiet  Cmax:↑ 6 darbiet  Fil-bidu, bosentan Cmin : ↑ bejn wieħed u ieħor b’48 darba.  Minħabba li lopinavir/ritonavir jimpedixxi CYP3A. | Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta Lopinavir/Ritonavir Viatris tingħata flimkien ma’ bosentan.  Meta Lopinavir/Ritonavir Viatris tingħata flimkien ma’ bosentan, l-effikaċja tat-terapija tal-HIV għandha tkun immonitorjata u l-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal tossiċità ta’ bosentan, speċjalment matul l-ewwel ġimgħa ta’ ko-amministrazzjoni. |
| Riociguat | Konċentrazzjonijiet tas-serum jistgħu jiżdiedu minħabba l-inibizzjoni CYP3A u P-gp minn lopinavir/ritonavir. | L-għoti flimkien ta’ riociguat ma’ Lopinavir/Ritonavir Viatris mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u rreferi għall- SmPC ta’ riociguat). |
| *Prodotti mediċinali oħra* | | |
| Skont il-profili metaboliċi magħrufa, m’humiex mistennija interazzjonijiet li huma klinikament sinifikanti bejn Lopinavir/Ritonavir Viatris u dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin jew fluconazole. | | |

**4.6 Fertilità, tqala u treddigħ**

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta jiġi deċiż li jintużaw l-aġenti antiretrovirali għat trattament tal-infezzjoni tal-HIV fin-nisa tqal u konsegwentement għal tnaqqis fir-riskju ta’ trasmissjoni ta’ HIV mil-omm għat-tarbija, informazzjoni mill-istudju fuq l-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika fin-nisa tqal għandhom ikunu kkunsidrati sabiex jikkaratterizzaw is-sigurtà tal-fetu.

Lopinavir/ritonavir ġie evalwat f’iktar minn 3000 nisa waqt it-tqala, li jinkludu aktar minn 1000 li kienu esposti matul l-ewwel tlett xhur tat-tqala.

Fis-sorveljanza ta’ wara t-tqegħid fis-suq permezz tar-Reġistru tat-tqala antiretrovirali, stabbilit f’Jannar 1989, żieda fir-riskju li jidhru aktar difetti mat-twelid b’lopinavir/ritonavir ma ġewx irrapurtati fost aktar minn 1000 nisa esposti matul l-ewwel tlett xhur. Il-prevalenza tad-difetti mat-twelid wara kull esponiment fl-ewwel tlett xhur għal lopinavir hija komparabbli mal-prevalenza osservata fil-popolazzjoni ġenerali. Ma dehret l-ebda segwenza ta’ difetti mat-twelid li jindikaw etjoloġija komuni. Studji fl-annimali wrew tossiċità riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Fuq bażi tal-informazzjoni msemmija, huwa improbabbli li jkun hemm riskju ta’ malformazzjoni fil-bnedmin. Lopinavir jista’ jintuża waqt it-tqala jekk ikun meħtieġ klinikament.

Treddigħ

Studji fil-firien urew li lopinavir joħroġ mal-ħalib tas-sider. Mhuwiex magħruf jekk dan il-prodott mediċinali joħroġx mal-ħalib tas-sider tal-bniedem. Bħala regola ġenerali, huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevvitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

Studji fuq l-annimali ma wrew l-ebda effett fuq il-fertilità. M’hemm l-ebda informazzjoni disponibbli fuq il-bnedmin dwar l-effett ta’ lopinavir/ritonavir fuq il-fertilità.

**4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li ġew irrappurtati każi ta’ nawseja waqt it trattament b’lopinavir/ritonavir (ara sezzjoni 4.8).

**4.8 Effetti mhux mixtieqa**

Sommarju tal-profil ta’ sigurta’

Is-sigurta ta’ lopinavir/ritonavir ġiet investigata f’ aktar minn 2600 pazjent fi studji kliniċi fażi II-IV, li minnhom aktar minn 700 pazjent kienu rċevew doża ta’ 800/200 mg (6 kapsoli jew 4 pilloli) darba kuljum. Bħal inibituri oħra ta’ nucleoside reverse transcriptase (NRTIs), f’xi ftit studji, lopinavir/ritonavir kien użat ikkombinat ma’ efavirenz jew nevirapine.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li huma assoċjati mat-terapija b’lopinavir/ritonavir waqt studji kliniċi kienu dijarrea, dardir, rimettar, żieda fit-trigliċeridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm. Tista tara dijarrea, dardir u rimettar fil bidu tat-trattament waqt żieda fit-trigliċeridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm jistgħu jidru wara. Avvenimenti avversi kkawżati mit trattament wasslu għal waqfien qabel il-waqt ta’l-istudju f’fażi II-IV għal 7% tal-individwi.

Huwa importanti li ninutaw li każi ta’ pankreatite ġew rappurtati f’pazjenti li qed jieħdu lopinavir/ritonavir, inklużi dawk li żvillupaw ipertrigliċeridemija. Iżjed u iżjed , każi rari ta’ żidiet fl-intervall PR ġew rrapurtati waqt t-terapija b’lopinavir/ritonavir. (ara sezzjoni 4.4).

Tabella ta’reazzjonijiet avversi

*Reazzjonijiet avversi min studji kliniċi u esperjenza adulti u pedjatriċi wara* *t-tqegħid fis-suq:*

L-avvenimenti li jmiss ġew identifikati bħala reazzjonijiet avversi. Il-kategorija tal-frekwenza tinkudi l-avvenimenti kolla li ġew irrapurtati b’intensita moderata għal severa, irrispettivament mill assessjar tal-każijiet individuali. Ir-reazzjonjiet avversi huma murija bi klassi tas-sistema ta’ l-organi. F’kull grupp ta’ frekwenza, effetti mhux mixtieqa huma murija f’ordni ta tnaqqis fis-serjeta’: komuni ħafna (> 1/10), komuni (> 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (> 1/1000 sa < 1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

**Effetti mhux mixtieqa fi studji kliniċi u ta’ wara t-tqegħid fis-suq f’pazjenti adulti**

| **Sistema tal-klassifika tal-organi** | **Frekwenza** | **Reazzjoni Avversa** |
| --- | --- | --- |
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Komuni ħafna  Komuni | Infezzjoni tal- apparat  respiratorju ta’ fuq  Infezzjoni tal- apparat  respiratorju ta’ isfel, infezzjonijiet fil-ġilda li jinkludu ċellolite, follikulite u furunklu. |
| Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika | Komuni | Anemija, lewkopenija, newtropenja, limfadenopatija |
| Disturbi fis-sistema immuni | Komuni  Mhux komuni | Ipersensittivita’ li tinkludi urtikarja u anġjoedema  Sindromu ta’ rikostituzzjoni infjammatorja |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja | Mhux komuni | Ipogonadiżmu |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Komuni  Mhux komuni | Disturbi fiz-zokkor fid-demm li jinkludu diabete *mellitus*, żieda fit-trigliċeridi fid-demm u żieda fil-kolesterol fid-demm, nuqqas fil-piż, nuqqas fl-aptit  Żieda fil-piż, żieda fl-aptit |
| Disturbi psikjatriċi | Komuni  Mhux komuni | Ansjeta  Ħolm mhux normali, tnaqqis fil-libido |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Komuni  Mhux komuni | Uġigħ ta’ ras (li tinkludi emikranja), newropatija (li tinkludi newropatija periferali), sturdament, nuqqas ta’ rqad  Aċċident ċerebrovaskulari, konvulżjoni, disgezja, agezja, rogħda |
| Disturbi fl-għajnejn | Mhux komuni | Viżjoni mhux normali |
| Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika | Mhux komuni | Tisfir tal-widnejn, vertigo |
| Disturbi fil-qalb | Mhux komuni | Aterosklerożi bħal infart mijokardijaku, imblukkar atrioventrikulari, valv *tricuspid* li ma jaħdimx kif suppost. |
| Disturbi vaskulari | Komuni  Mhux komuni | Pressjoni għolja  Trombożi fil-vini fil-fond |
| Disturbi gastro-intestinali | Komuni ħafna  Komuni  Mhux komuni | Dijarrea, nawsja  Pankreatite1, rimettar, mard ta *refux* gastro-esofagali, gastroenterite u kolite, uġiegħ addominali (fuq u isfel), tinfiħ addominali, ħruq fl-istoku, morliti, gass  Emorraġija gastrointestinali li tinkludi ulċerazzjoni gastrointestinali, duodenite, gastrite u emorraġija min wara, stomatite u ulċerazzjoni fil-ħalq, inkontinenza ta’ l-iskart tal-ġisem, konstipazzjoni, nixfa fil-ħalq |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Komuni  Mhux komuni | Epatite li tinkludi żieda fl-AST,ALT u GGT  Suffejra, stenożi epatika, epatomegalite, kolanġite, iperbilirubinemija |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda | Komuni  Mhux komuni  Rari | Raxx li jinkludi raxx makulopapulari, dermatite/raxx li jinkludi ekżema u dermatite ta’ seborreja, perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, prurite  Telf tax-xagħar, kapillarite, vaskulite  Sindromu ta’ Stevens-Johnson, *erythema multiforme* |
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Komuni  Mhux komuni | Mialġja, uġigħ muskolu-skeltrali li jinkludi artralġja u uġigħ tad-dahar, disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi  Rabdomijoliżi, osteonekrożi |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | Mhux komuni | Nuqqas fit-tneħħija tal-*Creatinine*, infjammazzjoni fil kliewi, demm fl-urina |
| Mhux magħruf | Nefrolitjażi |
| Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider | Komuni | Disturbi fl-erezzjoni, disturbi fil-menstruazzjoni - amenorrea, menorraġia |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Komuni | Għeja li tinkludi astenja |

1 ara sezzjoni 4.4: pankreatite u lipidi

Deskrizzjoni ta’ certu reazzjonijiet avversi

Is-sindromu ta’ *Cushing* ġie rrapurtat f’pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir jew fluconazole propionate amministrat man-nifs jew mill imnieħer; dan jista jidher ukoll ma kortikosterojdi oħra li huma metabolizzati bis-sistema ta’ P450 3A e.ż. budesonide (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Gew rapurtati żieda fi creatine phosphokinase (CPK), mijalġja, mijożite u rarament rabdomijoliżi, ma inibituri tal-proteaż, speċjalment f’kombinazzjoni ma inibituri ta’ *nucleoside reverse transcriptase*.

*Parametri tal-metaboliċi*

Il-piż u l-livelli ta’ lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F’pazjenti infettati bl-HIV u li kellhom nuqqas serju ta’ immunita meta ineba trattament b’ terapija antiretrovirali kkombinata (CART), jista jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal infezzjoni li ma tidhirx jew li hi opportunistika fil-post. Disturbi awtoimmunitarji (bħal marda ta’ Graves u l-epatite autoimmune) ġew irrapurtati wkoll li ġraw f’sitwazzjoni ta’ riattivazzjoni immunitarja; madankollu, iż-żmienijiet li ġew irrapurtati li dehru dawn id-disturbi l-ewwel darba kien ivarja sew, għalhekk jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun beda it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Ġew irrapurtati każijiet ta osteonekrożi, speċjalment f’pazjenti li għandom fatturi ta’ riskju li huma magħrufa b’mod ġenerali, mard avvanzat tal-HIV jew espożizzjoni fit-tul għal terapija antiretrovirali kkombinata (CART). Il-frekwenza ta’ dan mhux magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni Pedjatrika

Fit-tfal ta’ sentejn u ikbar, in-natura tal-profil ta’ sigurta’ huwa simili għal dak fl-adulti (ara t-tabella f’sezzjoni b).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Doża eċċessiva**

Sal-lum, hemm esperjenza limitata fil-bniedem f’każ ta’ doża qawwija u eċċessiva ta’

lopinavir/ritonavir.

Is-sinjali kliniċi avversi osservati fil-klieb inkludew tibżiq, rimettar u dijarea/skart tal-ġisem mhux normali. Is-sinjali ta’ tossiċità osservati fil-ġrieden, firien jew klieb inkludew tnaqqis fl-attività, atassja, għelubija esaġerata, deidratazzjoni u tregħid.

M’hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta’ lopinavir/ritonavir. Il-kura għal doża eċċessiva ta’ lopinavir/ritonavir għandha tikkonsisti f’miżuri ġenerali ta’ sapport, li jinkludu monitoraġġ ta’ sinjali vitali u osservazzjoni ta’ l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun indikat, l-eliminazzjoni ta’ sustanza attiva mhux assorbita għandha tiġi milħuqa permezz ta’ rimettar jew tal-ħasil ta’ l-istonku. Tista’ tintuża ukoll l-amministrazzjoni ta’ faħam attivat biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza attiva li ma tkunx ġiet assorbita. Minħabba li lopinavir/ritonavir jingħaqad ħafna mal-proteini, x’aktarx li d-dijaliżi ma jkunx ta’ benefiċċju fit-tneħħija tas-sustanza attiva.

**5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

**5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: mediċina antivirali għal użu sistemikumediċina antivirali għat-trattament ta’ infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05AR10

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Lopinavir jipprovdi l-attività antivirali ta’ lopinavir/ritonavir. Lopinavir huwa impeditur tal-protejaż ta’ HIV-1 u HIV-2 . L-impediment tal-protejaż ta’ l-HIV jfixkel il-qsim tal-poliproteina *gag-pol*, u għalhekk ikun hemm il-produzzjoni ta’ virus immatur, mhux infettiv.

Effetti fuq l-elettrokardjogramm

L-intervall QTcF ġie evalwat fi studju tat-tip *crossover* li sar b’ordni addoċċ li kien ikkontrollat mill-plaċebo u attiv (moxifloxacin 400 mg darba kuljum) li sar fuq 39 pazjent f’saħħtu, fejn f’Ġurnata 3, ġie mkejjel 10 darbiet fi 12-il siegħa. Id-differenzi medji massimi (95% *upper confidence bound*) fil-QTcF mill-plaċebo kienu ta’ 3.6 (6.3) u 13.1 (15.8) fil-każ fejn ingħatat doża ta’ 400/100 mg LPV/r darbtejn kuljum u 800/200 mg LPV/r aktar milli jingħata fit-terapija darbtejn kuljum, rispettivament. It-titwil ikkawżat ta’ l-intervall QRS minn 6 ms għal 9.5 ms b’doża għolja ta’ lopinavir/ritonavir (800/200 mg darbtejn kuljum) jikkontribwixxi għat-titwil fil QT. Iż-żewġ reġimen irriżultaw f’esponimenti f’Ġurnata 3, li kienu ta’ bejn wieħed u ieħor 1.5 u 3 darbiet ogħla minn dawk osservati meta ngħataw id-dożi fissi rrakkomandati ta’ LPV/r darba kuljum jew darbtejn kuljum. L-ebda suġġett ma ġarrab żieda fil-QTcF li hi ≥ 60 ms mil-linja bażi jew intervall QTcF li jeċċedi l-limitu li hu potenzjalment klinikament rilevanti ta’ 500 ms.

Titwil mhux kbir ta’ l-intervall PR ġie nnutat ukoll fl-istess studju f’Ġurnata 3, f’suġġetti li kienu qegħdin jirċievu lopinavir/ritonavir. Fl-intervall ta’ 12-il siegħa ta’ wara li ngħatat id-doża, it-tibdil medju mil-linja bażi fl-intervall PR varja minn 11.6 ms sa 24.4 ms. L-intervall PR massimu kien ta’ 286 ms u ma ġie osservat l-ebda imblukkar tal-qalb tat-tieni jew tat-tielet grad (ara sezzjoni 4.4).

Attività antivirali *in vitro*

L-attività antivirali *in vitro* ta’ lopinavir kontra razez ta’ l-HIV tal-laboratorju u kliniċi, kienet evalwata f’linji ta’ ċelloli limfoblastiċi u limfoċiti tad-demm periferali infettati b’mod akut, rispettivament. Fl-assenza tas-serum uman, l-IC50 medja ta’ lopinavir kontra ħames razez differenti tal-laboratorju ta’ HIV-1 kienet ta’ 19 nM. Fl-assenza u fil-preżenza ta’ 50% ta’ serum uman, l-IC50 medja ta’ lopinavir kontra HIV-1IIIB f’ċelluli MT4 kienet ta’ 17 nM u 102 nM, rispettivament. Fl-assenza ta’ serum uman, l-IC50­ medja ta’ lopinavir kienet ta’ 6.5 nM kontra ħafna iżolati kliniċi ta’ HIV‑1.

Reżistenza

*Selezzjoni ta’ reżistenza in vitro*

L-iżolati ta’ HIV-1 b’suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir, ġew magħżula *in vitro*. HIV-1 ġie mgħoddi *in vitro* ma’ lopinavir waħdu u ma’ lopinavir flimkien ma’ ritonavir fi proporzjonijiet ta’ konċentrazzjoni, li jirrappreżentaw il-medda tal-proporzjonijiet ta’ konċentrazzjoni fil-plażma osservati waqt it-terapija b’lopinavir/ritonavir. Analiżi ġenotipiku u fenotipiku ta’ virus magħżula f’dawn il-passaġġi jissuġġerixxu li l-preżenza ta’ ritonavir, f’dawn il-proporzjonijiet ta’ konċentrazzjoni, ma tinfluwenzax bil-kbir is-selezzjoni ta’ virus reżistenti għal lopinavir. Fuq kollox, il-karatterizzazzjoni *in vitro* ta’ *cross-resistance* fenotipika bejn lopinavir u impedituri protejaż oħrajn tissuġġerixxi li s- suxxettibilità imnaqqsa għal lopinavir ikkorrelatat mill-qrib mas-suxxettibilità imnaqqsa għal ritonavir u indinavir, iżda ma kkorrelatatx mill-qrib mas-suxxettibilità imnaqqsa għal amprenavir, saquinavir, u nelfinavir.

*Analiżi ta’ reżistenza f’pazjenti li qatt ma esponew ruħhom qabel għal ARV*

Fi studji kliniċi li kellhom numru limitat ta’ iżolati analizzati, is-selezzjoni ta’ reżistenza għal lopinavir ma ġietx osservata f’pazjenti li ma ħadux t-trattament qabel u li ma kellhomx reżistenza sinjifikanti għal-inibitur tal-proteaż fil-linja bażi. Ara deskrizzjoni aktar iddettaljata tal-istudji kliniċi.

*Analiżi tar-reżistenza f’pazjenti b’esperjenza ta’ PI*

Is-selezzjoni tar-reżistenza għal lopinavir f’pazjenti li fuqhom it-terapija b’impeditur protejaż ma ħadmitx fil-passat kienet ikkaratterizzata permezz ta’ l-analiżi ta’ l-iżolati lonġitudinali minn 19 -il suġġett li diġà kellhom esperjenza ta’ impeditur protejaż, li saret f’2 studji ta’ Fażi II u fi studju wieħed ta’ Fażi III, fejn wara l-ewwel rispons għal lopinavir/ritonavir, is-suġġetti esperjenzaw jew soppressjoni viroloġika mhux kompleta, jew il-virus ma baqax soppressat, u li urew żieda fir-reżistenza *in vitro* bejn il-linja bażi u meta l-virus ma baqax soppressat aktar (definita bħala t-tfaċċar ta’ mutazzjonijiet ġodda jew bidla doppja fis-suxxettibilità fenotipika għal lopinavir). Iż-żieda fir-reżistenza kienet l-aktar komuni f’suġġetti li l-iżolati tal-linja bażi tagħhom kellhom ħafna mutazzjonijiet assoċjati ma’ impedituri protejaż, imma b’suxxettibilità mnaqqsa b’ < 40 darba għal liponavir fil-linja bażi. L-aktar li tfaċċaw spiss kienu l-mutazzjonijiet V82A, I54V u M46I. Ġew ukoll osservati mutazzjonijiet L33F, I50V u V32I kkombinati ma’ I47V/A. Id-19 -il iżolat urew żieda ta’ 4.3 drabi aktar f’IC50 meta mqabbla ma’ iżolati tal-linja bażi (minn 6.2 sa 43 darba aktar, imqabbla ma’ virus tat-tip mhux kkultivat).

Ġenotipiċi kkorelatati flimkien ta’ suxxettibilità fenotipika mnaqqsa għal lopinavir fil-virusis magħżula minn impedituri protejaż oħra. Ġiet evalwata l-attività antivirali *in vitro* ta’ lopinavir kontra 112 iżolat kliniku meħuda minn pazjenti li ma kinux qegħdin juru rispons għat-terapija b’wieħed jew aktar impeditur protejaż. F’dan il-kwadru, il-mutazzjonijiet fil-protejaż ta’ l-HIV li ġejjin, kienu assoċjati ma’ tnaqqis fis-suxxettibilità *in vitro* għal lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V u L90M. L-EC50 medjan ta’ lopinavir kontra iżolati

b’0-3, 4-5, 6-7 u 8-10 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet ta’ l-aċidu amminiku kif indikat hawn fuq, kien 0.8, 2.7 13.5 u 44.0 darba ogħla mill-EC50 kontra l-HIV tat-tip mhux ikkultivat, rispettivament. Is-16 -il virus li urew bidla ta’ > 20 darba fis-suxxettibilità, kollha kien fihom mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet 10, 54, 63 u 82 u /jew 84. Barraminnhekk, dawn kien fihom medjan ta’ 3 mutazzjonijiet fil-pożizzjonijiet ta’ l-aċidi amminiċi 20, 24, 46, 53, 71 u 90. Mal-mutazzjonijiet deskritti hawn fuq, kienu ukoll osservati l-mutazzjonijiet V321 u I47A f’iżolati li marru lura b’suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir f’pazjenti b’esperjenza ta’ impeditur protejaż li kienu qegħdin jirċievu terapija b’lopinavir/ritonavir u mutazzjonijiet I47A u L76V ġew osservati f’iżolati li marru lura b’suxxettibilità mnaqqsa għal lopinavir f’ pazjenti li kienu jirċievu terapija ta’ lopinavir/ritonavir.

Il-konklużjonijiet relatati ma ir-relevanza ta’ mutazzjonijiet partikolari jistgħu jinbidlu meta jkun hemm informazzjoni ġdida. U huwa rrakkomandat li tiċċekkja ma sistemi ġodda ta’ interpretzzjoni biex jigi analizzat ir-riżultat tat-test ta’ reżistenza.

*Attività antivirali ta’ lopinavir/ritonavir f’pazjenti li mhux qed ikollhom rispons għat-terapija b’impeditur protejaż*

Ir-rilevanza klinika tas-suxxettibilità *in vitro* mnaqqsa għal lopinavir ġiet eżaminata billi ġie evalwat ir-rispons viroloġiku għat-terapija b’lopinavir/ritonavir, fir-rigward tal-ġenotip u fenotip virali fil-linja bażi, f’56 pazjent li qabel ma kellhomx rispons għat-terapija b’diversi impedituri protejaż. L-EC50 ta’ lopinavir kontra is-56 iżolat virali fil-linja bażi varja bejn 0.6 u 96 darba aktar mill-EC50 kontra l-HIV ta’ tip mhux ikkultivat. Wara 48 ġimgħa ta’ kura b’lopinavir/ritonavir, efavirenz u impedituri tan-nukleòside *reverse transcriptase*, il-plażma fl-HIV RNA < 400 kopja/ml kienet osservata fi 93% (25/27), fi 73% (11/15), u f’25% (2/8) ta’ pazjenti b’suxxettibilità mnaqqsa għal liponavir fil-linja bażi ta’ < 10 darbiet, minn 10 sa 40 darba, u > 40 darba, rispettivament. Barraminnhekk, rispons viroloġiku ġie osservat f’91% (21/23), f’71% (15/21) u fi 33% (2/6) tal-pazjenti b’ 0−5, 6−7, u 8−10 mutazzjonijiet tal-mutazzjonijiet hawn fuq imsemmija fil-protejaż ta’ l-HIV assoċjat mas-suxxettibilità *in vitro* imnaqqsa għal liponavir. Peress li dawn il-pazjenti ma kinux ġew esponuti qabel għal lopinavir/ritonavir jew għal efavirenz, parti mir-rispons tista’ tiġi attribwita lill-attività antivirali ta’ efavirenz, speċjalment f’pazjenti li għandhom virus li hu reżistenti ħafna għal lopinavir. L-istudju ma kienx fih numru kbir ta’ pazjenti li ma kinux qegħdin jirċievu lopinavir/ritonavir.

Cross-resistance

Attività ta’ impedituri protejaż oħra kontra iżolati li żviluppaw żieda fir-reżistenza għal lopinavir wara l-kura b’lopinavir/ritonavir f’pazjenti b’esperjenza ta’ impedituri protejaż: Il-preżenza ta’ *cross-resistance* għal impedituri protejaż oħra ġiet analizzata fi 18 -il iżolat li marru lura, li kienu urew żvilupp ta’ reżistenza għal lopinavir matul 3 mill-istudji ta’ Fażi II u studju wieħed mill-istudji ta’ Fażi III ta’ lopinavir/ritonavir f’pazjenti b’esperjenza ta’ impedituri protejaż. It-tinja medjana ta’ l-IC50 ta’ lopinavir ta’ dawn it-18 -il iżolat fil-linja bażi u li marru lura kienet ta’ 6.9 darba u 63 darba aktar rispettivament, meta mqabbla mal-virus tat-tip mhux ikkultivat. Ġeneralment, iżolati li marru lura, jew żammew (jekk kienu *cross-resistant* fil-linja bażi) jew żviluppaw *cross-resistance* sinifikanti għal indinavir, saquinavir u atazanavir. Tnaqqis mhux kbir fl-attività ta’ amprenavir ġie nnutat b’żieda medjana ta’ IC50 minn 3.7 darbiet għal 8 darbiet aktar fl-iżolati tal-linja bażi jew li marru lura, rispettivament. L-iżolati żammew is-suxxetibilità għal tipranavir b’żieda medjana ta’ IC50 fl-iżolati tal-linja bażi u f’dawk li marru lura, ta’ 1.9 darbiet u 1.8 darbiet aktar, rispettivament, imqabbla ma virus tat-tip mhux ikkultivat. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta’ Aptivus għal aktar informazzjoni dwar l-użu ta’ tipranavir, inklużi il-preditturi ġenotipiċi tar-rispons, fil-kura ta’ l-infezzjoni ta’ l-HIV-1 reżistenti għal lopinavir.

Rizultati kliniċi

L-effetti ta’ lopinavir/ritonavir (kkombinata ma aġenti antiretrovirali oħra) fuq markaturi bijoloġiċi (livelli ta’ plażma HIV RNA u għadd ta’ CD4+ T-cell) ġew investigati fi studji kkontrollat ta’ lopinavir/ritonavir li damu 48 għal 360 ġimgħa.

*Użu fl-adulti*

Pazjenti li qatt ma ħadu terapija antiretrovirali

Studju M98-863 kien fortuwitu u proċess double-blind bi 653 pazjenti ġodda għal trattament antiretrovirali fejn ġie investigat lopinavir/ritonavir (400/100 mg darbtejn kuljum) mqabbel ma’ nelfinavir (750 mg tlett darbiet kuljum) u stavudine u lamivudine. Il-linja bażi medja tal-għadd ta’ CD4+ T-cell kien ta’ 259 ċelloli/mm3 (bejn 2 sa 949 cellola log10 kopji/ml) u l-linja bażi medja ta’ HIV-1 RNA fil-plażma kienet ta’ 4.9 log10kopji/ml (minn: 2.6 sa 6.8 log10kopji/ml).

Tabella 1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Riżultati ta’ ġimgħa 48: Studju M98-863** | | |
|  | **Lopinavir/ritonavir**  **(N = 326)** | **Nelfinavir (N = 327)** |
| HIV RNA < 400 kopji/ml\* | 75% | 63% |
| HIV RNA < 50 kopji/ml\*† | 67% | 52% |
| Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta’ CD4+T-cell (ċelloli/mm3) | 207 | 195 |

\* bl-intenzjoni li tkun trattata l-analiżi fejn pazjenti b’valuri nieqsa huma kkunsidrati fallimenti viroloġiċi

† p< 0.001

Mija u tlettax il-pazjent trattati b’ nelfinavir u 74 pazjent trattati b’ lopinavir/ritonavir kellhom HIV RNA il-fuq min 400 kopja/ml waqt li kienu fuq trattament min ġimgħa 24 sa ġimgħa 96. Min dawn, iżolati minn 96 pazjent trattat b’ nelfinavir u 51 pazjent trattat b’ lopinavir/ritonavir setgħu ġew studjati wkoll għal testijiet ta’ reżistenza. Ir-reżistenza għal nelfinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta’ mutazzjoni D30N jew L90M tal-proteaż, ġiet osservata f’ 41/96 (43%) tal-pazjenti. Ir-reżistenza għal lopinavir, hekk definita bħala l-preżenza ta’ mutazzjonijiet tal-proteaż fis-sit primarju jew attiv (ara hawn fuq), ġiet osservata f’ 0/51 (0%) tal-pazjenti. Nuqqas ta’ reżistenza għal lopinavir ġiet ikkonfermata b’analiżi fenotipika.

Studju M05-730 kien prova li fiha l-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, open-label, multiċentrika, li qabbel il-kura b’lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum flimkien ma’ tenofovir DF u emtricitabine, kontra lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum flimkien ma’ tenofovir DF u emtricitabine f’664 pazjent li qatt ma rċivew kura antiretrovirali fil-passat. Minħabba l-interazzjoni farmakokinetika bejn lopinavir/ritonavir u tenofovir (ara sezzjoni 4.5), ir-riżultati ta’ dan l-istudju jistgħu ma jkunux strettament estrapolabbli meta korsijiet ewlenin oħrajn jintużaw ma’ lopinavir/ritonavir. Il-pazjenti ntgħażlu b’mod każwali fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu jew lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (n = 333) jew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum (n = 331). Stratifikazzjoni addizzjonali f’kull grupp kienet fi proporzjon ta’ 1:1 (pillola kontra kapsula ratba). Il-pazjenti ngħataw jew il-formulazzjoni tal-pillola jew tal-kapsula ratba għal 8 ġimgħat, u wara dan, il-pazjenti kollha ngħataw il-formulazzjoni tal-pillola darba kuljum jew darbtejn kuljum għall-bqija tal-istudju. Il-pazjenti ngħataw emtricitabine 200 mg darba kuljum u tenofovir DF 300 mg darba kuljum. In-noninferjorità definita mill-protokoll tad-dożaġġ ta’ darba kuljum meta mqabbla mad-dożaġġ darbtejn kuljum intweriet jekk il-lower bound tal-intervall ta’ kunfidenza ta’ 95% għad-differenza fil-proporzjon ta’ individwi li rrispondew (darba kuljum minus darbtejn kuljum) esklużi -12% f’Ġimgħa 48. L-età medjana tal-individwi rreġistrati kienet ta’ 39 sena (medda: 19 sa 71), 75% kienu Kawkasi u 78% kienu rġiel. Il-medja tal-għadd ta’ ċelluli T CD4+ fil-linja bażi kien ta’ 216 ċellula/mm3 (medda: 20 sa 775 ċellula/mm3) l-medja fil-linja bazi tal-HIV-1 RNA fil-plażma 5.0 log10 kopja/ml (medda: 1.7 sa 7.0 log10 kopji/ml).

Tabella 2

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Rispons Viroloġiku tal-Individwi tal-Istudju f’Ġimgħa 48 u Ġimgħa 96** | | | | | | |
|  | **Ġimgħa 48** | | | **Ġimgħa 96** | | |
|  | **QD** | **BID** | **Differenza**  **[95% CI]** | **QD** | **BID** | **Differenza**  **[95% CI]** |
| NC= Falliment | 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] |
| Informazzjoni osservata | 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] |
| Żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta’ ċelluli T CD4 (ċelluli/mm3) | 186 | 198 |  | 238 | 254 |  |

Matul Ġimgħa 96, ir-riżultati tal-ittestjar għal reżistenza ġenotipika kienu disponibbli minn 25 pazjent fil-grupp QD (darba kuljum) u minn 26 pazjent fil-grupp BID (darbtejn kuljum) li kellhom rispons viroloġiku mhux komplut. Fil-grupp QD, l-ebda pazjent ma wera reżistenza għal lopinavir, u fil-grupp BID, pazjent wieħed li kellu reżistenza sinifikanti għal inibitur tal-protease fil-linja bażi, wera reżistenza addizzjonali għal lopinavir fl-istudju.

Respons viroloġiku sostnut b’lopinavir/ritonavir (flimkien ma’ inibituri ta’ nucleoside/nucleotide reverse transcriptase) ġie osservat ukoll fi studju żgħir ta’ Fażi II (M97-720) wara 360 ġimgħa ta’ kura. Mitt pazjent kienu oriġinarjament ikkurati b’lopinavir/ritonavir fl-istudju (li jinkludu 51 pazjent li rċivew 400/100 mg darbtejn kuljum u 49 pazjent li rċivew jew 200/100 mg darbtejn kuljum jew 400/200 mg darbtejn kuljum). Il-pazjenti kollha qalbu għal open-label lopinavir/ritonavir fid-doża ta’ 400/100 mg darbtejn kuljum bejn ġimgħa 48 u ġimgħa 72. Disgħa u tletin pazjent (39%) ma komplewx l-istudju, li jinkludu 16 (16%) li waqfu minħabba avvenimenti avversi, li wieħed minnhom kien assoċjata ma’ mewt. Wieħed u sittin pazjent temmew l-istudju (35 pazjent irċivew id-doża rakkomandata ta’ 400/100 mg darbtejn kuljum matul l-istudju kollu).

Tabella 3

|  |  |
| --- | --- |
| **Riżultati ta’ ġimgħa 360: Studju M97-720** | |
|  | **Lopinavir/ritonavir**  **(N = 100)** |
| HIV RNA < 400 kopji/ml | 61% |
| HIV RNA < 50 kopji /ml | 59% |
| Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta’ CD4+T-cell (ċelloli/mm3) | 501 |

Matul 360 ġimgħa ta’ trattament, analiżi ġenotipika ta’ iżolati virali giet konkluża b’success f’ 19 minn 28 pazjent li kellhom ikkonfermat HIV RNA l-fuq min 400 kopja/ml, ma wera l-ebda mutazzjoni tal-proteaż fis-sit primarju jew attiv (*amino acids* f’pużizzjonijiet 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 u 90) jew reżistenza fenotipika tal-proteaż.

*Pazjenti li kellhom trattament antiretrovirali qabel*

M06-802 kien studju open-label u li fih il-parteċipanti ntgħażlu b’mod każwali, li qabbel is-sigurtà, it-tollerabilità u l-attività antivirali ta’dożaġġ darba kuljum u dożaġġ darbtejn kuljum tal-pilloli lopinavir/ritonavir f’599 individwu li kellhom ammonti virali li setgħu jiġu osservati waqt li kieu qed jirċievu t-terapija antivirali kurrenti tagħhom. Il-pazjenti ma kinux fuq terapija b’lopinavir/ritonavir fil-passat. Huma ntgħażlu b’mod każwali fi proporzjon ta’ 1:1 biex jirċievu jew lopinavir/ritonavir 800/200 mg darba kuljum (n = 300) jew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum (n = 299). Il-pazjenti ngħataw mill-inqas żewġ inibituri ta’nucleoside/nucleotide reverse transcriptase magħżula mill-investigatur. Il-popolazzjoni rreġistrata kellha esperjenza moderata b’PI b’aktar minn nofs il-pazjenti li qatt ma kienu rċivew PI fil-passat, u madwar 80% tal-pazjenti li kellhom razza virali b’inqas minn 3 mutazzjonijiet PI. L-età medjana tal-individwi rreġistrati kienet ta’ 41 sena (medda: 21 sa 73 sena), 51% kienu Kawkasi u 66% kienu rġiel. Il-medja tal-għadd ta’ ċelluli T CD4+ fil-linja bażi kien ta’ 254 ċellula/mm3 (medda: 4 sa 952 ċellula/mm3) l-medja fil-linja bazi tal-HIV-1 RNA fil-plażma 4.3 log10 kopja/ml (medda: 1.7 sa 6.6 log10 kopji/ml). Madwar 85% tal-pazjenti kellhom ammont virali ta’ <100,000 kopja/ml.

Tabella 4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Rispons Viroloġiku tal-Individwi tal-Istudju f’Ġimgħa 48, Studju 802** | | | |
|  | **QD** | **BID** | **Differenza**  **[95% CI]** |
| NC= Falliment | 171/300 (57%) | 161/299 (53.8%) | 3.2%  [-4.8%, 11.1%] |
| Informazzjoni osservata | 171/225 (76.0%) | 161/223 (72.2%) | 3.8%  [-4.3%, 11.9%] |
| Żieda medja mil-linja bażi fl-għadd ta’ ċelluli T CD4 (ċelluli/mm3) | 135 | 122 |  |

Matul Ġimgħa 48, ir-riżultati tal-ittestjar għal reżistenza ġenotipika kienu disponibbli minn 75 pazjent fil-grupp QD (darba kuljum) u minn 75 pazjent fil-grupp BID (darbtejn kuljum) li kellhom rispons viroloġiku mhux komplut. Fil-grupp QD, 6/75 (8%) tal-pazjent urew mutazzjonijiet ġodda primarja tal-inibitur tal-protease (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), kif għamlu 12/77 (16%) tal-pazjent fil-grupp BID.

*Użu Pedjatriku*

M98-940 kien studju *open-label* ta’ taħlita likwida orali ta’ lopinavir/ritonavir f’ 100 novizzi għat-terapji antiretrovirali (44%) u (56%) pazjenti pedjatriċi bl-esperjenza ta’ dawn it-trattamenti. Il-pazjenti kollha kienu novizzi għal inibituri *non-nucleoside reverse transriptase*. Pazjenti randomi kienu mogħtija

230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir kull m2 jew 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir kull m2. Pazjenti novizzi ingħataw inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Pazjenti b’esperjenza ingħataw nevirapine u sa żewġ inibituri *nucleoside reverse transcriptase*. Sigurta’, effikaċja u l-profili farmakokinetiċi taż-żewġ dużaġġi kienu analiżati wara 3 ġimgħat terapija f’kull pazjent. Sussegwentement il-pazjenti kollha komplew fuq id-doża 300/75 mg kull m2. Pazjenti kellhom età medja ta’ 5 snin (minn 6 xhur sa 12-il sena) b’14 li kellhom anqas minn sentejn u 6 pazjenti sena jew anqas. Il-medja linja bażi fl-għadd ta’ ċelluli CD4+ T-cell kienet 838 ċelluli/mm3 u l-medja linja bażi plazma HIV-1 RNA kien 4.7 log10kopji/ml.

Tabella 5

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Riżultati ta’ ġimgħa 48: Studju M98-940** | | |
|  | **Dawk li ma ħadux mediċina antiretrovirali qabel (N = 44)** | **Dawk li ħadu mediċina antiretrovirali qabel (N = 56)** |
| HIV RNA < 400 kopji/ml | 84% | 75% |
| Żieda medja mill-lija bażi fl-għadd ta’ CD4+T-cell (ċelloli/mm3) | 404 | 284 |

KONCERT/PENTA 18 huwa studju *multicentre* prospettiv, *randomised* u *open* -label li evalwa l-profil farmakokinetiku, l-effikaċja u s-sigurtà ta’ dożaġġ ta’ darbtejn kuljum *versus* darba kuljum ta’ pilloli ta’ lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg dożati skont il-piż bħala parti mit-terapija antiretrovirali kombinata (cART) fit-tfal infettati b’HIV-1 li huma soppressi viroloġikament (n = 173). It-tfal kienu eliġibbli meta kellom inqas minn 18-il sena, kienu jiżnu 15-il kilo jew iktar, kienu qed jirċievu cART li kien jinkludi lopinavir/ ritonavir, kellhom anqas minn 50 kopja/ml ta’ acidu ribonuklejku (RNA) ta’ HIV-1 għal mill-inqas 24 ġimgħa u kienu kapaċi jibilgħu pilloli. Fit-48 ġimgħa, l-effikaċja u s-sigurtà b’dożaġġ ta’ darbtejn kuljum (n = 87) fil-popolazzjoni pedjatrika mogħtija pilloli ta’ lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg kienu konsistenti mas-sejbiet dwar l-effikaċja u s-sigurtà preċedenti fl-adulti u ma’ studji pedjatriċi li jużaw lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum. Il-perċentwal ta’ pazjenti b’rikaduta virali kkonfermata b’anqas minn 50 kopja/ml waqt 48 ġimgħa ta’ segwitu kien għola fil-pazjenti pedjatriċi li kienu qed jirċievu pilloli ta’ lopinavir/ritonavir darba kuljum (88.2 %) milli f'pazjenti li kienu qed jirċievu d-dożaġġ ta’ darbtejn kuljum (8%, p = 0.19), prinċipalment minħabba inqas aderenza fil-grupp ta’ darba kuljum. Id-dejta dwar l-effikaċja li tiffavorixxi r-reġimen ta’ darbtejn kuljum hija msaħħa minn differenzjal fil-parametri farmakokinetiċi li jiffavorixxi b’mod sinifikattiv ir-reġimen ta’ darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

**5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta’ lopinavir mgħoti flimkien ma’ ritonavir ġew evalwati f’voluntiera adulti f’saħħithom u f’pazjenti infettati bl-HIV; ma’ ġew innutati l-ebda differenzi sostanzjali bejn iż-żewg gruppi. Essenzjalment, lopinavir huwa kompletament metabolizzat minn CYP3A. Ritonavir jimpedixxi l-metaboliżmu ta’ lopinavir, b’konsegwenza li jżid il-livelli fil-plażma ta’ lopinavir. Matul l-istudji, l-għoti ta’ lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum iħalli, f’pazjenti nfettati bl-HIV, medja fissa tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta’ liponavir minn 15 sa 20 darba aktar għolja minn dawk ta’ ritonavir. Il-livelli fil-plażma ta’ ritonavir huma inqas minn 7% ta’ dawk miksuba wara d-doża ta’ ritonavir ta’ 600 mg darbtejn kuljum. L-EC50 antivirali *in vitro* ta’ lopinavir huwa bejn wieħed u ieħor 10 darbiet inqas minn dak ta’ ritonavir. Għalhekk, l-attività antivirali ta’ lopinavir/ritonavir hija dovuta lil lopinavir.

Assorbiment

Dużaġġ multiplu b’400/100 mg lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum għal ġimgħatejn u mingħajr restrizzjoni fuq l-ikel, ipproduċa ± SD ta’ l-ogħla konċentrazzjoni fil-plażma ta’ lopinavir (Cmax) medja ta’ 12.3 ± 5.4 μg/ml, li ntlaħqet bejn wieħed u ieħor 4 siegħat wara li ġie meħud id-dożaġġ. Il-konċentrazzjoni minimali medja fissa qabel id-doża ta’ filgħodu kienet ta’ 8.1 ± 5.7 μg/ml. L-AUC ta’ lopinavir fuq intervall ta’ dożaġġ ta’ 12 -il siegħa kellu medja ta’ 113.2 ± 60.5 μg•h/ml. Il-bijodisponibilità assoluta ta’ lopinavir ko-formulat ma’ ritonavir fil-bniedem ma’ ġietx stabbilita.

Effetti ta’ l-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

It-teħid ta’ doża waħda ta’ 400/100 mg tal-pilloli lopinavir/ritonavir f’kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel (ammont għoli ta’ xaħam, 872 kcal, 56% mix-xaħam) meta mqabbel ma’ stat fejn il-pazjent ikun sajjem, ma kien assoċjat ma’ l-ebda tibdil sinfikanti fis-Cmax u fl-AUCinf. Għalhekk, il-pilloli lopinavir/ritonavir jistgħu jittieħdu kemm ma’ l-ikel, kif ukoll waħedhom. Il-pilloli lopinavir/ritonavir urew ukoll inqas varjabilità farmakokinetika taħt kundizzjonijiet fejn il-pazjent ikun kiel, meta mqabbelmal-kapsuli rotob lopinavir/ritonavir.

Distribuzzjoni

Fi stat fiss, lopinavir huwa bejn wieħed u ieħor 98-99% marbut mal-proteini tas-serum. Lopinavir jingħaqad ma’ l-aċidu glikoproteina *alpha-1(AAG*) u ma’ l-albumina, imma għandu affinità ogħla għall-AAG. Fi stat fiss*,* it-tagħqid ta’ lopinavir mal-proteina jibqa’ kostanti fuq il-medda ta’ konċentrazzjoni osservata wara t-teħid ta’ 400/100 mg lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum, u dan huwa simili bejn volontiera b’saħħithom u pazjenti li huma pożittivi għall-HIV.

Bijotrasformazzjoni

Esperimenti *in vitro* li saru b’mikrosomi umani tal-fwied jindikaw li, primarjament, lopinavir jgħaddi minn metaboliżmu ossidattiv. Lopinavir huwa, fil-biċċa l-kbira tiegħu, metabolizzat mis-sistema ċitokroma P450 tal-fwied, kważi esklussivament mill-iżożima CYP3A. Ritonavir huwa impeditur qawwi ta’ CYP3A li jimpedixxi l-metaboliżmu ta’ lopinavir, u għalhekk iżid il-livelli fil-plażma ta’ lopinavir. Studji ta’ 14C‑lopinavir fil-bniedem urew illi 89% tar-radjoattività fil-plażma wara doża unika ta’ 400/100 mg lopinavir/ritonavir kienet dovuta għas-sustanza attiva prinċipali. Mill-inqas 13 -il metabolit ossidattiv ta’ lopinavir ġew identifikati fil-bniedem. Il-par epimeriku 4-oxo u 4-hydroxymetabolite huma l-metaboliti prinċipali, b’attività antivirali, imma jikkomprendu biss ammonti żgħar ħafna mit-total kollu tar-radjoattività fil-plażma. Ġie ppruvat li ritonavir jinduċi l-enżimi metaboliċi, b’hekk jirriżulta fl-induzzjoni tal-metaboliżmu tiegħu stess, u aktarx l-induzzjoni tal-metaboliżmu ta’ lopinavir. Il-konċentrazzjonijiet ta’ lopinavir ta’ qabel id-doża jonqsu maż-żmien matul l-għoti ta’ dożaġġ multiplu, u jiġu stabbli wara, bejn wieħed u ieħor, minn għaxart ijiem sa ġimagħtejn.

Eliminazzjoni

Wara doża ta’ 400/100 mg ta’ 14C-lopinavir/ritonavir, bejn wieħed u ieħor 10.4 ± 2.3% u 82.6 ± 2.5% tad-doża meħuda ta’ 14C-lopinavir, tinstab fl-awrina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Lopinavir mhux mibdul instab fl-ammonti ta’, bejn wieħed u ieħor, 2.2% u 19.8% tad-doża meħuda, fl-awrina u fl-iskart imneħħi mill-ġisem, rispettivament. Wara dożaġġ multiplu, inqas minn 3% tad-doża ta’ lopinavir hija mneħħija bħala mhux mibdula fl-awrina. Il-*half-life* effettiva ta’ lopinavir (mill-massimu sal-minimu) matul intervall ta’ dożaġġ ta’ 12 -il siegħa, kellu medja ta’ 5 - 6 siegħat, u t-tneħħija orali evidenti (CL/F) ta’ lopinavir hi minn 6 sa 7 l/siegħa.

Dożaġġ ta’ darba kuljum: il-farmakokinetika ta’ lopinavir/ritonavir darba kuljum ġew evalwati f’individwi infettati bl-HIV li ma rċivewx kura antiretrovirali fil-passat. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg ingħata flimkien ma’ emtricitabine 200 mg u tenofovir DF 300 mg bħala parti minn kors ta’ dożaġġ ta’ darba kuljum. Dożaġġ multiplu ta’ 800/200 mg ta’ lopinavir/ritonavir darba kuljum għal ġimagħtejn mingħajr restrizzjonijiet ta’ ikel (n = 16) ipproduċa medja ± SD ta’ konċentrazzjoni massima ta’ lopinavir fil-plażma (Cmax) ta’ 14.8 ± 3.5 μg/ml, li seħħet bejn wieħed u ieħor 6 sigħat wara l-għoti. Il-medja tal-konċentrazzjoni minima fl-istat fiss qabel id-doża ta’ filgħodu kienet ta’ 5.5 ± 5.4 μg/ml. L-AUC ta’ lopinavir fuq perjodu ta’ intervall tad-doża ta’ 24 siegħa kellha medja ta’ 206.5 ± 89.7 μg h/ml.

Meta mqabbel mal-kors BID, id-dożaġġ ta’ darba kuljum hu assoċjat ma’ tnaqqis fil-valuri ta’ Cmin/Ctrough ta ‘ madwar 50%.

Pazjenti speċjali

*Pedjatriċi*

Hemm tagħrif farmakokinetiku limitat fi tfal ta’ taħt is-sentejn età. Il-farmakokinetika ta’ lopinavir/ritonavir soluzzjoni orali 300/75 mg/m2 darbtejn kuljum u 230/57.5 mg/m2 darbtejn kuljum ġew studjati f’total ta’ 53 pazjent pedjatriku li jvarjaw fl-età minn 6 xhur sa 12 il-sena. Il-medja fi *steady-state* tal-AUC, Cmax, u Cmin ta’ lopinavir kien72.6 ± 31,1μg•h/ml, 8.2 ± 2.9μg•h/ml and 3.4± 2.1μg•h/ml rispettivament wara lopinavir/ritonavir soluzzjoni orali 230/57.5 mg/m2 darbtejn kuljum mingħajr nevirapine (n=12), u kienu 85.8 ± 36.9 μg•h/ml, 10.0 ± 3.3 μg/ml u 3.6 ± 3.5 μg/ml, rispettivament wara 300/75 mg/m2 darbtejn kuljum b’nevirapine (n=12). Il- 230/57.5 mg/m2 dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine u t- 300/75 mg/m2 dożaġġ darbtejn kuljum b’nevirapine pprovdew konċentrazzjonijiet tal-plażma ta’ lopinavir simili għal dawk ottenuti f’pazjenti adulti li kienu qed jirċievu 400/100 mg dożaġġ darbtejn kuljum mingħajr nevirapine.

*Sess, razza u età*

Il-farmakokinetika ta’ lopinavir/ritonavir ma’ ġietx studjata f-persuni akbar fl-età. F’pazjenti adulti ma’ ġew innutati l-ebda differenzi farmakokinetiċi li huma relatati ma’ l-età jew mas-sess. Ma’ ġewx identifikati differenzi farmakokinetiċi relatati mar-razza.

*Tqala u wara t-tqala*

Fi studju farmakokinetiku open-label, 12-il mara tqila infettati bl-HIV li kellhom tqala ta’ inqas minn 20 ġimgħa u li kienu fuq terapija antiretrovirali kombinata, inizjalment irċivew lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (żewġ pilloli ta’ 200/50 mg) darbtejn kuljum saż-żmien tat-tqala ta’ 30 ġimgħa. Fit-30 ġimgħa tat-tqala, id-doża żdiedet għal 500/125 mg (żewġ pilloli ta’ 200/50 mg flimkien ma’ pillola waħda ta’ 100/25 mg) darbtejn kuljum sa meta kienu għaddew ġimagħtejn wara l-ħlas. Il-konċentrazzjonijiet ta’ lopinavir fil-plażma tkejlu fuq erba’ perjodi ta’ 12-il siegħa matul it-tieni trimestru (20-24 ġimgħa ta’ tqala), it-tielet trimestru qabel iż-żieda fid-doża (30 ġimgħa ta’ tqala), it-tielet trimestru wara ż-żieda fid-doża (32 ġimgħa ta’ tqala), u 8 ġimgħat wara l-ħlas. Iż-żieda fid-doża ma rriżultax f’żieda sinifikanti fil-konċentrazzjoni ta’ lopinavir fil-plażma.

Fi studju ieħor farmakokinetiku open-label, 19-mara tqila infettati bl-HIV, irċivew lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum bħala parti minn terapija antiretrovirali kombinata matul it-tqala sa minn qabel il-konċepiment. Serje ta’ kampjuni tad-demm inġabru qabel id-doża u f’intervalli matul il-kors ta’ 12-il siegħa fi trimestru 2 u trimestru 3, waqt il-ħlas, u 4–6 ġimgħat wara l-ħlas (f’nisa li komplew il-kura wara l-ħlas) għal analiżi farmakokinetika tal-livelli totali u mhux marbuta tal-konċentrazzjonijiet ta’ lopinavir fil-plażma.

Id-dejta farmakokinetika minn nisa tqal infettati bl-HIV-1 li kienu qed jirċievu pilloli lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum huma ppreżentati f’Tabella 6 (ara sezzjoni 4.2).

Tabella 6

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medja (% CV) Parametri Farmakokinetiċi fl-Istat Fiss ta’ Lopinavir f’Nisa Tqal Infettati bl-HIV** | | | |
| **Parametru Farmakokinetiku** | **2ni Trimestru** **n = 17\*** | **3et Trimestru** **n = 23\*** | **Perjodu ta’ wara l-ħlasn = 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) |
| Cpredose μg /mL | 4.7 (25.2) | 4.3 (39.0) | 6.5 (40.4) |
| \* n = 18 għas-Cmax  \*\* n = 16 għal Cpredose | | | |

*Problemi fil-kliewi*

Il-farmakokinetika ta’ lopinavir/ritonavir ma’ ġietx studjata f’pazjenti li jsofru minn insuffiċjenza renali; madanakollu, peress li t-tneħħija ta’ lopinavir mill-kliewi hija negliġibbli, tnaqqis fit-total tat-tneħħija mill-ġisem m’ hijiex mistennija f’pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza renali.

*Problemi epatiċi*

Fi studju ta’ dożi multipli b’lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum, il-parametri farmakokinetiċi fissi ta’ lopinavir f’pazjenti infettati bl-HIV li għandhom indeboliment tal-fwied minn ħafif sa moderat, ġew imqabbla ma’ pazjenti infettati bl-HIV li għandhom funzjoni tal-fwied normali. Ġiet osservata żieda limitata ta’ bejn wieħed u ieħor 30% fil-konċentrazzjonijiet totali ta’ lopinavir, li mhix mistennija li tkun ta’ rilevanza klinika (ara sezzjoni 4.2).

**5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Studji tossiċi fuq bażi ta’ dożi ripetuti fil-gerriema u fil-klieb identifikaw bħala l-organi prinċipali li jiġu affetwati mill-mediċina, il-fwied, il-kliewi, it-tirojde, il-milsa u ċ-ċelloli l-ħomor tad-demm li jiċċirkulaw. Il-bidliet fil-fwied indikaw nefħa ċellulari b’deġenerazzjoni fokali. Fil-waqt li l-esponiment li jqanqal dawn il-bidliet kien komparabbli ma’, jew inqas mill-esponiment kliniku uman, id-dożi fl-annimali kienu iktar minn 6 darbiet aktar mid-doża klinika rrakkomandata. Id-deġenerazzjoni renali tubulari ħafifa kienet ristretta biss għall ġrieden b’esponimenti ta’ mill-inqas darbtejn aktar mill-esponiment irrakkomandat għall-bniedem; il-kilwa ma’ kinitx effettwata fil-firien u fil-klieb. Tnaqqis fis-serum thyroxine wassal għal rilaxxament akbar ta’ TSH, li rriżulta f’ipertrofija taċ-ċellola follikulari fil-glandola tat-tirojde tal-firien. Dawn il-bidliet kienu mreġġa’ lura bit-twaqqif tas-sustanza attiva, u ma kinux preżenti fil-ġrieden u fil-klieb. L-anisoċitożi *Coombs-negative* u l-pojkiloċitożi ġew osservati fil-firien, iżda mhux fil-ġrieden u fil-klieb. Milsa mkabbra bil-histiocytosis ġiet innutata fil-firien iżda mhux fi speċi oħra. Il-kolesterol fis-serum żdied fil-gerriema iżda mhux fil-klieb, waqt li t-trigliċeridi żdiedu biss fil-ġrieden.

Waqt studji *in vitro* li saru, kanali kardijaċi tal-potassju umani li ġew maħluqa permezz tal-*cloning* (HERG) kienu inibiti bi 30% fl-ogħla konċentrazzjoni ta’ lopinavir/ritonavir ippruvata, li tikkorrispondi ma’ esponiment għal lopinavir ta’ total ta’ 7 darbiet aktar u 15 -il darba aktar mill-ogħla livelli liberi fil-plażma li ġew milħuqa fil-bniedem bid-doża terapewtika massima rrakkomandata. B’kuntrast għal dan, konċentrazzjoni simili ta’ lopinavir/ritonavir ma’ uriet l-ebda dewmien fir-ripolarizzazjoni fil-fibri kardijaċi *Purkinje* tal-klieb. Konċentrazzjoni iktar baxxa ta’ lopinavir/ritonavir ma’ ipproduċitx imblokk kurrenti għall-potassju (HERG) li hu sinifikanti. Studji dwar id-distribuzzjoni tat-tessuti li saru fuq il-far, ma’ issuġġerewx żamma kardijaka sinifikanti tas-sustanza attiva; 72 siegħa AUC fil-qalb kienet bejn wieħed u ieħor 50% tal-plażma AUC imkejla. Għalhekk, huwa raġonevoli li wieħed jistenna li l-livelli kardijaċi ta’ lopinavir ma’ jkunux sinifikantement ogħla mill-livelli fil-plażma.

Fil-klieb, fuq l-elettrokardjogramm ġew osservati mewġ prominenti tat-tip U assoċjati ma’ intervall PR imtawwal u mal-bradikardija. Huwa preżunt li dawn l-effetti huma kkawżati minn disturb kkawżat mill-elettrolit.

Ir-rilevanza klinika ta’ dan it-tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku għada mhix magħrufa, madanakollu, l-effetti kardijaċi li jistgħu jirriżultaw b’dan il-prodott fil-bniedem ma jistgħux jiġu esklużi (ara ukoll sezzjoni 4.4 u 4.8).

Fil-firien, it-tossiċità fil-fetu u fl-embriju (telf ta’ tqala, tnaqqis fil-vijabilità tal-fetu, tnaqqis fil-piżijiet totali tal-ġisem tal-fetu, frekwenza akbar ta’ varjazzjonijiet skeletriċi) u t-tossiċità li tiżviluppa wara t-twelid (tnaqqis fis-sopravivenza taż-żgħar) ġew osservati f’dożaġġi li huma tossiċi għall-omm. L-esponiment sitemiku għal lopinavir/ritonavir fid-dożaggi tossiċi għall-omm u għall-iżvilupp ta’ l-embriju kien iktar baxx mill-esponiment terapewtiku ppjanat fil-bniedem.

Studji karċinoġeniċi ta’ lopinavir/ritonavir fil-ġrieden li saru fuq perijodu twil, żvelaw induzzjoni mhux ġenotossika u mitoġenika ta’ tumuri fil-fwied, li ġeneralment huma kkunsidrati li għandhom ftit rilevanza għar-riskju għall bniedem.

Studji karċinoġeniċi fil-firien ma’ żvelaw l-ebda sejbiet tumoriġeniċi. F’serje sħiħa ta’ analiżi *in vitro* u *in vivo,* inklużi l-analiżi *Ames bacterial reverse mutation*, l-analiżi tal-limfoma fil-ġurdien, it-test tal-mikronukleu fil-ġurdien u l-analiżi tat-telfien tal-kromosomi fil-limfoċiti umani, lopinavir/ritonavir ma’ instabx li hu mutaġeniku jew klastoġeniku

**6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU**

**6.1 Lista ta’ eċċipjenti**

Kontenut tal-pillola

Sorbitan laurate

Silica, colloidal anhydrous

Copovidone

Sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Hydroxypropylcellulose

Talc

Silica, colloidal anhydrous

Polysorbate 80

**6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

**6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Tliet snin.

Flixkun tal-HDPE: Wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, uża fi żmien 120 jum.

**6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m’għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kundizzjonijiet tal-ħażna wara li l-prodott mediċinali jinfetaħ għall-ewwel darba, ara sezzjoni 6.3.

**6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

Pakkett bil-folji tal-OPA/Al/PVC-aluminium. Id-daqsijiet disponibbli tal-pakketti huma:

* 60 (2 kartuni ta’ 30 jew 2 kartuniet ta’ 30x1 doża individwali) pillola miksija b’rita.

Flixkun tal-HDPE b’għatu bil-kamini opak tal-polypropylene, ta’ lewn abjad, b’aluminium induction sealing liner wad u dessikant. Id-daqsijiet disponibbli tal-pakketti huma:

* Flixkun wieħed ta’ 60 pillola miksija b’rita.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

Pakkett bil-folji tal-OPA/Al/PVC-aluminium. Id-daqsijiet disponibbli tal-pakketti huma:

* 120 (4 kartuni ta’ 30 jew 4 kartuniet ta’ 30x1 doża individwali) jew 360 (12-il kartuna ta’ 30) pillola miksija b’rita.

Flixkun tal-HDPE b’għatu bil-kamini opak tal-polypropylene, ta’ lewn abjad, b’aluminium induction sealing liner wad u dessikant. Id-daqsijiet disponibbli tal-pakketti huma:

* Flixkun wieħed ta’ 120 pillola miksija b’rita.
* Pakkett multiplu li jkun fih 360 (3 fliexken ta’ 120) pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema**

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 Jannar 2016.

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta 'Novembru 2020.

**10. DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

**ANNESS II**

**A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

# A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Viatris Hungary Kft

H­2900 Komárom, Viatris utca 1

L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories

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

L-Irlanda

Fuq il-fuljett ta’ tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli mill-ħruġ tal-lott konċernat.

# B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b’riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

# C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

* **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti tar- PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

# D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

* **Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)**

L-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
* Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji)*.*

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

# A. TIKKETTAR

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-FOLJI**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulat b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

120 (4 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

120x1 (4 pakketti ta’ 30x1) pillola miksija b’rita

360 (12-il pakkett ta’ 30) pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/004

EU/1/15/1067/006

EU/1/15/1067/005

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ ĠEWWA GĦALL-FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulata b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

30x1 pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/004 - 120 Pillola miksija b’rita

EU/1/15/1067/006 - 120x1 Pillola miksija b’rita

EU/1/15/1067/005 - 360 Pillola miksija b’rita

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

* 1. **ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

|  |
| --- |
| **2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ** |

Viatris Limited

|  |
| --- |
| **3. DATA TA’ SKADENZA** |

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA (FLIXKUN)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulata b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

120 pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Tiblax id-dessikant.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 120 jum.

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/008

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA TAL-PAKKETT MULTIPLU BIL-FLIEXKEN (BIL-KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulata b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

Pakkett multiplu: 360 (3 fliexken ta’ 120) pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Tiblax id-dessikant.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 120 jum.

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/007

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ Ġ RTUNA TA AKKETT MULTIPLU (MINGĦAJR IL-KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulat b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

120 pillola miksija b’rita

Komponent ta’ pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Tiblax id-dessikant.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 120 jum.

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/007

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 200 mg ta’ lopinavir koformulat b’50 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

120 pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 120 jum.

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/007

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ BARRA GĦALL-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ lopinavir koformulat ma’ 25 mg ritonavir bħala sustanza farmakokinetika li ssaħħaħ.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

60 (2 pakketti ta’ 30) pillola miksija b’rita

60x1 (2 pakketti ta’ 30x1) pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/15/1067/001

EU/1/15/1067/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA TA’ ĠEWWA GĦALL-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA**

Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ lopinavir koformulat ma’ 25 mg ritonavir bħala sustanza farmakokinetika li ssaħħaħ.

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b’rita

30 pillola miksija b’rita

30x1 pillola miksija b’rita

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN**

**MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/15/1067/001 – 60 Pillola miksija b’rita

EU/1/15/1067/002 – 60x1 Pillola miksija b’rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Viatris Limited

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**KARTUNA (FLIXKUN)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ lopinavir koformulata b’25 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

60 Pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

Tiblax id-dessikant.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 120 jum.

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/003

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC

SN

NN

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**FLIXKUN (TIKKETTA)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita

lopinavir/ritonavir

1. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b’rita fiha 100 mg ta’ lopinavir koformulata b’25 mg ta’ ritonavir bħala enhancer farmakokinetiku.

1. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI
2. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksija b’rita

60 Pillola miksija b’rita

1. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

1. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

1. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA
2. DATA TA’ SKADENZA

JIS

Wara li jinfetaħ għall-ewwel darba, użah fi żmien 120 jum.

1. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN
2. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN
3. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Viatris LimitedDamastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

1. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/15/1067/003

1. NUMRU TAL-LOTT

Lot

1. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA
2. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU
3. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Mhux applikabbli.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

Mhux applikabbli.

# B. FULJETT TA’ TAGĦRIF

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita**

lopinavir/ritonavir

**Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għat-tifel jew tifla tiegħek.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Lopinavir/Ritonavir Viatris ugħalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Kif għandek tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Lopinavir/Ritonavir Viatris u għalxiex jintuża**

1. It-tabib tiegħek tak lopinavir/ritonavir biex jgħinek biex l-infezzjoni tiegħek ta’ l-*immunodeficiency* virus (HIV) tiġi kontrollata. Lopinavir/ritonavir jagħmel dan billi jnaqqas ir-rittmu li bih tinfirex l-infezzjoni f’ġismek.
2. Lopinavir/ritonavir mhuwiex trattament għall-infezzjoni tal-HIV jew għall-AIDS.
3. Lopinavir/ritonavir jintuża minn tfal ta’ sentejn jew ikbar, minn adoloxxenti u minn adulti li huma infettati bl-HIV, il-virus li jikkawża l-AIDS.
4. Lopinavir/ritonavir Viatris fih is-sustanzi attivi lopinavir u ritonavir. Lopinavir/ritonavir huwa mediċina antiretrovirali. Dan jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini li jissejħu inibituri protejaż.

- Lopinavir/ritonavir jingħata mit-tabib biex jintuża flimkien ma’ mediċini antivirali oħra. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek u jiddeċiedi dwar liema mediċini huma l-aħjar għalik.

**2. X’għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris**  **jekk:**

1. int allerġiku/a għal lopinavir, ritonavir jew sustanzi oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6);
2. int għandek problemi serji ħafna tal-fwied.

**Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris ma’ xi waħda mill-mediċini li ġejjin:**

1. astemizole jew terfenadine (kommunement użati biex jittrattaw sintomi t’allerġija – dawn il-mediċini jistgħu ikunu disponibli mingħajr riċetta);
2. midazolam orali (mittieħed mill-ħalq), triazolam (użati għas-soljiev ta’ anzjetà u/jew problemi ta’ l-irqad);
3. pimozide (użati biex jittrattaw skizofrenija);
   * quetiapine (użat biex jitratta skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri);
   * lurasidone (użat biex jittratta dipressjoni);
   * ranolazine (użat biex jittratta uġigħ fis-sider kroniku [anġina]);
4. cisapride (użati għas-soljiev ta’ċerti problemi ta’ l-istonku);
5. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (użati biex jittrattaw l-uġigħ ta’ ras);
6. amiodarone, dronedarone (użat biex jittratta taħbita mhux normali tal-qalb);
7. lovastatin, simvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm)
8. lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demm);

* alfuzosin (użat fl-irġiel biex jittratta sintomi ta’ prostata li kibret (benign prostatic hyperplasia (BPH));
* fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet fil-ġilda, bħal impetigo u dermatite infettiva, li huma kkawzati minn batterji *Staphylococcus)*. Fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-ġogi jista’ jittieħed taħt osservazzjoni ta’ tabib (ara sezzjoni **Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris** );
* colchicine (jintuża għal trattament tal-gotta) jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara t-taqsima dwar **Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris )**;

- elbasvir/grazoprevir (jintużaw għall-kura tal-virus ta’ epatite Ċ kronika [HCV]);

- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir (jintużaw għall-kura tal-virus tal-epatite Ċ kronika [HCV]);

- Neratinib (użat biex jittratta kanċer tas-sider);

1. avanafil jew vardenafil (użat biex jittratta disfunzjoni erettili);
2. sildenafil użat għat trattament ta’ ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun). Sildenafil użat f’pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili u taħt osservazzjoni ta’ tabib (ara s-sezzjoni ta’ **Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris** );
3. prodotti li fihom il-fexfiex tar-raba (*St John’s Wort*) (*Hypericum perforatum)*.

Għal tagħrif dwar ċerti mediċini oħra li jeħtieġu attenzjoni speċjali qabel tibda toħodhom, **aqra l-lista ta’ mediċini li ssib hawn taħt ‘Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris ’.**

Jekk f’dan il-waqt qed tieħu kwalinkwe minn dawn il-mediċini, saqsi lit-tabib tiegħek jagħmillek it-tibdil meħtieġ jew fit trattament għall-kundizzjoni(jiet) tiegħek jew fit trattament antiretrovirali li qed tieħu.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris .

**Informazzjoni Importanti**

1. Persuni li jkunu qegħdin jieħdu lopinavir/ritonavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta’ l-HIV u ta’ l-AIDS. Għalhekk, huwa importanti li int tibqa’ taħt l-osservazzjoni tat-tabib tiegħek waqt li tkun qiegħed tieħu lopinavir/ritonavir.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom/kellkom**

1. **Emofilja** tip A u B, peress li lopinavir/ritonavir jista’ iżid ir-riskju ta-telf ta’ demm.
2. **Dijabete**, peress li kien hemm rapporti ta’ żieda fiz-zokkor fid-demm f’pazjenti li jirċievu lopinavir/ritonavir.
3. Storja ta’ **problemi tal-fwied**,peress li pazjenti bi storja ta’ mard tal-fwied, inkluża l-epatite kronika tat-tip B u Ċ huma f’riskju akbar ta’ effetti sekondarji serji ħafna u li jistgħu jkunu fatali.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tesperjenzaw**

1. Nawseja, rimettar, uġigħ addominali, diffikultà biex tieħu n-nifs u dgħjufija severa fil-muskoli fir-riġlejn u fid-dirgħajn għax dawn is-sintomi jistgħu jindikaw żieda fil-livelli ta’ l-aċidu laktiku.
2. Għatx, tagħmel l-awrina aktar frekwenti, vista mhux ċara jew tnaqqis fil-piż, għax dan jista’ jindika żieda fil-livelli taz-zokkor fid-demm.
3. Nawseja, rimettar, uġigħ addominali għax żidiet kbar fit-trigliċeridi (xaħmijiet fid-demm) ġew ikkunsidrati bħala fattur ta’ riskju għall-pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa) u dawn is-sintomi jistgħu jissuġġerixxu din il-kondizzjoni.
4. F’xi pazjenti li għandhom infezzjoni tal-HIV fi stadju avvanzat u bi storja ta’ infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jfeġġu sinjali u sintomi ta’ infjammazzjoni minn infezzjonijiet li dawn il-pazjenti kellhom fil-passat, kif jinbeda trattament għal kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma riżultat ta’ titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem biex jiġġieled kontra infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti u li ma kellhomx sintomi ovvji.

Barra min infezzjonijiet opportunistiċi, jista’ ikun hemm disturbi awtoimmunitarji (kundizzjoni li sseħħ meta is-sistema immunitarja tattakka tessuti b’saħħithom tal-ġisem) wara li tbda tieħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmunitarji jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta infezzjoni jew sintomi oħra bħal djufija fil-muskoli, djufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbgħad timxi għal parti centrali tal- ġisem, palpitazzjonijiet, rgħoda jew iperattivita’, jekk jogħġbok informa minnufih lit-tabib tiegħek sabiex tfittex trattament meħtieġ.

1. **Ebusija fil-ġogi, weġgħat u uġigħ** (speċjalment tal-ġenbejn, ta’ l-irkoppa u ta’ l-ispallejn) u diffikultà biex wieħed jiċċaqlaq, peress li xi pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu dawn il-mediċini jistgħu jiżviluppaw marda ta’ l-għadam li tissejjaħ nekrosi ta’ l-għadam (mewt tat-tessut ta’ l-għadam ikkaġunat permezz tan-nuqqas ta’ supplixximent tad-demm fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta’ l-alkoħol, l-immuno-soppressjoni severa (tnaqqis fl-attività tas-sistema immunitarja), indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi li jżidu r-riskju għall-iżvilupp ta’ din il-marda.
2. **Uġigħ fil-muskoli,** sensittività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittieħdu dawn il-mediċini. F’każi rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.
3. Sintomi ta’ sturdament, tħoss rasek ħafifa, iħossok ħażin jew sensazzjoni ta’ taħbit tal-qalb mhux normali. Lopinavir/ritonavir jista’ jikkawża tibdil fir-rittmu tat-taħbit u l-attività elettrika ta’ qalbek. Dan it-tibdil jista’ jidher fuq ECG (elettrokardjogramm).

**Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċini oħra.**

1. anti-bijotiċi (eż. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
2. mediċini għal kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, afatinib, apalutamide ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, il-biċċa l-kbira ta’ inibituri ta’ tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine);
3. mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar u warfarin);
4. anti-dipressanti (eż. trazodone, bupropion);
5. mediċini għal kontra l-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine u valproate);
6. mediċini għal kontra l-fungu (eż. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
7. mediċini għal kontra l-gotta (eż. colchicine). M’għandekx tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris ma’ colchicine jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara wkoll fuq ‘**Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris** ’);

* mediċina ta’ kontra t-tuberkolosi (bedaquiline, delamanid);
* mediċina antivirali użata biex titratta l-infezzjoni kronika mill-virus tal-epatite Ċ (HCV) fl-adulti (eż. glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasir/voxilaprevir););
* mediċini għad-disfunzjoni erettili (eż. sildenafil and tadalafil);
* fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-ġogi (eż. osteomyelitis);
* mediċini tal-qalb, li jinkludu:

1. digoxin;
2. mediċini li huma antagonisti tal-kanali tal-kalċju (eż. felodipine, nifedipine, nicardipine);
3. mediċini użati biex jirregolarizzaw ir-rittmu tal-qalb (eż. bepridil, systemic lidocaine, quinidine);

* antagonist tal-HIV CCR5 (eż. maraviroc);
* inibitur tal-HIV-1 integrase (eż. raltegravir);
* mediċini użati għat-trattament ta’ għadd baxx ta’ plejtlits fid-demm (eż. fostamatinib);
* levothyroxine (jintuża biex jittratta problemi tat-tirojde);
* mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm (eż. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin);
* mediċini użati biex jittratta l- ażżma u problem oħra relatati mal-pulmun bħal mard kroniku li jagħlaq il pulmun(COPD) (eż.salmeterol);
* mediċini użati biex jittratta ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun).(eż. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
* mediċini li jaffetwaw is-sistema immunitarja (eż. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
* mediċini użati biex wieħed iwaqqaf it-tipjip (eż. bupropion);
* mediċini użati biex itaffu l-uġigħ (eż. fentanyl);

1. mediċini bħall-morfina (eż. methadone);
2. inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs) (eż.efavirenz, nevirapine);
3. kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jew l-użu ta’ kontraċettiv f’forma ta’ garża li terħi l-mediċina biex tiġi evitata t-tqala (ara s-sezzjoni bl-isem **Kontraċettivi** imniżżla hawn taħt);
4. inibituri tal- ‘*protease*’(eż. fosamprenavir, indinavir, ritonanvir, saquinavir, tipranavir);
5. sedattivi (eż. midazolam mgħoti b’injezzjoni);
6. sterojdi (eż. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone).

**Mhux magħruf**: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- ġebel fil-kliewi.

Għal tagħrif fuq mediċini li m’għandekx tieħu ma’ lopinavir/ritonavir, **aqra l-lista tal-mediċini li qiegħda hawn fuq ‘Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris ma’ xi waħda mill-mediċini li ġejjin’**.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

**Mediċini għad-disfunzjoni erettili** **(avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

* **Tiħux lopinavir/ritonavir** jekk bħalissa qiegħed tieħu avanafil jew vardenafil.
* M’għandekx tieħu lopinavir/ritonavir ma’ sildenafil użat għat trattament ta’ ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun) (ara s-sezzjoni ta’ hawn fuq **Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris** )
* Jekk inti tieħu sildenafil jew tadalafil u lopinavir/ritonavir flimkien, int tista’ tkun qiegħed f’riskju ta’ effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, tintilef minn sensik, tibdil viżwali u erezzjoni tal-pene li ddum aktar minn 4 siegħat. Jekk erezzjoni tal-pene ddum aktar minn 4 siegħat, għandek tfittex l-għajnuna medika **immedjatament** biex tevita dannu permanenti fil-pene. It-tabib tiegħek jista’ jispjegalek dawn is-sintomi.

**Kontraċettivi**

1. Jekk int bħalissa qiegħda tuża kontraċettiv li jittieħed mill-ħalq jew jekk qiegħda tuża kontraċettiv f’forma ta’ garża li terħi l-mediċina biex tevita t-tqala, għandek tibda tuża kontraċettiv addizzjonali jew tip differenti ta’ kontraċettiv (eż. kondom) għax lopinavir/ritonavir jista’ jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jew dawk f’forma ta’ garża li terħi l-mediċina.

**Tqala u treddigħ**

1. Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek **immedjatament** qabel tieħu din il-mediċina.
2. Jekk qed tredda’, jew qed taħseb biex tredda’, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.
3. It-treddigħ mhuwiex rakkomandat f’nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista’ tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Lopinavir/ritonavir ma ġiex studjat speċifikament għall-effetti possibli fuq il-ħila li issuq karozza jew li tħaddem magni. Issuqx jew tħaddimx magni jekk inti tesperjenza xi effetti sekondarji (eż. nawseja) li jaffetwaw l-ħila tiegħek li tagħmel dan mingħajr periklu. Minflok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

**Lopinavir / Ritonavir Viatris fih sodju**

Din prodotti mediċinali fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Huwa importanti li l-pilloli Lopinavir/Ritonavir Viatris jinbelgħu sħaħ u ma jiġux mimgħuda, imkissra jew mgħaffġa. Pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu l-pilloli, għandhom jiċċekkjaw jekk hemmx disponibbli formulazzjonijiet aktar adattati.

Dejjem ħu din il-mediċina eżatt kif qallek it-tabib tiegħek. Aċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif għandek tieħu l-mediċina tiegħek.

**Kemm għandek tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris u fi x’ħin?**

**Użu fl-adulti**

* Id-doża li ssoltu tingħata għall-adulti hija 400 mg/100 mg darbtejn kuljum, jiġifieri kull 12 -il siegħa, flimkien ma’ mediċini oħra għal kontra l-HIV. Pazjenti adulti li ma kienux ħadu mediċini antiretrovirali oħra qabel, jistgħu jieħdu l-pilloli lopinavir/ritonavir darba kuljum bħala doża ta’ 800 mg/200 mg. It-tabib tiegħek jinfurmak dwar in-numru ta’ pilloli li għandek tieħu. Pazjenti adulti li fil-passat ħadu mediċini antivirali oħra jistgħu jieħdu l-pilloli lopinavir/ritonavir darba kuljum bħala doża ta’ 800 mg/200 mg jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li huma jistgħu jagħmlu dan.

1. Lopinavir/ritonavir ma għandiex tittieħed darba kuljum jekk tingħata ma amprenavir, efavirenz, nevirapine, nelfinavir, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
2. Il-pilloli lopinavir/ritonavir jistgħu jittieħdu ma’ l-ikel jew waħedhom.

**Użu fit-tfal**

1. Fil-każ tat-tfal, it-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża t-tajba li għandha tingħata (numru ta’ pilloli) ibbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla.
2. Il-pilloli lopinavir/ritonavir jistgħu jittieħdu ma’ l-ikel jew waħedhom.

Lopinavir/ritonavir jiġi fornut ukoll bħala pilloli miksija b’rita ta’ 100 mg/25 mg.

**Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris aktar milli suppost**

- Jekk tirrealliża li ħadt iżjed lopinavir/ritonavir milli suppost għandek tieħu, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

- Jekk ma tistax tkellem lit-tabib tiegħek, mur l-isptar.

**Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

*Jekk qed tieħu lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum*

* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 6 sigħat mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, ħu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.
* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża iktar minn 6 sigħat wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tieħux id-doża maqbuża. Ħu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

*Jekk qed tieħu lopinavir/ritonavir darba kuljum*

* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 12-il siegħa mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, ħu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.
* Jekk tinnota li qbiżt tieħu doża iktar minn 12-il siegħa wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tieħux id-doża maqbuża. Ħu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

**Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqfu tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

1. Twaqqafx lopinavir/ritonavir u tbiddilx id-doża ta’ lopinavir/ritonavir li tieħu kuljum qabel ma l-ewwel tikkonsulta mat-tabib tiegħek.
2. Dejjem għandek tieħu lopinavir/ritonavir kuljum biex il-mediċina tgħin biex tikkontrollalek l-infezzjoni ta’ l-HIV, irrispettivament minn kemm tkun qiegħed tħossok tajjeb.
3. Billi tieħu lopinavir/ritonavir kif irrakkomandat għalik, int għandek l-aħjar ċans li tnaqqas ir-rittmu li bih tiżviluppa r-reżistenza għall-prodott.
4. Jekk inti m’intix tieħu lopinavir/ritonavir kif qallek it-tabib tiegħek minħabba li qiegħed tesperjenza xi effett sekondarju, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.
5. Dejjem żomm biżżejjed lopinavir/ritonavir biex ma tispiċċax mingħajr il-mediċina. Meta tivjaġġa jew ikollok bżonn tmur l-isptar, kun ċert li għandek biżżejjed lopinavir/ritonavir biex iservik sakemm tkun tista’ terġa tixtri.
6. Kompli ħu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jindikalek mod ieħor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Tista tkun diffiċli li tinnota liema effetti sekondarji huma ikkawżati minn lopinavir/ritonavir u dawk li jistgħu iseħħu minħabba mediċini oħra li qed tieħu fl-istess ħin jew minn kumplikazzjonjiet ta’ l-infezzjoni ta’ l-HIV.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista’ jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta’ lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta’ ħajja mreġġa’ lura, u fil-każ ta’ lipidi fid-demm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati minn pazjenti li ħadu din il-mediċina.** Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament b’dawn is-sintomi, jew b’sintomi oħra. Jekk il-kundizzjoni tibqa’ l-istess jew tiggrava, fittex għajnuna medika .

**Komuni ħafna:** jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni

* dijarrea;
* nawseja;
* infezzjoni tal- apparat respiratorju ta’ fuq.

**Komuni:**jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10 persuni

* infjammazzjoni tal-frixa;
* rimettar, nefħa fiż-żaqq, uġigħ fin naħa t’isfel u ta’ fuq tal-istonku, gass, indiġissjoni, nuqqas fl-aptit, mard ta’ *refux* mill-istonku għal esofagu li jista’ jikkawża uġigħ;
* **Għid lit-tabib tiegħek** jekk ikollok dardir, rimettar jew uġigħ ta’ żaqq, għax jistgħu jkunu sintomi ta’ pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).
* nefħa jew infjammazzjoni tal-istonku, intestini u *colon*;
* żieda fil-kolesterol fid-demm, żieda fit-trigliċeridi (forma ta’ xaħam) fid-demm, pressjoni għolja;
* nuqqas ta’ abilta’ li l-ġisem jieħu zokkor li tinkludi dijabete mellitus, telf ta’ piż;
* numru baxx ta’ ċelloli ħomor fid-demm, numru baxx ta’ ċelloli bojod fid-demm li ġeneralment jintużaw biex tiġġieled infezzjoni;
* raxx, ekżema, akkomulazzjoni ta’ qxur ta’ ġilda żejtnija;
* sturdament, anzjeta, diffikulta biex torqod;
* tħossok għajjien, mingħajr saħħa u enerġija, ugieħ ta’ ras li tinkludi emikranja;
* morliti;
* infjammazzjoni tal-fwied li tinkludi żieda fl-enżimi tal-fwied;
* reazzjonijiet allerġiċi li jinkludu *hives* u nfjammazzjoni tal-ħalq;
* infezzjoni tal- apparat respiratorju ta’ isfel
* tkabbir fil-*lymph nodes*;
* impotenza, menstruazzjoni tqila aktar mis-soltu jew imtawla jew nuqqas ta’ menstruazzjoni;
* disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi, uġigħ fil-ġogi, muskoli u d-dahar;
* ħsara fin-nervituri tas sistema nervuża periferali;
* perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, ħakk, raxx li jinkludi boċoċ taħt il-ġilda, infezzjoni tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda jew tal-pori tax-xagħar, akkomulazzjoni ta’ fluwidi f’ċelloli jew għadd ta’ ċelloli.

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100 persuni

1. ħolm mhux normali;
2. telf jew bidla fis-sens tat-togħma;
3. telf tax-xagħar;
4. abnormalita’ fl-elettrokardjogramma (ECG) li msejħa imblukkar atrioventrikulari;
5. plakka li tinġemgħa fil-vini tiegħek u li tista’ twassal għal attakk tal-qalb jew puplesija;
6. infjammazzjoni tal-vini u arterji kbar u żgħar;
7. infjammazzjoni tal-passaġġ tal-marrara;
8. rogħda mhux ikkontrollata fil-ġisem;
9. konstipazzjoni;
10. infjammazzjoni tal-vini fil-fond relatata ma embolu tad-demm;
11. ħalq niexef;
12. ma tkunx tista’ tikkontrolla msarnenk;
13. infjammazzjoni tal-ewwel parti tal-musrana żgħira hekk kif taqbeż l-istonku, ferita jew ulċera fil-passaġġ digestiv; demm fil-passagg intestinali jew rectum;
14. ċelloli ħomor tad-demm fl-awrina;
15. sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn (suffejra);
16. depożitu ta’ xaħam fil-fwied, fwied imkabbar;
17. nuqqas ta’ funzjoni tat-testikoli;
18. aggravar ta’ sintomi relatati ma infezzjoni mhux attiva fil-ġisem (rikostituzzjoni immunitarja)
19. żieda fl-aptit;
20. livelli ta’ bilirubin għoljin b’mod mhux normali (bilirubin hu kulur li jiġi mit-tkissir ta’ ċelloli ħomor tad-demm);
21. tnaqqis fl-aptit sesswali;
22. infjammazzjoni tal-kliewi
23. mewt tal-għadam ikkawżata b’nuqqas ta’ demm fiż-żona;
24. tiġriħ jew ulċerazzjoni fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku u intestina;
25. falliment tal-kliewi;
26. tkissir ta’ fibri muskolari li jirriżulta f’ telf tal-kontentut (myoglobin) tal-fibri muskolari fid-demm;
27. ħoss f’widna waħda jew tnejn, bħal żanżin, ċempil jew tisfir;
28. rogħda;
29. għeluq mhux normali ta’ wieħed mill-valvi (il-valv *tricuspid* tal-qalb);
30. sturdament (tħossok qed iddur);
31. disturb fl-għajnejn, vista mhux normali;
32. żieda fil-piż

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna

− raxxijiet severi jew ta’ periklu għall-ħajja u nfafet (sindrome ta’ Stevens-Johnson u eritema multiforme).

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f’dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew, lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Għall-kontenituri tal-plastik, uża fi żmien 120 jum wara li jinfetħu għall-ewwel darba.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Is-sustanzi attivi huma lopinavir u ritonavir.

1. Is-sustanzi l-oħra huma sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica, copovidone, sodium stearyl fumarate, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, hydroxypropylcellulose, talc, polysorbate 80.

**Kif jidher Lopinavir/Ritonavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita huma ta’ lewn abjad, miksija b’rita, ovalojdi, bikonvessi u b’tarf imżerżaq, imnaqqxa b’‘MLR3’ fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli f’pakketti multipli bil-folji ta’ 120, 120x1 (4 kartuni ta’ 30 jew 30x1) jew 360 (12-il kartuna ta’ 30) pillola miksija b’rita u fi fliexken tal-plastik (li jkun fihom dessikant, li **m’għandux** jittiekel) ta’ 120 pillola miksija b’rita, u pakkett multiplu li jkun fih 360 pillola (3 fliexken ta’ 120) pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**Manifattur**

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1

L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories

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

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **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**  GPA Pharmaceuticals Ltd  Τηλ: +357 22863100 | | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 | |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: +371 676 055 80 | |  | |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini[http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

**Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent**

**Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita**

lopinavir/ritonavir

**Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik jew għat-tifel jew tifla tiegħek.**

1. Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
2. Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
3. Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek jew lit-tifel/tifla tiegħek biss. M’għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista’ tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta’ mard bħal tiegħek.
4. Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

**F’dan il-fuljett:**

1. X’inhu Lopinavir/Ritonavir Viatris ugħalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Kif għandek tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

**1. X’inhu Lopinavir/Ritonavir Viatris u għalxiex jintuża**

1. It-tabib tiegħek tak lopinavir/ritonavir biex jgħinek biex l-infezzjoni tiegħek ta’ l-*immunodeficiency* virus (HIV) tiġi kontrollata. Lopinavir/ritonavir jagħmel dan billi jnaqqas ir-rittmu li bih tinfirex l-infezzjoni f’ġismek. Lopinavir/ritonavir mhuwiex kura għall-infezzjoni ta’ l-HIV jew għall-AIDS
2. Lopinavir/ritonavir jintuża minn tfal ta’ sentejn jew ikbar, minn adoloxxenti u minn adulti li huma infettati bl-HIV, il-virus li jikkawża l-AIDS.
3. Lopinavir/ritonavir Viatris fih is-sustanzi attivi lopinavir u ritonavir. Lopinavir/ritonavir huwa mediċina antiretrovirali. Dan jagħmel parti minn grupp ta’ mediċini li jissejħu inibituri protejaż.

- Lopinavir/ritonavir jingħata mit-tabib biex jintuża flimkien ma’ mediċini antivirali oħra. It-tabib tiegħek jiddiskuti miegħek u jiddeċiedi dwar liema mediċini huma l-aħjar għalik.

**2. X’għandek tkun taf qabel inti jew it-tifel jew tifla tiegħek tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris**  **jekk:**

1. inti allerġiku/a għal lopinavir, ritonavir jew sustanzi oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6);
2. int għandek problemi serji ħafna tal-fwied.

**Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris ma’ xi waħda mill-mediċini li ġejjin:**

1. astemizole jew terfenadine (kommunement użati biex jittrattaw sintomi t’ llerġija – dawn il-mediċini jistgħu ikunu disponibbli mingħajr riċetta);
2. midazolam orali (mittieħed mill-ħalq), triazolam (użati għas-soljiev ta’ anzjetà u/jew problemi ta’ l-irqad);
3. pimozide (użati biex jittrattaw skizofrenija);
4. quetiapine (użat biex jitratta skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri);
5. lurasidone (użat biex jittratta dipressjoni);
6. ranolazine (użat biex jittratta uġigħ fis-sider kroniku [anġina]);
7. cisapride (użati għas-soljiev ta’ ċerti problemi ta’ l-istonku);
8. ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (użati biex jittrattaw l-uġigħ ta’ ras);
9. amiodarone, dronedarone (użat biex jittratta taħbita mhux normali tal-qalb);
10. lovastatin, simvastatin (użati biex inaqqsu l-kolesterol fid-demm);
11. lomitapide (użat biex inaqqas il-kolesterol fid-demm);

* alfuzosin (użat fl-irġiel biex jittratta sintomi ta’ prostata li kibret (benign prostatic hyperplasia (BPH));
* fusidic acid (użat biex jittratta infezzjonijiet fil-ġilda, bħal impetigo u dermatite infettiva, li huma kkawzati minn batterji *Staphylococcus)*. Fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-ġogi jista’ jittieħed taħt osservazzjoni ta’ tabib (ara sezzjoni **Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris** );
* colchicine (jintuża għal trattament tal-gotta) jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara t-taqsima dwar **Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris** );
* elbasvir/grazoprevir (jintużaw għall-kura tal-virus ta’ epatite Ċ kronika [HCV]);
* Neratinib (użat biex jittratta kanċer tas-sider);
* ombitasvir/paritaprevir/ritonavir bi jew mingħajr dasabuvir (jintużaw għall-kura tal-virus tal-epatite Ċ kronika [HCV]);
* avanafil jew vardenafil (użat biex jittratta disfunzjoni erettili);

1. sildenafil użat għat trattement ta’ ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun). Sildenafil użat f’pazjenti li jbatu minn disfunzjoni erettili u taħt osservazzjoni ta’ tabib (ara s-sezzjoni ta’ **Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris );**
2. prodotti li fihom il-fexfiex tar-raba (*St John’s Wort*) (*Hypericum perforatum)*.

Għal tagħrif dwar ċerti mediċini oħra li jeħtieġu attenzjoni speċjali qabel tibda toħodhom, **aqra l-lista ta’ mediċini li ssib hawn taħt ‘Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris ’.**

Jekk f’dan il-waqt qed tieħu kwalinkwe minn dawn il-mediċini, saqsi lit-tabib tiegħek jagħmillek it-tibdil meħtieġ jew fit trattament għall-kundizzjoni(jiet) tiegħek jew fit trattament antiretrovirali li qed tieħu.

**Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel ma tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris .

**Informazzjoni Importanti**

1. Persuni li jkunu qegħdin jieħdu lopinavir/ritonavir xorta jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat mal-marda ta’ l-HIV u ta’ l-AIDS. Għalhekk, huwa importanti li int tibqa’ taħt l-osservazzjoni tat-tabib tiegħek waqt li tkun qiegħed tieħu lopinavir/ritonavir.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom/kellekom**

1. **Emofilja** tip A u B, peress li lopinavir/ritonavir jista’ iżid ir-riskju ta-telf ta’ demm.
2. **Dijabete**, peress li kien hemm rapporti ta’ żieda fiz-zokkor fid-demm f’pazjenti li jirċievu lopinavir/ritonavir.
3. Storja ta’ **problemi tal-fwied**,peress li pazjenti bi storja ta’ mard tal-fwied, inkluża l-epatite kronika tat-tip B u Ċ huma f’riskju akbar ta’ effetti sekondarji serji ħafna u li jistgħu jkunu fatali.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk int jew it-tifel/tifla tiegħek tesperjenzaw**

1. Nawseja, rimettar, uġigħ addominali, diffikultà biex tieħu n-nifs u dgħufija severa tal-muskoli tar-riġlejn u d-dirgħajn, peress li dawn is-sintomi jistgħu jindikaw żidiet fil-livelli ta’ l-aċidu laktiku.
2. Għatx, tagħmel l-awrina aktar ta’ spiss, tara mċajpar jew titlef il-piż, peress li dan jista’ jindika żieda fil-livelli taz-zokkor fid-demm.
3. Nawseja, rimettar, uġigħ addominali, peress li żidiet kbar fl-ammont ta’ trigliċeridi (xaħmijiet fid-demm) ġew ikkunsidrati bħala fattur ta’ riskju għall-pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa) u dawn is-sintomi jistgħu jkunu indikazzjoni ta’ din il-kundizzjoni.
4. F’xi pazjenti li għandhom infezzjoni tal-HIV fi stadju avvanzat u bi storja ta’ infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jfeġġu sinjali u sintomi ta’ infjammazzjoni minn infezzjonijiet li dawn il-pazjenti kellhom fil-passat, kif jinbeda trattament għal kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma riżultat ta’ titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jgħin lill-ġisem biex jiġġieled kontra infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti u li ma kellhomx sintomi ovvji.

Barra min infezzjonijiet opportunistiċi, jista’ ikun hemm disturbi awtoimmunitarji (kundizzjoni li sseħħ meta is-sistema immunitarja tattakka tessuti b’saħħithom tal-ġisem) wara li tbda tieħu mediċini għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmunitarji jistgħu jfeġġu xhur wara li jkun inbeda it-trattament. Jekk tinnota xi sintomi ta infezzjoni jew sintomi oħra bħal djufija fil-muskoli, djufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn imbgħad timxi għal parti centrali tal- ġisem, palpitazzjonijiet, rgħoda jew iperattivita’, jekk jogħġbok informa minnufih lit-tabib tiegħek sabiex tfittex trattament meħtieġ.

1. **Ebusija fil-ġogi, weġgħat u uġigħ** (speċjalment tal-ġenbejn, ta’ l-irkoppa u ta’ l-ispallejn) u diffikultà biex wieħed jiċċaqlaq, peress li xi pazjenti li jkunu qegħdin jieħdu din il-mediċina jistgħu jiżviluppaw marda ta’ l-għadam li tissejjaħ nekrosi ta’ l-għadam (mewt tat-tessut ta’ l-għadam ikkaġunat permezz tan-nuqqas ta’ supplixximent tad-demm fl-għadam). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum ta’ l-alkoħol, l-immuno-soppressjoni severa (tnaqqis fl-attività tas-sistema immunitarja), indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi li jżidu r-riskju għall-iżvilupp ta’ din il-marda.
2. **Uġigħ fil-muskoli,** sensittività jew dgħjufija, partikolarment meta jkunu qegħdin jittieħdu dawn il-mediċini. F’każi rari, dawn id-disturbi fil-muskoli kienu serji.

* Sintomi ta’ sturdament, tħoss rasek ħafifa, iħossok ħażin jew sensazzjoni ta’ taħbit tal-qalb mhux normali. lopinavir/ritonavir jista’ jikkawża tibdil fir-rittmu tat-taħbit u l-attività elettrika ta’ qalbek. Dan it-tibdil jista’ jidher fuq ECG (elettrokardjogramm).

**Mediċini oħra u Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek** **jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċini oħra.**

1. anti-bijotiċi (eż. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
2. mediċini għal kontra l-kanċer (eż. abemaciclib, , apalutamide certitinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax il-biċċa l-kbira ta’ inibituri ta’ tyrosine kinase bħal dasatinib u nilotinib, kif ukoll vincristine u vinblastine);
3. mediċini għal kontra l-koagulazzjoni tad-demm (eż. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar u warfarin);
4. anti-dipressanti (eż. trazodone, bupropion);
5. mediċini għal kontra l-epilessija (eż. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine u valproate);
6. mediċini għal kontra l-fungu (eż. (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
7. mediċini għal kontra l-gotta (eż. colchicine). M’għandekx tieħu lopinavir/ritonavir ma’ colchicine jekk għandek problemi tal-kliewi u/jew tal-fwied (ara wkoll fuq ‘**Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris** ’);

* mediċina ta’ kontra t-tuberkolosi (bedaquiline, delamanid);
* mediċina antivirali użata biex titratta infezzjoni kronika mill-virus tal-epatite Ċ (HCV) fl-adulti i (eż. glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
* mediċini għad-disfunzjoni erettili (eż. sildenafil and tadalafil);
* fusidic acid użat biex jittratta infezzjonijiet fit-tul fl-għadam u fil-ġogi (eż. osteomyelitis);
* mediċini tal-qalb, li jinkludu:

1. digoxin;
2. mediċini li huma antagonisti tal-kanali tal-kalċju (eż. felodipine, nifedipine, nicardipine);
3. mediċini użati biex jirregolarizzaw ir-rittmu tal-qalb (eż. bepridil, systemic lidocaine, quinidine);

* antagonist tal-HIV CCR5 (eż. maraviroc);

1. inibitur tal-HIV-1 integrase (eż. raltegravir);
2. mediċini użati għat-trattament ta’ għadd baxx ta’ plejtlits fid-demm (eż. fostamatinib);
3. levothyroxine (jintuża biex jittrattaw problemi tat-tirojde);

* mediċini użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm (eż. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin jew simvastatin);
* mediċini użati biex jittrattaw l- ażżma u problem oħra relatati mal-pulmun bħal mard kroniku li jagħlaq il pulmun(COPD) (eż.salmeterol);
* mediċini użati biex jittrattaw ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun).(eż. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
* mediċini li jaffetwaw is-sitema immunitarja (eż. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
* mediċini użati biex wieħed iwaqqaf it-tipjip (eż. bupropion);
* mediċini użati biex itaffu l-uġigħ (eż. fentanyl);

1. mediċini bħall-morfina (eż. methadone);
2. inibituri *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTIs) (eż.efavirenz, nevirapine);
3. kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jew l-użu ta’ kontraċettiv f’forma ta’ ġarża li terħi l-mediċina biex tiġi evitata t-tqala (ara s-sezzjoni bl-isem **Kontraċettivi** imniżżla hawn taħt);
4. inibituri tal- ‘*protease*’ (eż. fosamprenavir, indinavir, ritonanvir, saquinavir, tipranavir);
5. sedattivi (eż. midazolam mgħoti b’injezzjoni);
6. sterojdi (eż. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone).

Għal tagħrif fuq mediċini li m’għandekx tieħu ma’ lopinavir/ritonavir, **aqra l-lista tal-mediċini li qiegħda hawn fuq ‘Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris ma’ xi waħda mill-mediċini li ġejjin’**.

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek qed tieħdu, ħadtu dan l-aħħar jew tistgħu tieħdu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

**Mediċini għad-disfunzjoni erettili** **(avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

* **Tiħux lopinavir/ritonavir** jekk bħalissa qiegħed tieħu avanafil jew vardenafil.
* M’għandekx tieħu lopinavir/ritonavir ma’ sildenafil użat għat trattament ta’ ipertensjoni arterjali pulmonari (pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun) (ara s-sezzjoni ta’ hawn fuq **Tiħux Lopinavir/Ritonavir Viatris** )
* Jekk inti tieħu sildenafil jew tadalafil u lopinavir/ritonavir flimkien, int tista’ tkun qiegħed f’riskju ta’ effetti sekondarji bħal pressjoni baxxa, tintilef minn sensik, tibdil viżwali u erezzjoni tal-pene li ddum aktar minn 4 siegħat. Jekk erezzjoni tal-pene ddum aktar minn 4 siegħat, għandek tfittex l-għajnuna medika **immedjatament** biex tevita dannu permanenti fil-pene. It-tabib tiegħek jista’ jispjegalek dawn is-sintomi.

**Kontraċettivi**

1. Jekk int bħalissa qiegħda tuża kontraċettiv li jittieħed mill-ħalq jew jekk qiegħda tuża kontraċettiv f’forma ta’ garża li terħi l-mediċina biex tevita t-tqala, għandek tibda tuża kontraċettiv addizzjonali jew tip differenti ta’ kontraċettiv (eż. kondom) għax lopinavir/ritonavir jista’ jnaqqas l-effettività tal-kontraċettivi li jittieħdu mill-ħalq jew dawk f’forma ta’ garża li terħi l-mediċina.

**Tqala u treddigħ**

1. Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek **immedjatament** qabel tieħu din il-mediċina.
2. Jekk qed tredda’, jew qed taħseb biex tredda’, għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih.
3. It-treddigħ mhuwiex rakkomandat f’nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista’ tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

**Sewqan u tħaddim ta’ magni**

Lopinavir/ritonavir ma ġiex ittestjat speċifikament għall-effetti possibbli tiegħu fuq il-ħila li ssuq karozza jew li tħaddem magni. Issuqx jew tħaddimx magni jekk inti tesperjenza xi effetti sekondarji (eż. nawseja) li jaffetwaw l-ħila tiegħek li tagħmel dan mingħajr periklu. Minflok, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

**Lopinavir / Ritonavir Viatris fih sodju**

Din prodotti mediċinali fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull pillola, jiġifieri essenzjalment ‘ħieles mis-sodium’.

**3. Kif għandek tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Huwa importanti li l-pilloli Lopinavir/Ritonavir Viatris jinbelgħu sħaħ u ma jiġux mimgħuda, imkissra jew mgħaffġa. Pazjenti li għandhom diffikultà biex jibilgħu l-pilloli, għandhom jiċċekkjaw jekk hemmx disponibbli formulazzjonijiet aktar adattati.

Dejjem ħu din il-mediċina eżatt kif qallek it-tabib tiegħek. Aċċerta ruħek mat-tabib jew ma’ l-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar kif għandek tieħu l-mediċina tiegħek.

**Kemm għandek tieħu Lopinavir/Ritonavir Viatris u fi x’ħin?**

**Użu fl-adulti**

1. Id-doża li ssoltu tingħata għall-adulti hija 400 mg/100 mg darbtejn kuljum, jiġifieri kull 12 -il siegħa, flimkien ma’ mediċini oħra għal kontra l-HIV. Pazjenti adulti li ma kienux ħadu mediċini antiretrovirali oħra qabel, jistgħu jieħdu l-pilloli lopinavir/ritonavir darba kuljum bħala doża ta’ 800 mg/200 mg. It-tabib tiegħek jinfurmak dwar in-numru ta’ pilloli li għandek tieħu. Pazjenti adulti li fil-passat ħadu mediċini antivirali oħra jistgħu jieħdu l-pilloli lopinavir/ritonavir darba kuljum bħala doża ta’ 800 mg/200 mg jekk it-tabib tagħhom jiddeċiedi li huma jistgħu jagħmlu dan.
2. Lopinavir/ritonavir ma għandiex tittieħed darba kuljum jekk tingħata ma amprenavir, efavirenz, nevirapine, nelfinavir, carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
3. Il-pilloli lopinavir/ritonavir jisgħu jittieħdu ma’ l-ikel jew waħedhom.

**Użu fit-tfal** **ta’ sentejn jew iżjed fl-età**

1. Fil-każ tat-tfal, it-tabib tiegħek jiddeċiedi d-doża t-tajba li għandha tingħata (numru ta’ pilloli) ibbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla.
2. Il-pilloli lopinavir/ritonavir jisgħu jittieħdu ma’ l-ikel jew waħedhom.

Lopinavir/ritonavir hu fornut ukoll bħala 200 mg/50 mg pilloli miksija b’rita. Forom oħrajn ta’ din il-mediċina jistgħu jkunu aktar adattati għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris aktar milli suppost**

1. Jekk tirrealizza li ħadt iżjed lopinavir/ritonavir milli sippost għandek tieħu, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
2. Jekk ma tistax tkellem lit-tabib tiegħek, mur l-isptar.

**Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tinsew tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

*Jekk qed tieħu lopinavir/ritonavir darbtejn kuljum*

* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 6 sigħat mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, ħu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallekit-tabib tiegħek.
* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża iktar minn 6 sigħat wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tieħux id-doża maqbuża. Ħu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

*Jekk qed tieħu lopinavir/ritonavir darba kuljum*

* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża fi żmien 12-il siegħa mill-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, ħu d-doża maqbuża tiegħek kemm jista' jkun malajr, u mbagħad kompli bid-doża normali tiegħek fil-ħin regolari kif qallek it-tabib tiegħek.
* Jekk tinnota li tkun qbiżt doża ktar minn 12-il siegħa wara l-ħin tad-dożaġġ normali tiegħek, tieħux id-doża maqbuża. Ħu d-doża li jmiss bħas-soltu. Tiħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt.

**Jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek tieqfu tieħdu Lopinavir/Ritonavir Viatris**

1. Twaqqafx lopinavir/ritonavir u tbiddilx id-doża ta’ lopinavir/ritonavir li tieħu kuljum qabel ma l-ewwel tikkonsulta mat-tabib tiegħek.
2. Dejjem għandek tieħu lopinavir/ritonavir kuljum biex il-mediċina tgħin biex tikkontrollalek l-infezzjoni ta’ l-HIV, irrispettivament minn kemm tkun qiegħed tħossok tajjeb.
3. Billi tieħu lopinavir/ritonavir kif irrakkomandat għalik, int għandek l-aħjar ċans li tnaqqas ir-rittmu li bih tiżviluppa r-reżistenza għall-prodott.
4. Jekk inti m’intix tieħu lopinavir/ritonavir kif qallek it-tabib tiegħek minħabba li qiegħed tesperjenza xi effett sekondarju, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.
5. Dejjem żomm biżżejjed lopinavir/ritonavir biex ma tispiċċax mingħajr il-mediċina. Meta tivjaġġa jew ikollok bżonn tmur l-isptar, kun ċert li għandek biżżejjed lopinavir/ritonavir biex iservik sakemm tkun tista’ terġa tixtri.
6. Kompli ħu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jindikalek mod ieħor.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd. Tista’ tkun diffiċli li tinnota liema effetti sekondarji huma kkawżati minn lopinavir/ritonavir u huma dawk li jistgħu iseħħu minħabba mediċini oħra li qed tieħu fl-istess ħin jew minn kumplikazzjonjiet ta’ l-infezzjoni ta’ l-HIV.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista’ jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta’ lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta’ ħajja mreġġa’ lura, u fil-każ ta’ lipidi fid-demm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

**L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati minn pazjenti li ħadu din il-mediċina.** Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek immedjatament b’dawn is-sintomi, jew b’sintomi oħra. Jekk il-kundizzjoni tibqa’ l-istess jew tiggrava, fittex għajnuna medika.

**Komuni ħafna:** jistgħu jaffetwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10 persuni

* dijarrea;
* nawseja;
* infezzjoni tal- apparat respiratorju ta’ fuq.

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni

* infjammazzjoni tal-frixa;
* rimettar, nefħa fiż-żaqq, uġigħ fin naħa t’isfel u ta’ fuq tal-istonku, gass, indiġissjoni, nuqqas fl-aptit, mard ta’ *refux* mill-istonku għal esofagu li jista’ jikkawża uġigħ; **Għid lit-tabib tiegħek** jekk ikollok dardir, rimettar jew uġigħ ta’ żaqq, għax jistgħu jkunu sintomi ta’ pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa).
* nefħa jew infjammazzjoni tal-istonku, intestini u *colon*;
* żieda fil-kolesterol fid-demm, żieda fit-trigliċeridi (forma ta’ xaħam) fid-demm, pressjoni għolja;
* nuqqas ta’ abilta’ li l-ġisem jieħu zokkor li tinkludi dijabete mellitus, telf ta’ piż;
* numru baxx ta’ ċelloli ħomor fid-demm, numru baxx ta’ ċelloli bojod fid-demm li ġeneralment jintużaw biex tiġġieled infezzjoni;
* raxx, ekżema, akkomulazzjoni ta’ qxur ta’ ġilda żejtnija;
* sturdament, anzjeta, diffikulta biex torqod;
* tħossok għajjien, mingħajr saħħa u enerġija, ugieħ ta’ ras li tinkludi emikranja;
* morliti;
* infjammazzjoni tal-fwied li tinkludi żieda fl-enżimi tal-fwied;
* reazzjonijiet allerġiċi li jinkludu *hives* u nfjammazzjoni tal-ħalq;
* infezzjoni tal- apparat respiratorju ta’ isfel
* tkabbir fil-*lymph nodes*;
* impotenza, menstruazzjoni tqila aktar mis-soltu jew imtawla jew nuqqas ta’ menstruazzjoni;
* disturbi fil-muskoli bħal dgħjufija u spażmi, uġigħ fil-ġogi, muskoli u d-dahar;
* ħsara fin-nervituri tas sistema nervuża periferali;
* perspirazzjoni eċċessiva bil-lejl, ħakk, raxx li jinkludi boċoċ taħt il-ġilda, infezzjoni tal-ġilda, infjammazzjoni tal-ġilda jew tal-pori tax-xagħar, akkomulazzjoni ta’ fluwidi f’ċelloli jew għadd ta’ ċelloli.

E **Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100 persuni

1. ħolm mhux normali;
2. telf jew bidla fis-sens tat-togħma;
3. telf tax-xagħar;
4. abnormalita’ fl-elettrokardjogramma (ECG) li msejħa imblukkar atrioventrikulari;
5. plakka li tinġemgħa fil-vini tiegħek u li tista’ twassal għal attakk tal-qalb jew puplesija;
6. infjammazzjoni tal-vini u arterji kbar u żgħar;
7. infjammazzjoni tal-passaġġ tal-marrara;
8. rogħda mhux ikkontrollata fil-ġisem;
9. konstipazzjoni;
10. infjammazzjoni tal-vini fil-fond relatata ma embolu tad-demm;
11. ħalq niexef;
12. ma tkunx tista’ tikkontrolla msarnenk;
13. infjammazzjoni tal-ewwel parti tal-musrana żgħira hekk kif taqbeż l-istonku, ferita jew ulċera fil-passaġġ digestiv; demm fil-passagg intestinali jew rectum;
14. ċelloli ħomor tad-demm fl-awrina;
15. sfurija tal-ġilda jew tal-abjad tal-għajnejn (suffejra);
16. depożitu ta’ xaħam fil-fwied, fwied imkabbar;
17. nuqqas ta’ funzjoni tat-testikoli;
18. aggravar ta’ sintomi relatati ma infezzjoni mhux attiva fil-ġisem (rikostituzzjoni immunitarja)
19. żieda fl-aptit;
20. livelli ta’ bilirubin għoljin b’mod mhux normali (bilirubin hu kulur li jiġi mit-tkissir ta’ ċelloli ħomor tad-demm);
21. tnaqqis fl-aptit sesswali;
22. infjammazzjoni tal-kliewi
23. mewt tal-għadam ikkawżata b’nuqqas ta’ demm fiż-żona;
24. tiġriħ jew ulċerazzjoni fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku u intestina;
25. falliment tal-kliewi;
26. tkissir ta’ fibri muskolari li jirriżulta f’ telf tal-kontentut (myoglobin) tal-fibri muskolari fid-demm;
27. ħoss f’widna waħda jew tnejn, bħal żanżin, ċempil jew tisfir;
28. rogħda;
29. għeluq mhux normali ta’ wieħed mill-valvi (il-valv *tricuspid* tal-qalb);
30. sturdament (tħossok qed iddur);
31. disturb fl-għajnejn, vista mhux normali;
32. żieda fil-piż

**Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna**

- raxxijiet severi jew ta’ periklu għall-ħajja u nfafet (sindrome ta’ Stevens-Johnson u eritema multiforme).

**Mhux magħruf**: ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli

- ġebel fil-kliewi.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f’dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew, lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett.Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali imniżżla f’[Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

**5. Kif taħżen Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Din il-mediċina m’għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara “JIS”. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta’ dak ix-xahar.

Għall-kontenituri tal-plastik, uża fi żmien 120 jum wara li jinfetħu għall-ewwel darba.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m’għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

**X’fih Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Is-sustanzi attivi huma lopinavir u ritonavir.

1. Is-sustanzi l-oħra huma sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica, copovidone, sodium stearyl fumarate, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, hydroxypropylcellulose, talc, polysorbate 80.

**Kif jidher Lopinavir/Ritonavir Viatris u l-kontenut tal-pakkett**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg pilloli miksija b’rita huma ta’ lewn abjad, miksija b’rita, ovalojdi, bikonvessi u b’tarf imżerżaq, imnaqqxa b’‘MLR4’ fuq naħa waħda tal-pillola u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Huma disponibbli f’pakketti multipli bil-folji ta’ 60 jew 60 x 1 (2 kartuni ta’ 30 jew 30 x 1) pillola miksija b’rita u fi fliexken tal-plastik (li jkun fihom dessikant, li **m’għandux** jittiekel) ta’ 60 pillola miksija b’rita.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

L-Irlanda

**Manifattur**

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1

L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories

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

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 Helathcare 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**  GPA Pharmaceuticals Ltd  Τηλ: +357 22863100 | **Sverige**  Viatris AB  Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**  Viatris SIA  Tel: + 371 676 055 80 |  |

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini[http://www.ema.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)