|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Lopinavir/Ritonavir Viatris, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/N/0000256687).Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lopinavir-ritonavir-viatris> |

**ANEXA I**

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate.

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimat de aprox. 15,0 mm x 8,0 mm, de culoare albă, filmat, oval, biconvex, cu margine teşită, marcat cu „MLR4” pe o față a comprimatului şi neted pe cealaltă față.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

Comprimat de aprox. 18,8 mm x 10,0 mm, de culoare albă, filmat, oval, biconvex, cu margine teşită, marcat cu „MLR3” pe o față a comprimatului şi neted pe cealaltă față.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Lopinavir/ritonavir este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în tratamentul copiilor cu vârsta peste 2 ani, adolescenţilor şi adulţilor infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane (HIV-1).

Alegerea lopinavir/ritonavir pentru tratarea pacienţilor infectaţi cu HIV-1 trataţi anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea individuală a rezistenţei virale şi antecedentele privind tratamentele efectuate (vezi pct. 4.4 şi 5.1).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Lopinavir/ritonavir trebuie prescris de către medici cu experienţă în tratamentul infecţiei cu HIV.

Comprimatele de lopinavir/ritonavir trebuie înghiţite întregi şi nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

Doze

*Adulţi şi adolescenţi*

Doza standard recomandată de lopinavir/ritonavir comprimate este 400/100 mg (două comprimate a 200/50 mg) de două ori pe zi, administrată cu sau fără alimente. La pacienţii adulţi, dacă administrarea o dată pe zi a dozei este considerată necesară pentru managementul pacientului, lopinavir/ritonavir comprimate se poate administra în doză de 800/200 mg (patru comprimate a 200/50 mg) o dată pe zi cu sau fără alimente. Utilizarea dozei o dată pe zi, comparativ cu administrarea dozei standard de două ori pe zi, trebuie limitată numai la acei pacienţi adulţi la care virusul are foarte puţine mutaţii asociate inhibitorilor de protează (IP) (adică mai puţin de 3 mutaţii la IP conform rezultatelor studiilor clinice; vezi pct. 5.1 pentru descrierea completă a populaţiilor) şi trebuie luat în calcul riscul unei mai mici durabilităţi a supresiei virale (vezi pct. 5.1) şi creşterii riscului de apariţie a diareei (vezi pct. 4.8).

*Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 ani şi peste)*

Doza de lopinavir/ritonavir comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) recomandată pentru adulţi poate fi utilizată la copii și adolescenți cu greutate egală sau mai mare de 40 kg sau cu suprafaţă corporală (SC)\* mai mare de 1,4 m2. Pentru copiii și adolescenții cu greutate mai mică de 40 kg sau cu suprafaţă corporală (SC)\* între 0,5 şi 1,4 m2 care pot înghiţi comprimate, consultaţi tabelul următor cu dozele recomandate. Conform datelor disponibile în prezent, lopinavir/ritonavir nu trebuie administrat o dată pe zi la copii şi adolescenţi (vezi pct. 5.1).

Înainte de a li se prescrie lopinavir/ritonavir 100/25 mg comprimate, copiilor şi copiilor mici trebuie să li se testeze capacitatea de a înghiţi comprimate intacte. Pentru copiii şi copiii mici care nu pot înghiţi comprimate trebuie verificată disponibilitatea unor forme de prezentare mai potrivite conţinând lopinavir/ritonavir.

Tabelul următor conţine recomandări privind doza în funcţie de greutate şi de SC pentru lopinavir/ritonavir 100/25 mg comprimate.

| **Recomandări privind doza la copii și adolescenți fără utilizarea concomitentă de efavirenz sau nevirapină\*** |
| --- |
| Greutate (kg) | Suprafaţă corporală (m2) | Număr de comprimate a 100/25 mg de două ori pe zi |
| 15 până la 25 | ≥ 0,5 şi < 0,9 | 2 comprimate (200/50 mg) |
| > 25 până la 35 | ≥ 0,9 şi < 1,4 | 3 comprimate (300/75 mg) |
| > 35 | ≥ 1,4 | 4 comprimate (400/100 mg) |

\*recomandările privind doza în funcţie de greutate se bazează pe date limitate

Dacă este mai uşor pentru pacient, pentru a se asigura doza recomandată, comprimatele de lopinavir/ritonavir 200/50 mg pot fi utilizate singure sau în asociere cu comprimatele de lopinavir/ritonavir 100/25 mg.

\* Suprafaţa corporală se poate calcula folosind ecuaţia următoare:

SC (m2) = √ (înălţimea (cm) X greutatea (kg) / 3600)

*Copii cu vârsta sub 2 ani*

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea lopinavir/ritonavir la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza.

*Tratament concomitent: Efavirenz sau nevirapină*

Tabelul următor conţine recomandări privind doza la copii și adolescenți pentru lopinavir/ritonavir comprimate în funcţie de suprafaţa corporală atunci când este utilizat concomitent cu efavirenz sau nevirapină.

|  |
| --- |
| **Recomandări privind doza la copii fără utilizarea concomitentă de efavirenz sau nevirapină** |
| Suprafaţă corporală (m2) | Doza recomandată de lopinavir/ritonavir (mg) de două ori pe zi.Doza adecvată poate fi obținută cu cele două concentraţii disponibile de lopinavir/ritonavir comprimate: 100/25 mg şi 200/50 mg.\* |
| ≥ 0,5 şi < 0,8 | 200/50 mg |
| ≥ 0,8 şi < 1,2 | 300/75 mg |
| ≥ 1,2 şi < 1,4 | 400/100 mg |
| ≥ 1,4 | 500/125 mg |

\* Comprimatele nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

*Insuficienţă hepatică*

La pacienţii infectaţi cu HIV cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, s-a observat o creştere a expunerii la lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se anticipează să aibă semnificaţie clinică (vezi pct.5.2). Nu sunt disponibile date privind pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Lopinavir/ritonavir nu trebuie administrat la aceşti pacienţi (vezi pct. 4.3)

*Insuficienţă renală*

Deoarece clearance-ul renal al lopinavir şi ritonavir este neglijabil, la pacienţii cu insuficienţă renală, nu se anticipează creşterea concentraţiilor plasmatice ale acestora. Deoarece lopinavir şi ritonavir se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, este puţin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

*Sarcină şi postpartum*

* Nu este necesară ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii şi postpartum.
* Din cauza lipsei datelor farmacocinetice şi clinice, administrarea o dată pe zi de lopinavir/ritonavir nu este recomandată pentru femeile gravide.

Mod de administrare

Comprimatele de lopinavir/ritonavir se administrează pe cale orală şi trebuie înghiţite întregi şi nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate. Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Insuficienţă hepatică severă.

Lopinavir/Ritonavir Viatris comprimate conţine lopinavir şi ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Lopinavir/ritonavir nu trebuie administrat în asociere cu medicamente cu clearance în mare măsură dependent de CYP3A şi ale căror concentraţii plasmatice mari sunt asociate cu evenimente adverse grave şi/sau care pun viaţa în pericol. Aceste medicamente includ:

| **Grupa medicamentului**  | **Medicamentul din cadrul grupei** | **Raţionament** |
| --- | --- | --- |
| **Creştere a concentraţiei medicamentului utilizat concomitent** |
| Antagonist alfa1-adrenoreceptor  | Alfuzosin | Creştere a concentraţiei plasmatice a alfuzosinului ce poate determina hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5). |
| Antianginos | Ranolazină | Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5). |
| Antiaritmice | Amiodaronă, dronedaronă | Creştere a concentraţiei plasmatice a amiodaronei și a dronedaronei. Astfel, creşte riscul de aritmii sau de alte reacţii adverse grave (vezi pct.4.5). |
| Antibiotice | Acid fusidic  | Creştere a concentraţiei plasmatice a acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecţiile dermatologice (vezi pct. 4.5). |
| Antineoplazice | Neratinib | Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).  |
| Venetoclax | Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5). |
| Medicamente antigutoase | Colchicină | Creștere a concentrației plasmatice a colchicinei.  La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este posibil să apară reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.5). |
| Antihistaminice | Astemizol, terfenadină | Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale astemizolului şi terfenadinei. Astfel, creşte riscul de aritmii grave al acestor medicamente (vezi pct.4.5). |
| Antipsihotice/ Neuroleptice | Lurasidonă | Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5). |
| Pimozidă | Creştere a concentraţiei plasmatice a pimozidei. Astfel, creşte riscul de tulburări grave hematologice sau de alte reacţii adverse grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5). |
| Quetiapină | Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale quetiapinei, ceea ce poate duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5). |
| Alcaloizi de ergot  | Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină | Creştere a concentraţiei plasmatice a derivaţilor de ergot care determină toxicitate acută, inclusiv vasospasm şi ischemie (vezi pct.4.5). |
| Medicamente prochinetice GI  | Cisapridă | Creştere a concentraţiei plasmatice a cisapridei. Astfel, creşte riscul de aritmii grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5). |
| Antivirale cu acțiune directă asupra virusului hepatitic C | Elbasvir/grazoprevir | Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5). |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir | Creștere a concentrațiilor plasmatice de paritaprevir; astfel, crește riscul creșterii valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5). |
| Medicamente care modifică concentrația lipidelor |
| Inhibitori deHMG Co-A reductază | Lovastatină, simvastatină | Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale lovastatinei şi simvastatinei; Astfel, creşte riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5). |
| Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)  | Lomitapidă | Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5). |
| Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5) | Avanafil  | Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 şi 4.5) |
| Sildenafil | Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creştere a concentraţiei plasmatice a sildenafil. Astfel, creşte posibilitatea reacţiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială şi sincopă).Vezi pct. 4.4 şi pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienţii cu disfuncţie erectilă. |
| Vardenafil | Creştere a concentraţiei plasmatice a vardenafilului (vezi pct. 4.4 şi 4.5) |
| Sedative/hipnotice | Midazolam forma de administrare orală, triazolam | Creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale midazolam forma de administrare orală şi triazolam. Astfel, creşte riscul de sedare extremă şi de deprimare respiratorie din cauza acestor medicamente.Pentru precauţii privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5. |
| **Scădere a concentraţiei medicamentului lopinavir/ritonavir**  |
| Medicamente din plante care conţin sunătoare | Sunătoare | Medicamente din plante care conţin sunătoare (*Hypericum perforatum)* ca urmare a riscului de scădere a concentraţiei plasmatice şi a eficacităţii clinice a lopinavirului şi ritonavirului (vezi pct. 4.5). |

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

*Pacienţi cu afecţiuni coexistente*

Insuficienţă hepatică

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea lopinavir/ritonavir la pacienţii cu afecţiuni hepatice severe subiacente. Lopinavir/ritonavireste contraindicat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienţii cu hepatită cronică B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă risc crescut de apariţie a reacţiilor adverse hepatice severe şi care pot pune viaţa în pericol. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienţii cu disfuncţii hepatice preexitente, inclusiv hepatită cronică, prezintă o frecvenţă crescută a tulburărilor funcţiei hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat şi trebuie monitorizaţi conform recomandărilor standard de practică clinică. Dacă la aceşti pacienţi se observă agravarea afecţiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

La 7 zile de la iniţierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale s-a raportat creşterea concentraţiei transaminazelor cu sau fără creşterea bilirubinei atât la pacienţii mono infectaţi cu HIV-1 cât şi la persoanele la care s-a administrat tratament pentru profilaxia postexpunere. În unele cazuri, tulburările hepatice au fost grave.

Trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare înainte de iniţierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir şi trebuie efectuată o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

Insuficienţă renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavirului şi ritonavirului este neglijabil, nu se anticipează o creştere a concentraţiilor plasmatice la pacienţii cu insuficienţă renală. Deoarece lopinavirul şi ritonavirul se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, este puţin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Hemofilie

S-a raportat creşterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane şi hemartroză, la pacienţii cu hemofilie tip A şi B trataţi cu inhibitori de protează. La unii pacienţi s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a observat o relaţie de cauzalitate chiar dacă mecanismul de acţiune nu a fost elucidat.

Ca urmare, pacienţii cu hemofilie trebuie informaţi despre posibilitatea creşterii sângerărilor.

Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienţii trataţi cu lopinavir/ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În majoritatea acestor cazuri, pacienţii au prezentat în antecedente pancreatită şi/sau tratamentului concomitent cu alte medicamente care pot determina pancreatită. Creşterea semnificativă a trigliceridelor este un factor de risc pentru apariţia pancreatitei. Pacienţii infectaţi cu HIV în stadiu avansat pot prezenta riscul de creştere a trigliceridelor şi de apariţie a pancreatitei.

Pancreatita trebuie luată în considerare dacă apar simptome clinice (greaţă, vărsături, dureri abdominale) sau modificări ale valorilor testelor de laborator (cum sunt valori crescute ale lipazei sau amilazei plasmatice), care sugerează pancreatita. Pacienţii care prezintă aceste semne sau simptome trebuie examinaţi iar tratamentul cu lopinavir/ritonavir trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienţii infectaţi cu HIV cu deficienţă imună severă în momentul iniţierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacţie inflamatorie la germenii patogeni oportunişti asimptomatici sau reziduali care poate determina afecţiuni clinice grave sau agravarea simptomatologiei. În mod tipic, astfel de reacţii s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la iniţierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecţii generalizate şi/sau localizate cu micobacterii şi pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate şi trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum sunt boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariţie raportat este variabil şi boala poate să apară la mai multe luni după iniţierea tratamentului.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienţii cu boală HIV avansată şi/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienţii trebuie îndrumaţi să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mişcare.

Prelungirea intervalului PR

La unii subiecţi sănătoşi, s-a evidenţiat faptul că lopinavir/ritonavir poate determina prelungirea uşoară, asimptomatică, a intervalului PR. La pacienţii cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir şi care aveau afecţiuni cardiace organice subiacente şi tulburări de conducere preexistente sau care utilizau medicamente despre care se cunoaşte că determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir), s-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3. La aceşti pacienţi, lopinavir/ritonavir trebuie utilizată cu precauţie (vezi pct. 5.1).

Greutatea şi parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creştere a greutății și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creşterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creşterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine şi a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

Interacţiuni cu medicamente

Lopinavir/Ritonavir Viatris comprimate conţine lopinavir şi ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Este posibil ca administrarea lopinavir/ritonavir să determine creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A. Aceste creşteri ale concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, pot determina creşterea sau prelungirea efectului lor terapeutic şi a reacţiilor adverse (vezi pct. 4.3 şi 4.5).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, aşa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacţiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depăşeşte riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauţie. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiogramei şi monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (așa cum este lopinavir/ritonavir) poate să crească uşor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

S-au raportat interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal la pacienții tratați concomitent cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A așa cum este ritonavir. Este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină pct. în special la pacienţii cu insuficienţă renală si/sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu:

* tadalafil, indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, (vezi pct. 4.5);
* riociguat (vezi pct. 4.5);
* vorapaxar (vezi pct. 4.5);
* acid fusidic în infecţiile osteo-articulare (vezi pct. 4.5);
* salmeterol (vezi pct. 4.5);
* rivaroxaban (vezi pct.4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a reacţiilor adverse.De asemenea este necesară precauţie şi trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se utilizează lopinavir/ritonavir concomitent cu rosuvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

*Inhibitori PDE5*

La pacienţii care utilizează lopinavir/ritonavir se recomandă precauţie deosebită atunci când li se prescrie sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul disfuncţiei erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu aceste medicamente să determine creşterea substanţială a concentraţiilor plasmatice ale acestora care pot duce la apariţia reacţiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere şi priapism (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de lopinavir/ritonavir şi sildenafil indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenţie deosebită când se prescrie lopinavir/ritonavir concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt, clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, lopinavir/ritonavir poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent şi acest lucru poate creşte frecvenţa reacţiilor adverse cardiace asociate. În studiile preclinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir; prin urmare, în prezent nu se pot exclude posibilele evenimente cardiace determinate de lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.8 şi 5.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă a lopinavir/ritonavir cu rifampicină. Rifampicina în asociere cu lopinavir/ritonavir poate determina scăderi importante ale concentraţiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot reduce semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Expunerea adecvată la lopinavir/ritonavir poate fi atinsă atunci când se utilizează o doză mai mare de lopinavir/ritonavir, dar aceasta este asociată cu un risc crescut de apariţie a efectelor toxice hepatice şi gastrointestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepţia cazului în care este considerată că este absolut necesară (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea lopinavir/ritonavir concomitent cu fluticazonă sau alţi glucocorticoizi, cum sunt budesonidă și triamcinolon, care sunt metabolizaţi de către CYP3A4, cu excepţia cazului în care beneficiul potenţial al tratamentului depăşeşte riscul apariţiei efectelor sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing şi supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Alte interacţiuni

Lopinavir/ritonavir nu vindecă infecţia cu HIV sau SIDA. Persoanele tratate cu lopinavir/ritonavir pot dezvolta în continuare infecţii sau alte afecţiuni asociate cu infecţia cu HIV şi cu SIDA.

Lopinavir/Ritonavir Viatris conţine sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Lopinavir/Ritonavir Viatris comprimate conţine lopinavir şi ritonavir, care sunt inhibitori *in vitro* ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir şi medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, care poate creşte sau prelungi efectele terapeutice şi reacţiile adverse ale acestora. Lopinavir/ritonavir nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentraţii plasmatice relevante clinic (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că *in vivo*, lopinavir/ritonavir îşi induce propria metabolizare şi creşte biotransformarea unor medicamente metabolizate de către izoenzimele citocromului P450 (inclusiv CYP2C şi CYP2C19) şi prin glucuronoconjugare. Aceasta poate determina concentraţii plasmatice scăzute şi reducerea potenţială a eficacităţii medicamentelor administrate concomitent.

Medicamentele contraindicate în special datorită amplorii anticipate a interacţiunilor şi din cauza riscului de evenimente adverse grave, sunt enumerate la pct.4.3.

Toate studiile privind interacţiunile, atunci când nu s-a declarat altfel, s-au efectuat folosind lopinavir/ritonavir capsule care determină o expunere la lopinavir mai mică cu 20% decât lopinavir/ritonavir 200/50 mg, comprimate.

Interacţiunile atât cunoscute cât şi cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate şi cu medicamente non-antivirale sunt enumerate în tabelul următor. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatulul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

Tabel cu date privind interacţiuni cu alte medicamente

Interacţiunile între lopinavir/ritonavir şi medicamente administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creştere este indicată “↑”, scădere este indicată “↓”, nemodificat “↔”, o dată pe zi „QD”, de două ori pe zi „BID” şi de trei ori pe zi „TID”).

Cu excepţia cazului în care este menţionată specific doza, studiile enumerate în continuare s-au efectuat cu doza recomandată pentru lopinavir/ritonavir (de exemplu 400/100 mg de două ori pe zi).

| **Medicament administrat concomitent în funcţie de aria terapeutică** | **Efecte asupra concentraţiei plasmatice a medicamentului****Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, Cmax, Cmin****Mecanismul interacţiunii** | **Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris** |
| --- | --- | --- |
| ***Medicamente antiretrovirale*** |
| *Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)* |
| Stavudină, lamivudină | Lopinavir: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Abacavir, zidovudină  | Abacavir, zidovudină:Pot să scadă concentraţiile plasmatice ca urmare a creşterii glucuronoconjugării de către lopinavir/ritonavir.  | Nu se cunoaşte semnificaţia clinică a scăderii concentraţiilor plasmatice de abacavir şi zidovudină |
| Tenofovir fumarat de disoproxil (FD), 300 mg o dată pe zi(echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg) | Tenofovir:ASC: ↑ 32%Cmax: ↔Cmin: ↑ 51%Lopinavir: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei.Concentraţiile plasmatice crescute ale tenofovir pot exacerba reacţiile adverse asociate administrării tenofovir, inclusiv tulburări renale. |
| *Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)* |
| Efavirenz, 600 mg o dată pe zi | Lopinavir:ASC: ↓ 20%Cmax: ↓ 13%Cmin: ↓ 42% | Atunci când se administrează concomitent cu efavirenz, doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi.Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent efavirenz. |
| Efavirenz, 600 mg o dată pe zi(Lopinavir/ritonavir 500/125 mg de două ori pe zi)  | Lopinavir: ↔(comparativ cu 400/100 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie) |
| Nevirapină, 200 mg de două ori pe zi | Lopinavir:ASC: ↓ 27%Cmax: ↓ 19%Cmin: ↓ 51% | Atunci când se administrează concomitent cu nevirapină, doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi.Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent nevirapină. |
| Etravirină(Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi) | Etravirină:ASC: ↓ 35%Cmin: ↓ 45%Cmax: ↓ 30%Lopinavir :ASC: ↔Cmin: ↓ 20%Cmax: ↔  | Nu este necesară ajustarea dozei |
| Rilpivirină(Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi) | Rilpivirină:ASC: ↑ 52%Cmin: ↑ 74%Cmax: ↑ 29%Lopinavir:ASC: ↔Cmin: ↓ 11%Cmax: ↔(inhibiţia enzimelor CYP3A) | Utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu rilpivirină determină o creştere a concentraţiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei. |
| *Antagonist CCR5 HIV* |
| Maraviroc | Maraviroc:ASC: ↑ 295%Cmax: ↑ 97%Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir | În timpul utilizării concomitente cu Lopinavir/Ritonavir Viatris 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi. |
| *Inhibitor de integrază* |
| Raltegravir | Raltegravir:ASC: ↔Cmax: ↔C12: ↓ 30%Lopinavir: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei.  |
| *Administrarea concomitentă cu alţi inhibitori de protează HIV (IP):*Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează. |
| Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi)(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)sauFosamprenavir (1400 mg de două ori pe zi)(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg de două ori pe zi) | Fosamprenavir:Concentraţiile plasmatice de amprenavir scad semnificativ | Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu lopinavir/ritonavir (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienţi trataţi anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir, a determinat creşterea incidenţei evenimentelor adversegastro-intestinale cu o incidenţă mai mare şi la creşterea trigliceridelor fără creşterea eficacităţii virologice în cazul utilizării regimului combinat.Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie administrat o dată pe zi în combinaţie cu amprenavir. |
| Indinavir, 600 mg de două ori pe zi | Indinavir:ASC: ↔Cmin: ↑ de 3,5 oriCmax: ↓(comparativ cu indinavir800 mg de trei ori pe zi administrat în monoterapie)Lopinavir: ↔(comparativ cu datele deja cunoscute)  | Nu au fost stabilite dozele adecvate pentru acest tratament concomitent, în ceea ce priveşte eficacitatea şi siguranţa. |
| Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi | Saquinavir: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Tipranavir/ritonavir(500/100 mg de două ori pe zi) | Lopinavir:ASC: ↓ 55%Cmin: ↓ 70%Cmax: ↓ 47% | Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente. |
| *Medicamente antiacide* |
| Omeprazol (40 mg o dată pe zi) | Omeprazol: ↔Lopinavir: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Ranitidină (150 mg doză unică) | Ranitidină: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| *Antagonist alfa1 adrenergic:* |
| Alfuzosin  | Alfuzosin:Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se aşteaptă să crească concentraţiile alfuzosinului. | Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris şi alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creşterii toxicităţii legată de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială |
| *Analgezice* |
| Fentanil | FentanilCreşte riscul apariţiei reacţiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentraţiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir. | Se recomandă monitorizare atentă a reacţiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, şi a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris. |
| *Antianginos* |
| Ranolazină | Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se aşteaptă să crească concentraţiile ranolazinei. | Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3). |
| *Antiaritmice* |
| Amiodaronă, Dronedaronă | Amiodaronă, Dronedaronă: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmarea a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir. | Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și amiodaronă sau dronedaronă (vezi pct. 4.3) deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave. |
| Digoxină | Digoxină:Pot să crească concentraţiile plasmatice ca urmare a inhibării glicoproteinei-P de către lopinavir/ritonavir. Creşterea concentraţiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp, datorită apariţiei inducţiei Pgp. | Se impune precauţie şi se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu digoxină. Este necesară prudenţă deosebită atunci când se prescrie Lopinavir/Ritonavir Viatris pacienţilor trataţi cu digoxină, deoarece efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra Pgp se aşteaptă să crească semnificativ concentraţiile plasmatice ale digoxinei. Iniţierea tratamentului cu digoxină la pacienţi trataţi deja Lopinavir/Ritonavir Viatris este posibil să determine creşteri mai mici decât se aşteaptă ale concentraţiilor plasmatice de digoxină. |
| Bepridil, lidocaină forma cu administrare sistemică şi quinidină | Bepridil, lidocaină forma cu administrare sistemică, quinidină:Concentraţiile plasmatice pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu lopinavir/ritonavir. | Se impune precauţie şi atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentraţiei plasmatice a medicamentului. |
| *Antibiotice* |
| Claritromicină | Claritromicină:Se anticipează creşteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | La pacienţii cu insuficienţă renală (ClCr < 30 ml/min) trebuie luată în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudenţă atunci când se administrează concomitent claritromicină şi Lopinavir/Ritonavir Viatris la pacienţi cu insuficienţă hepatică sau renală.  |
| *Medicamente antineoplazice şi inhibitori ai kinazei* |
| Abemaciclib  | Concentraţiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. | Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib. |
| Apalutamidă | Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru lopinavir/ritonavir.Concentrațiile serice ale apalutamidei pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Scăderea expunerii pentru Lopinavir/Ritonavir Viatris poate avea ca rezultat pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, administrarea concomitentă de apalutamidă și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate determina evenimente adverse grave, inclusiv convulsii, din cauza concentrațiilor crescute de apalutamidă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu apalutamidă. |
| Afatinib(Ritonavir 200 mg de două ori pe zi) | Afatinib:ASC: ↑ Cmax: ↑Amploarea creșterii depinde de momentul administrării ritonavirului.Din cauza PRCS (proteine rezistente la cancerul de sân/ABCG2) și inhibării puternice a P-gp de către lopinavir/ritonavir. | Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu afatinib. |
| Ceritinib | Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir. | Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent ceritinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu ceritinib. |
| Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, aşa cum sunt dasatinib şi nilotinib, vincristină, vinblastină | Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, aşa cum sunt dasatinib şi nilotinib, de asemenea, vincristină şi vinblastină:Risc de creştere a reacţiilor adverse din cauza concentraţiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir  | Monitorizare atentă a toleranţei la aceste medicamente antineoplazice. |
| Encorafenib | Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Administrarea concomitentă de encorafenib și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate crește expunerea la encorafenib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intevalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței  |
| Fostamatinib | Creşterea expunerii la metabolitul R406 al fostamatinibului | Administrarea concomitentă de fostamatinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate creşte expunerea la metabolitul R406, ceea ce poate duce la evenimente adverse associate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune sau diaree. Consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente. |
| Ibrutinib | Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Administrarea concomitentă de ibrutinib și lopinavir/ritonavir poate să crească expunerea la ibrutinib, ceea ce poate să crească riscul de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și lopinavir/ritonavir. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze lopinavir/ritonavir, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate. |
| Neratinib | Concentraţiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir. | Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3). |
| Venetoclax | Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea venetoclaxului. |
| *Anticoagulante* |
| Warfarină | Warfarină:Concentraţiile plasmatice ale warfarinei pot fi influenţate în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir ca urmare a inducţiei CYP2C9. | Se recomandă monitorizarea INR (raport internaţional standardizat). |
| Rivaroxaban(Ritonavir 600 mg de 2 ori pe zi) | Rivaroxaban:ASC: ↑ 153%Cmax: ↑ 55%Ca urmare a inhibării CYP3A şi gp-P de către lopinavir/ritonavir | Administrarea concomitentă de rivaroxaban şi Lopinavir/Ritonavir Viatris poate creşte expunerea la rivaroxaban, care poate creşte riscul de sângerare.Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienţii care primesc tratament concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.4).  |
| Dabigatran etexilat,Edoxaban | Dabigatran etexilat,Edoxaban:Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către lopinavir/ritonavir.  | Când Lopinavir/Ritonavir Viatris este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban. |
| Vorapaxar | Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir. | The coadministration of vorapaxar with Lopinavir/Ritonavir Viatris is not recommended (see section 4.4 and refer to the vorapaxar SmPC). |
| *Anticonvulsivante* |
| Fenitoină | Fenitoină:Concentraţiile plasmatice de fenitoină la starea de echilibru au scăzut ca urmare a inducţiei CYP2C9 şi CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir.Lopinavir:Concentraţiile plasmatice scad ca urmare a inducţiei CYP3A de către fenitoină. | Este necesară prudenţă atunci când se administrează concomitent fenitoină cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.Concentraţia fenitoinei trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.Trebuie avută în vedere creşterea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce priveşte ajustarea dozei.Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent fenitoină. |
| Carbamazepină şi fenobarbital | Carbamazepină:Concentraţiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.Lopinavir:Concentraţiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducţiei CYP3A de către carbamazepină şi fenobarbital. | Este necesară prudenţă atunci când se administrează concomitent carbamazepină sau fenobarbital cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.Concentraţiile plasmatice de carbamazepină şi fenobarbital trebuie monitorizate atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.Trebuie avută în vedere creşterea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce priveşte ajustarea dozei.Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent carbamazepină şi fenobarbital. |
| Lamotrigină şi valproat | Lamotrigină:ASC: ↓ 50%Cmax: ↓ 46%Cmin:↓56%Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotrigineiValproat: ↓ | Atunci când Lopinavir/Ritonavir Viatris şi acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienţii trebuie atent monitorizaţi pentru un efect scăzut al AVP.La pacienţii care încep sau opresc Lopinavir/Ritonavir Viatris în timp ce utilizează lamotrigină doză de întreţinere:Poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă Lopinavir/Ritonavir Viatris sau să se scadă dacă se întrerupe Lopinavir/Ritonavir Viatris; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentraţia plasmatică a lamotriginei, în special înainte şi timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.La pacienţii care utilizează deja Lopinavir/Ritonavir Viatris şi încep tratamentul cu lamotrigină:Nu este necesară altă ajustare a dozei de lamotrigină în afară de creşterea dozei recomandată. |
| *Antidepresive şi anxiolitice* |
| Trazodonă doză unică(Ritonavir, 200 mg de două ori pe zi) | Trazodonă:ASC: ↑ de 2,4 oriS-au observat reacţii adverse cum sunt greaţă, ameţeli, hipotensiune arterială şi sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă şi ritonavir. | Nu se cunoaşte dacă combinaţia Lopinavir/Ritonavir Viatris determină o creştere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauţie şi trebuie luată în considerarea utilizarea unei doze mai mici de trazodonă. |
| *Antifungice* |
| Ketoconazol şi itraconazol | Ketoconazol, itraconazol:Concentrațiile serice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Nu se recomandă doze mari de ketoconazol şi itraconazol(> 200 mg pe zi). |
| Voriconazol | Voriconazol:Concentraţiile plasmatice pot să scadă. | Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), atât cât conţine şi Lopinavir/Ritonavir Viatris comprimate, trebuie evitată, cu excepţia cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.  |
| *Medicamente antigutoase:* |
| Colchicină doză unică(Ritonavir 200 mg de două ori pe zi) | Colchicină:ASC: ↑ 3 oriCmax: ↑ 1,8 oriCa urmare a inhibării gp-P şi/sau CYP3A4 de către ritonavir. | Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu colchicină este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă renală și/sau hepatică din cauza creşterii potenţiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezipct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Lopinavir/Ritonavir Viatris. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină. |
| *Antihistaminice*  |
| AstemizolTerfenadină | Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de aceste medicamente (vezi pct. 4.3).  |
| *Antiinfecțioase* |
| Acid fusidic  | Acid fusidic:Concentraţiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu acid fusidic în afecţiunile dermatologice este contraindicată în din cauza creşterii riscului de reacţii adverse ale acidului fusidic, în special rabdomioliza (vezipct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecţiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacţiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).  |
| *Antimicobacteriene* |
| Bedaquilină(doză unică)(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, doze multiple) | Bedaquilină:ASC: ↑ 22%Cmax: ↔În timpul administrării concomitente pe termen lung cu lopinavir/ritonavir, s-a observant un efect mai pronunţat al expunerii la bedaquilina plasmatică Probabil din cauza inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir. | Utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie evitată din cauza riscului de apariţie a evenimentelor adverse ale bedaquilinei. Dacă beneficiul tratamentului depăşeşte riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie să se facă cu precauţie. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiogramei şi monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei). |
| Delamanid (100 mg de două ori pe zi)(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi) | Delamanid :ASC:↑22%DM-6705 (metabolitul activ al delamanid):ASC:↑30%Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir. | Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM 6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu Lopinavir/Ritonavir Viatris, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.4 şi consultaţi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid). |
| Rifabutină 150 mg o dată pe zi | Rifabutină (substanţa activă şi metabolitul său activ25-O-dezacetil):ASC: ↑ de 5,7 oriCmax: ↑ de 3,5 ori | Atunci când se utilizează în asociere cu Lopinavir/Ritonavir Viatris, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacţiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie şi uveită, din cauza unei creşteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienţii la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zile stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariţie a rezistenţei la rifampicină şi eşec terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris. |
| Rifampicină | Lopinavir:S-au observat scăderi importante ale concentraţiilor plasmatice de lopinavir ca urmare a inducţiei CYP3A de către rifampicină. | Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentraţiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavir. Ajustarea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris la 400 mg/400 mg (de exemplu Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creştere a ALT/AST şi cu o creştere a tulburărilor gastrointestinale. Ca urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată, cu excepţia cazului în care se consideră că este absolut necesar. Dacă s-a hotărât că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Lopinavir/Ritonavir Viatris de400 mg/400 mg de două ori pe zi poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranţei şi a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie crescută treptat numai după iniţierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4). |
| Antipsihotice |
| Lurasidonă | Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se aşteaptă creşterea concentrațiilor de lurasidonă. | Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3). |
| Pimozidă | Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se aşteaptă creşterea concentrațiilor de pimozidă. | Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologicice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3). |
| Quetiapină | Ca urmarea a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se aşteaptă creşterea concentrațiilor de quetiapină. | Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris şi quetiapină, deoarece poate creşte efectele toxice ale quetiapinei. |
| *Bezodiazepine* |
| Midazolam | Midazolam forma de administrare orală:ASC: ↑ de 13 oriMidazolam forma injectabilă:ASC: ↑ de 4 oriCa urmare a inhibării CYP3Ade către lopinavir/ritonavir. | Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală de midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudenţă. Dacă se administrează Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu midazolam forma injectabilă, această administrare trebuie făcută în secţia de terapie intensivă (ATI) sau secţii similare care asigură monitorizare clinică şi abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie şi/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se utilizează mai mult de o singură doză. |
| *Agonist beta2-adrenergic (cu durată lungă de acţiune)* |
| Salmeterol | Salmeterol:Concentraţiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Utilizarea concomitentă poate determina creşterea riscului de reacţii adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitaţii şi tahicardie sinusală.Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu salmeterol (vezi pct. 4.4). |
| *Blocante ale canalelor de calciu* |
| Felodipină, nifedipină şi nicarpidină | Felodipină, nifedipină şi nicarpidină:Concentraţiile plasmatice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Se recomandă monitorizarea clinică atât a efectelor terapeutice cât şi a reacţiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.  |
| *Corticosteroizi* |
| Dexametazonă | Lopinavir:Concentraţiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducţiei CYP3A de către dexametazonă. | Se recomandă monitorizarea clinică a eficacităţii antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris. |
| Propionat de fluticazonă, budosenidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranazală | Propionat de fluticazonă, 50 μg intranazal de patru ori pe zi:Concentraţiile plasmatice: ↑Concentraţiile cortizolului:↓ 86% | Efecte de intensitate mai mare se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing şi supresie corticosuprarenală la pacienţii care au utilizat concomitent ritonavir şi propionat de fluticazonă pe cale intranazală sau inhalatorie; acest lucru se constată şi în cazul altor corticosteroizi metabolizaţi de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecinţă, nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu aceşti corticosteroizi, decât dacă beneficiul potenţial al tratamentului depăşeşte riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezipct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid şi monitorizarea atentă a efectelor locale şi sistemice, fie utilizarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroizilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.  |
| *Medicamente pentru tratamentul disfuncţiei erectile, inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)*  |
| Avanafil(ritonavir 600 mg de două ori pe zi)  | Avanafil:ASC: ↑ de 13 oriCa urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.3). |
| Tadalafil | Tadalafil:ASC: ↑ de 2 oriCa urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir. | În tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare:Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu sildenafil (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu tadalafil.În tratamentul disfuncţiei erectile:Este necesară atenţie deosebită atunci când se prescrie sildenafil sau tadalafil pacienţilor cărora li se administrează Lopinavir/Ritonavir Viatris şi monitorizarea atentă a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere şi erecţie prelungită (vezi pct. 4.4). Atunci când se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris, dozele de sildenafil nu trebuie să depăşească 25 mg în 48 ore, iar dozele de tadalafil nu trebuie să depăşească 10 mg la interval de 72 ore.  |
| Sildenafil | Sildenafil:ASC: ↑ de 11 oriCa urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.. |
| Vardenafil | Vardenafil:ASC: ↑ de 49 oriCa urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir | Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.3).  |
| *Alcaloizi de ergot* |
| Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină | Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu alcaloizi de ergot deoarece poate să determine toxicitate acută determinată de ergot, inclusiv vasospasm și ichemie (vezi pct. 4.3). |
| *Medicamente prochinetice GI* |
| Cisapridă | Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu cisapridă deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3). |
| *Antivirale cu acțiune direcă asupra VHC* |
| Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg o dată pe zi) | Elbasvir:ASC: ↑ 2,71-oriCmax: ↑ 1,87-oriC24: ↑ 3,58-oriGrazoprevir:ASC: ↑ 11,86-oriCmax: ↑ 6,31-oriC24: ↑ 20,70-ori(combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A)Lopinavir: ↔ | Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.3). |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B de către lopinavir/ritonavir. | Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Lopinavir/Ritonavir Viatris din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir. |
| Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir(25/150/100 mg o dată pe zi + 400 mg de două ori pe zi)Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi | Ombitasvir: ↔ Paritaprevir:ASC: ↑ 2,17-oriCmax: ↑ 2,04-oriCtrough: ↑ 2,36-ori(inhibarea CYP3A/transportori eflux)Dasabuvir: ↔Lopinavir: ↔ | Este contraindicață administrarea concomitentă.Doza de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi a fost administrată cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir. Efectul asupra DAA și lopinavirului a fost similar cu cel observat atunci când s-a administrat doza de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.3). |
| Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir(25/150/100 mg o dată pe zi)Lopinavir/ritonavir400/100 mg de două ori pe zi | Ombitasvir: ↔Paritaprevir:ASC: ↑ 6,10-oriCmax: ↑ 4,76-oriCtrough: ↑ 12,33-ori(inhibarea CYP3A/transportori eflux)Lopinavir: ↔ |
| Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir | Concentrațiile plasmatice de sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B1/3 de către lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, numai creșterea expunerii la voxilaprevir este considerată relevantă din punct de vedere clinic. | Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir. |
| *Produse din plante medicinale* |
| Sunătoare *(Hypericum perforatum)* | Lopinavir:Concentraţiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conţin sunătoare. | Preparatele din plante medicinale care conţin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir şi ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acesteia trebuie întreruptă şi, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală. Concentraţiile plasmatice de lopinavir şi ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conţinând sunătoare. Este posibil ca doza de Lopinavir/Ritonavir Viatrissă necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puţin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, administrarea Lopinavir/Ritonavir Viatris poate să înceapă în condiţii de siguranţă la 2 săptămâni după întreruperea administrării preparatelor conţinând sunătoare. |
| *Imunosupresoare* |
| Ciclosporină, sirolimus (rapamicină) şi tacrolimus | Ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus:Concentraţiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Se recomandă monitorizarea cu frecvenţă mai mare a concentraţiilor terapeutice, până când concentraţiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează. |
| *Medicamente hipolipemiante* |
| Lovastatină şi simvastatină | Lovastatină, simvastatină:Creştere marcată a concentraţiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Deoarece concentraţiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Lopinavir/Ritonavir Viatris este contraindicată (vezi pct. 4.3). |
| *Medicamente care modifică concentrația lipidelor* |
| Lomitapidă | Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Utilizarea concomitentă a Lopinavir/Ritonavir Viatris cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3). |
| Atorvastatină | Atorvastatină:ASC: ↑ de 5,9 oriCmax: ↑ de 4,7 oriCa urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir. | Nu se recomandă administrarea concomitentă cu atorvastatină. Dacă utilizarea atorvastatinei este absolut necesară, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă cu monitorizare atentă a reacţiilor adverse (vezipct. 4.4). |
| Rosuvastatină, 20 mg o dată pe zi. | Rosuvastatină:ASC: ↑ de 2 oriCmax: ↑ de 5 oriDeşi rosuvastatina este metabolizată în proporţie mică de CYP3A4, s-a observat o creştere a concentraţiilor plasmatice a acesteia. Mecanismul acestei interacţiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.  | Este necesară precauţie şi trebuie luată în considerare reducerea dozei de rosuvastatină atunci când Lopinavir/Ritonavir Viatris se administrează concomitent (vezi pct. 4.4). |
| Fluvastatină sau pravastatină | Fluvastatină, pravastatină:Nu se anticipează interacţiuni relevante clinic.Pravastatina nu este metabolizată de CYP450.Fluvastatina este parţial metabolizată de CYP2C9. | Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatină sau pravastatină. |
| *Opioide* |
| Buprenorfină, 16 mg o dată pe zi | Buprenorfină: ↔ | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Metadonă | Metadonă: ↓ | Se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de metadonă. |
| *Contraceptive orale* |
| Etinilestradiol | Etinilestradiol: ↓ | În cazul administrării concomitente de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu contraceptive care conţin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cel cu administrare orală sau sub formă de plasture), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepţie. |
| *Medicamente care ajută la renunţarea la fumat* |
| Bupropionă | Bupropionă şi metabolitul său activ, hidroxibupropionă:ASC şi Cmax ↓ ~50%Acest efect poate fi ca urmare a inducţiei metabolizării bupropionei. | Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizare clinică atentă în ceea ce priveşte eficacitatea bupropionei, fără depăşirea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat. |
| *Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni* |
| Levotiroxină | După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiunie dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină. | La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu lopinavir/ritonavir.  |
| *Medicamente vasodilatatoare:* |
| Bosentan | Lopinavir - ritonavir:Concentraţiile plasmatice ale lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducerii CYP3A4 de către bosentan.Bosentan:ASC: ↑ 5-oriCmax: ↑ 6-oriIniţial, Cmin a bosentan: ↑ de aproximativ 48-ori.Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir. | Trebuie precauţie în cazul în care se administrează concomitent Lopinavir/Ritonavir Viatris cu bosentan.Atunci când Lopinavir/Ritonavir Viatris se administrează concomitent cu bosentan, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV şi pacienţii trebuie monitorizaţi atent pentru toxicitatea asociată bosentanului. |
| Riociguat | Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării cyp3a și a p‑gp de către lopinavir/ritonavir. | Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat). |
| *Alte medicamente* |
| Pe baza profilelor metabolice cunoscute, nu se anticipează interacţiuni semnificative clinic între Lopinavir/Ritonavir Viatris şi dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol. |

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcină

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecţiei cu HIV şi ca urmare pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou născut, pentru a stabili siguranţa fătului, trebuie luate în considerare studiile efectuate la animale precum şi experienţa clinică la gravide.

A fost studiată utilizarea lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii la peste 3000 femei, inclusiv în timpul primului trimestru de sarcină la peste 1000 femei.

În supravegherea după punerea pe piaţă prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor iniţiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la lopinavir/ritonavir în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat risc crescut de apariţie a defectelor la naştere după expunere. Prevalenţa defectelor la naştere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalenţa observată la populaţia generală. Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naştere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat o toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor menţionate, este puţin probabil un risc malformativ la om. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, lopinavir se poate utiliza în timpul sarcinii.

Alăptare

În studiile la şobolan s-a arătat că lopinavirul se excretă în lapte. Nu se cunoaşte dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu îşi alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitate

Studiile efectuate la animale nu au evidenţiat niciun efect asupra fertilităţii. Nu sunt disponibile date privind efectul lopinavir/ritonavir asupra fertilităţii la om.

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Pacienţii trebuie atenţionaţi că a fost raportată greaţă în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.8).

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Siguranţa lopinavir/ritonavir a fost studiată la peste 2600 pacienţi în studii clinice de fază II-IV, dintre care la peste 700 s-a administrat o doză de 800/200 mg (6 capsule sau 4 comprimate) o dată pe zi. În ceea ce priveşte inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), în unele studii, lopinavir/ritonavir a fost utilizat în asociere cu efavirenz sau nevirapină.

Cele mai frecvente reacţii adverse raportate în legătură cu lopinavir/ritonavir în cursul studiilor clinice, au fost diaree, greaţă, vărsături, hipertrigliceridemie şi hipercolesterolemie. Diareea, greaţa şi vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia şi hipercolesterolemia pot să apară mai târziu, pe parcursul tratamentului. În studiile clinice de fază II-IV, reacţiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu a 7% dintre subiecţi.

Este important de reţinut că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienţii trataţi cu lopinavir/ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir s-au raportat cazuri rare de creşteri ale intervalului PR (vezi pct. 4.4).

Prezentarea sub formă de tabel a reacţiilor adverse

*Reacţii adverse raportate în studii clinice şi în cadrul experienţei după punerea pe piaţă, la adulţi şi copii:*

Următoarele evenimente au fost identificate ca fiind reacţii adverse. Categoria de frecvenţă include toate evenimentele raportate, de intensitate moderată până la severă, indiferent de evaluarea cauzalităţii individuale.Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe şi sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii, folosind următoarele categorii: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10) şi mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Reacţii adverse în studii clinice şi după punerea pe piaţă, la pacienţi adulţi**

| **Aparate, sisteme şi organe** | **Frecvenţă** | **Reacţii adverse** |
| --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Foarte frecventeFrecvente | Infecţii ale căilor respiratorii superioareInfecţii ale căilor respiratorii inferioare, infecţii cutanate inclusiv celulită, foliculită şi furuncul  |
| Tulburări hematologice şi limfatice | Frecvente | Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | FrecventeMai puţin frecvente  | Hipersensibilitate, inclusiv urticarie şi angioedemSindrom inflamator de reconstrucție imună  |
| Tulburări endocrine | Mai puţin frecvente | Hipogonadism  |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie | FrecventeMai puţin frecvente | Modificări ale glicemiei, inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentarCreştere ponderală, creştere a apetitului alimentar |
| Tulburări psihice | FrecventeMai puţin frecvente | AnxietateCoşmaruri, scădere a libidoului |
| Tulburări ale sistemului nervos | FrecventeMai puţin frecvente | Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), ameţeli, insomnieAccident vascular cerebral, convulsii,disgeuzie, ageuzie, tremor |
| Tulburări oculare | Mai puţin frecvente | Tulburări de vedere  |
| Tulburări acustice şi vestibulare  | Mai puţin frecvente | Tinitus, vertij |
| Tulburări cardiace | Mai puţin frecvente | Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic, bloc atrioventricular, insuficienţă tricuspidiană |
| Tulburări vasculare | FrecventeMai puţin frecvente | Hipertensiune arterialăTromboză venoasă profundă  |
| Tulburări gastro-intestinale | Foarte frecventeFrecventeMai puţin frecvente | Diaree, greaţăPancreatită1 , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită şi colită, dureri abdominale (regiunea superioară şi inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulenţăHemoragie gastrointestinală, inclusiv ulcer gastric şi duodenal, duodenită, gastrită şi rectoragie, stomatită şi ulceraţii bucale, incontinenţă fecală, constipaţie, xerostomie  |
| Tulburări hepatobiliare | FrecventeMai puţin frecvente | Hepatită inclusiv creşteri ale AST, ALT şi GGTIcter, steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie |
| Tulburări cutanate şi ale ţesutului subcutanat | FrecventeMai puţin frecventeRare | Erupţie cutanată tranzitorie inclusiv erupţie cutanată maculopapulară, dermatită/erupţie cutanată, inclusiv eczemă şi dermatită seboreică, transpiraţii nocturne, pruritAlopecie, capilarită, vasculităSindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | FrecventeMai puţin frecvente  | Mialgie, durere musculară şi osoasă inclusiv artralgie şi dorsalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară şi spasme musculareRabdomioliză, osteonecroză |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Mai puţin frecvente | Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie  |
| Cu frecvenţă necunoscută | Nefrolitiază  |
| Tulburări ale aparatului genital şi sânului | Frecvente | Disfuncţie erectilă, tulburări ale menstruaţiei - amenoree, menoragie |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare  | Frecvente | Fatigabilitate inclusiv astenie  |

1 Vezi pct. 4.4: pancreatită şi lipide

Descrierea reacţiilor adverse menţionate

S-a raportat sindrom Cushing la pacienţii care utilizează ritonavir concomitent cu propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie sau intranazală; de asemenea, acest sindrom poate să apară şi la alţi corticosteroizi metabolizaţi pe calea izoenzimei CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

Pe parcursul tratamentului cu inhibitori de protează, în special în asociere cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, s-au raportat creşteri ale creatin fosfochinazei (CPK), mialgie, miozită şi, rareori, rabdomioliză.

*Parametrii metabolici*

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea şi valorile lipidelor sanguine şi ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienţii infectaţi cu HIV cu deficienţă imună severă în momentul iniţierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacţii inflamatorii până la infecţii oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariţie raportat este variabil şi boala poate să apară la mai multe luni după iniţierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienţii cu factori de risc cunoscuţi, cu boală HIV avansată sau cu expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Frecvenţa cu care apare această reacţie este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii şi adolescenţi

La copiii cu vârsta de 2 ani şi peste, profilul de siguranţă este similar cu cel observat la adulţi (vezi Tabelul la pct. b).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin sistemul național de raportare menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Până în prezent, la om există experienţă limitată privind supradozajul acut cu lopinavir/ritonavir.

Reacţiile adverse observate la câine au inclus salivaţie, vărsături şi diaree/scaune anormale. La şoarece, şobolan şi câine s-au observat semne de toxicitate care au inclus scăderea activităţii, ataxie, emaciere, deshidratare şi tremor.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu lopinavir/ritonavir. Tratamentul supradozajului cu lopinavir/ritonavirconstă în măsuri generale de susţinere care includ monitorizarea semnelor vitale şi observarea stării clinice a pacientului. Dacă este necesar, substanţa activă neabsorbită se elimină prin provocarea emezei sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru îndepărtarea substanţei active neabsorbite se poate utiliza administrarea de cărbune activat. Deoarece lopinavir/ritonavir se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, este puţin probabil ca dializa să fie eficace pentru eliminarea semnificativă a substanţei active.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecţiilor cu HIV, combinaţii, codul ATC: J05AR10.

Mecanism de acţiune

Lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a lopinavir/ritonavir. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 şi HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* şi are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfectante.

Modificări ale electrocardiogramei

Într-un studiu randomizat încrucişat controlat activ (moxifloxacină) şi placebo la 39 adulţi sănătoşi, în ziua 3 a fost evaluat prin 10 măsurători, timp de peste 12 ore, intervalul QTcF. Valoarea maximă a diferenţei medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) a intervalului QTcF faţă de grupul placebo a fost de 3,6 (6,3) în grupul la care s-au administrat lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, respectiv 13,1 (15,8) în grupul la care s-au administrat 800/200 mg de două ori pe zi. Prelungirea intervalului QRS de la 6 ms la 9,5 ms indusă de doza mare de lopinavir/ritonavir (800/200 mg de două ori pe zi) contribuie la prelungirea QT. La starea de echilibru, cele două regimuri au determinat în ziua 3 expuneri de aproximativ 1,5, respectiv, de 3 ori mai mari faţă de cele observate la lopinavir/ritonavir la dozele recomandate o dată pe zi sau de două ori pe zi. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF ≥ 60 msec faţă de valoarea iniţială sau o depăşire a intervalului QTcF cu relevanţă clinică, de 500 msec.

În acelaşi studiu, în ziua 3, la subiecţii cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire modestă a intervalului PR. Variaţia medie faţă de valoarea iniţială a intervalului PR s-a modificat de la 11,6 ms la 24,4 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 286 msec şi nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator şi clinice a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absenţa serului uman, valoarea medie CE50 a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absenţa şi în prezenţa serului uman 50%, valoarea medie CE50 a lopinavirului împotriva HIV–1HIB pe celule MT4 a fost de

17 nM, respectiv 102 nM. În absenţa serului uman, valoarea medie CE50 a lopinavirului a fost de

6,5 nM faţă de câteva tulpini clinice de HIV-1.

Rezistenţă

*Selectarea rezistenţei in vitro*

*S*-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie şi cu lopinavir plus ritonavir, în proporţii corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentraţii plasmatice realizate de tratamentul cu lopinavir/ritonavir. Analizele fenotipice şi genotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezenţa ritonavirului, în aceste raporturi de concentraţie, nu are o influenţă măsurabilă asupra selecţiei virusurilor rezistente la lopinavir. În ansamblu, caracteristicile *in vitro* ale rezistenţei fenotipice încrucişate între lopinavir şi alţi inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitate scăzută la ritonavir şi indinavir, dar nu şi cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir şi nelfinavir.

*Analiza rezistenţei la pacienţii netrataţi anterior cu ARV*

În studiile clinice în care s-a analizat un număr limitat de tulpini virale, nu s-a observat selectarea rezistenţei la lopinavir la pacienţii netrataţi anterior cu ARV care nu au avut rezistenţă semnificativă la inhibitori de protează la iniţierea tratamentului. Vezi în continuare descrierea detaliată a studiilor clinice.

*Analiza rezistenţei la pacienţii trataţi anterior cu IP*

În 2 studii de Fază II şi unul de Fază III, selecţia rezistenţei la lopinavir la pacienţii cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale de la 19 subiecţi trataţi anterior cu inhibitori de protează care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul iniţial la lopinavir/ritonavir şi care a demonstrat rezistenţă crescută in vitro între faza iniţială şi recădere (definit ca apariţie a noi mutaţii sau schimbare de 2 ori a susceptibilităţii fenotipice la lopinavir). Creşterea rezistenţei a fost cel mai des întâlnită la pacienţii ale căror tulpini virale iniţiale au avut câteva mutaţii asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilităţii la lopinavir în faza iniţială, mai mică de 40 ori. Mutaţiile V82A, I54V şi M46I au fost cel mai des întâlnite. Au fost observate de asemenea mutaţiile L33F, I50V şi V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale au demonstrat o creştere de 4,3 ori a CI50 comparativ cu tulpinile iniţiale (de 6,2 - 43 ori, comparativ cu virusul sălbatic).

Corelaţii genotipice ale sensibilităţii fenotipice reduse la lopinavir la virusurile selectate de alţi inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată in vitro împotriva a 112 tulpini clinice obţinute de la pacienţi cu absenţa răspunsului terapeutic la unul sau mai mulţi inhibitori de protează. Următoarele mutaţii ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă in vitro la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V şi L90M. Valoarea medie CE50 a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0-3, 4-5, 6-7 şi 8-10 mutaţii la poziţiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 şi 44,0 ori mai mare decât CE50 împotriva tipului sălbatic de HIV. Toate cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilităţii, au prezentat mutaţii la poziţiile 10, 54, 63 plus 82 şi/sau 84. În plus, ele au prezentat o medie de 3 mutaţii la poziţiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 şi 90. În plus faţă de mutaţiile descrise mai sus, au fost observate mutaţiile V32I şi I47A ale tulpinilor de recădere cu reducerea susceptabilităţii la lopinavir la pacienţii care au primit tratament cu lopinavir/ritonavir şi au fost trataţi anterior cu inhibitori de protează şi au fost observate mutaţiile I47A şi L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilităţii la lopinavir la pacienţii cărora li s-a administrat tratament cu lopinavir/ritonavir.

Concluziile privind relevanţa apariţiei mutaţiilor specifice sau a tipului mutaţional se pot modifica în funcţie de datele suplimentare şi de aceea se recomandă consultarea sistemului curent de interpretare a rezultatelor testelor de evaluare a rezistenţei.

*Activitatea antivirală a lopinavir/ritonavir la pacienţi care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează*

La 56 pacienţi, care nu au răspuns la tratamentul cu diferiţi inhibitori de protează, a fost studiată semnificaţia clinică a sensibilităţii reduse la lopinavir in vitro, prin evaluarea răspunsului viral la tratamentul cu lopinavir/ritonavir, cu respectarea genotipului şi fenotipului viral iniţial. CE50 ale lopinavirului împotriva a 56 tulpini virale iniţiale au fost de 0,6-96 ori mai mari decât CE50 împotriva tipului sălbatic de HIV. După 48 săptămâni de tratament cu lopinavir/ritonavir, efavirenz şi INRT, s-au observat≤ 400 copii/ml ARN HIV în plasmă la 93% (25/27), 73% (11/15), şi 25% (2/8) dintre pacienţii care au prezentat o reducere a sensibilităţii la lopinavir < 10 ori, între 10 - 40 ori şi > 40 ori faţă de valoarea iniţială. În plus, răspunsul viral a fost observat la 91% (21/23), 71% (15/21) şi 33% (2/6) dintre pacienţii cu 0-5, 6-7 şi 8-10 mutaţii ale proteazei HIV asociate cu reducerea sensibilităţii in vitro la lopinavir. Deoarece aceşti pacienţi nu au fost expuşi anterior la lopinavir/ritonavir sau la efavirenz, o parte din răspuns poate fi atribuită activităţii antivirale a efavirenzului, în special la pacienţii infectaţi cu un virus cu rezistenţă semnificativă la lopinavir. Studiul nu a inclus un grup de control cu pacienţi la care să nu se administreze lopinavir/ritonavir.

Rezistenţă încrucişată

Activitatea inhibitorilor de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistenţă crescută la lopinavir după tratamentul cu lopinavir/ritonavir la pacienţii trataţi anterior cu inhibitori de protează: În 3 studii de Fază II şi unul de Fază III cu lopinavir/ritonavir, efectuate la pacienţi trataţi anterior cu inhibitori de protează, prezenţa rezistenţei încrucişate la alţi inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au demonstrat evoluţia rezistenţei la lopinavir. Valoarea medie a CI50 a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini iniţiale şi de recădere a fost de 6,9 şi respectiv de 63 ori comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fiecare a menţinut (dacă a fost rezistenţă încrucişată iniţială) şi dezvoltat rezistenţă încrucişată importantă la indinavir, saquinavir şi atazanavir. A fost notată o scădere redusă a activităţii amprenavirului, cu o creştere medie a CI50 de la 3,7 la 8 ori pentru tulpinile virale iniţiale şi respectiv tulpinile de recădere. Tulpinile au menţinut susceptibilitatea la tipranavir cu o creştere medie a CI50 a tulpinilor iniţiale şi de recădere, de 1,9 şi respectiv 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informaţii suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecţiei cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm consultaţi Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Aptivus.

Rezultate clinice

Efectele lopinavir/ritonavir (în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmatice ale ARN HIV şi numărul CD4+celule T) s-au investigat în studii controlate cu lopinavir/ritonavir pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

*Utilizare la adulţi*

Pacienţi fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863 a fost un studiu randomizat, dublu-orb s-a efectuat la 653 pacienţi netrataţi anterior cu antiretrovirale, la care s-a administrat lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină şi lamivudină. Valoarea medie a numărului iniţial de CD4+celule T a fost de 259 celule/mm3 (interval: între 2 şi 949 celule/mm3) şi ARN HIV-1 mediu iniţial din plasmă a fost 4,9 log10copii/ml (interval: între 2,6 şi 6,8 log10copii/ml).

Tabel 1

| **Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863** |
| --- |
|  | **Lopinavir/ritonavir****(N = 326)** | **Nelfinavir****(N = 327)** |
| ARN HIV < 400 copii/ml\* | 75% | 63% |
| ARN HIV < 50 copii/ml\*† | 67% | 52% |
| Creştere medie faţă de numărul iniţial de CD4+celule T (celule/mm3) | 207 | 195 |

\* analiza intenției de tratament conform căreia pacienţii cu valori lipsă sunt consideraţi eşecuri virologice

† p< 0,001

O sută treisprezece pacienţi trataţi cu nelfinavir şi 74 pacienţi trataţi cu lopinavir/ritonavir au avut peste 400 copii/ml ARN HIV în timpul tratamentului pe perioada dintre săptămânile 24 şi 96. Dintre aceştia, tulpinile izolate de la 96 subiecţi trataţi cu nelfinavir şi 51 subiecţi trataţi cu lopinavir/ritonavir au putut fi amplificate pentru testele de rezistenţă. Rezistenţa la nelfinavir, definită ca fiind prezenţa mutaţiilor D30N sau L90M ale proteazei, a fost observată la 41/96 (43%) din subiecţi. Rezistenţa la lopinavir, definită ca fiind prezenţa oricărei mutaţii primare sau active ale proteazei (vezi mai sus) a fost observată la 0/51 (0%) subiecţi. Lipsa rezistenţei la lopinavir a fost confirmată de analiza fenotipică.

Studiul M05-730 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric care a comparat tratamentul cu lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi în asociere cu tenofovir DF şi emtricitabină cu tratamentul cu lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu tenofovir DF şi emtricitabină la 664 pacienţi netrataţi anterior cu antiretrovirale. Având în vedere interacţiunea farmacocinetică dintre lopinavir/ritonavir şi tenofovir (vezi pct. 4.5), este posibil ca rezultatele acestui studiu să nu fie strict extrapolabile la tratamentul cu lopinavir/ritonavir administrat cu alte antiretrovirale. Pacienţii au fost randomizaţi în proporţie de 1:1 şi au primit lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n = 333) sau lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n = 331). Stratificarea ulterioară în cadrul fiecărui grup a fost de 1:1 (comprimate versus capsule moi). Pacienţilor li s-au administrat fie comprimate fie capsule moi timp de 8 săptămâni, apoi tuturor pacienţilor li s-au administrat comprimate o dată pe zi sau de două ori pe zi în perioada de studiu rămasă. Pacienţilor li s-a administrat emtricitabină 200 mg o dată pe zi şi tenofovir DF 300 mg o dată pe zi (echivalent a 245 mg tenofovir disoproxil). Non-inferioritatea, aşa cum a fost definită prin protocol, a dozajului doză o dată pe zi comparativ cu dozajul de două ori pe zi a fost demonstrată dacă valoarea inferioară a intervalului de siguranţă de 95% pentru diferenţa dintre proporţiile de subiecţi responderi (o dată pe zi minus de două ori pe zi) a exclus -12% la săptămâna 48. Vârsta medie a pacienţilor înrolaţi a fost de 39 ani (interval: 19 la 71); 75% au fost caucazieni şi 78% au fost bărbaţi. Valoarea medie iniţială a numărului de celule CD4+celule T a fost de 216 celule/mm3 (interval: 20 la 775 celule/mm3) şi valoarea iniţială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 5,0 log10 copii/ml (interval: 1,7 la 7,0 log10 copii/ml).

Tabel 2

|  |
| --- |
| **Răspunsul virologic la pacienţii înrolaţi în studiu în săptămâna 48 şi săptămâna 96** |
|   | **Săptămâna 48** | **Săptămâna 96** |
|   | **O dată pe zi** | **De două ori pe zi**  | **Diferenţa****(IÎ 95%)** | **O dată pe zi** | **De două ori pe zi**  | **Diferenţa****(IÎ 95%)** |
| CN= Eşec | 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] |
| Date observaţionale | 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] |
| Creştere medie faţă de numărul iniţial de CD4+celule T (celule/mm3)  | 186 | 198 |  | 238 | 254 |  |

Pe perioada celor 96 săptămâni de tratament au fost disponibile rezultatele testării rezistenţei genotipice la 25 pacienţi din grupul „O dată pe zi” şi la 26 pacienţi din grupul „De două ori pe zi” care au avut răspuns virologic incomplet. În studiu, în grupul „O dată pe zi”, la niciun pacient nu s-a observat rezistenţă la lopinavir şi, în grupul „De două ori pe zi”, la 1 pacient care a avut rezistenţă semnificativă la inhibitorii de protează la iniţierea tratamentului, s-a observat în plus rezistenţă la lopinavir.

De asemenea, în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720), efectuat timp de 360 săptămâni de tratament, a fost observat răspunsul virologic susţinut la lopinavir/ritonavir (în asociere cu inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază). În acest studiu au fost trataţi iniţial cu lopinavir/ritonavir o sută de pacienţi (din care 51 pacienţi au primit 400/100 mg de două ori pe zi şi 49 pacienţi au primit fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămâna 48 şi săptămâna 72, toţi pacienţii au fost incluşi în studiul deschis lopinavir/ritonavir şi au primit dozaj de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci şi nouă pacienţi (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, unul dintre acestea conducând la deces. Şaizeci şi unu de pacienţi au terminat studiul (35 pacienţi au primit doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabel 3

| **Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720** |
| --- |
|  | **lopinavir/ritonavir (N = 100)** |
| ARN HIV < 400 copii/ml  | 61% |
| ARN HIV < 50 copii/ml (ITT)\* | 59% |
| Creştere medie faţă de numărul iniţial de CD4+celule T (celule/mm3) | 501 |

Pe perioada celor 360 săptămâni de tratament, analiza genotipică a tulpinilor virale a fost efectuată cu succes la 19 din 28 pacienţi cu peste 400 copii/ml ARN HIV confirmat şi nu a pus în evidenţă mutaţii primare sau active ale proteazei (aminoacizi în poziţiile 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 şi 90) sau rezistenţă fenotipică pentru inhibitorii de protează.

*Pacienţi cu tratament antiretroviral anterior*

Studiul M06-802 a fost un studiu randomizat deschis care a comparat siguranţa, tolerabilitatea şi efectul antiretroviral ale lopinavir/ritonavir comprimate administrat o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir comprimate administrat de două ori pe zi la 599 subiecţi cu încărcături virale detectabile în perioada tratamentului antiretroviral. Pacienţii nu au primit anterior tratament cu lopinavir/ritonavir. Ei au fost randomizaţi în proporţie de 1:1 şi au primit lopinavir/ritonavir de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n = 300) sau lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n = 299). Pacienţilor li s-a administrat cel puţin doi inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază selectaţi de către investigatori. Pacienţii înrolaţi au fost anterior expuşi moderat la IP, mai mult de jumătate dintre pacienţi nu au primit niciodată anterior tratament cu IP şi aproximativ 80% dintre pacienţi au prezentat tulpini virale cu mai puţin de 3 mutaţii la IP. Vârsta medie a pacienţilor înrolaţi a fost de 41 ani (interval: 21 la 73); 51% au fost caucazieni şi 66% au fost bărbaţi. Valoarea medie iniţială a numărului de celule CD4+celule T a fost de 254 celule/mm3 (interval: 4 la 952 celule/mm3) şi valoarea iniţială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 4,3 log10 copii/ml (interval: 1,7 la 6,6 log10 copii/ml). Aproximativ 85% dintre pacienţi au avut încărcătura virală < 100.000 copii/ml.

Tabel 4

| **Răspunsul virologic în săptămâna 48 la pacienţii înrolaţi în studiul 802** |
| --- |
|   | **O dată pe zi** | **De două ori pe zi** | **Diferenţă****[95% IÎ]** |
| CN= Eşec  | 171/300 (57%) | 161/299 (53,8%) | 3,2%[-4,8%, 11,1%] |
| Date observaţionale  | 171/225 (76,0%) | 161/223 (72,2%) | 3,8%[-4,3%, 11,9%] |
| Creştere medie faţă de numărul iniţial de CD4+celule T (celule/mm3)  | 135 | 122 |   |

Pe perioada celor 48 săptămâni de tratament au fost disponibile rezultatele testării rezistenţei genotipice la 75 pacienţi din grupul „O dată pe zi” şi la 75 pacienţi din grupul „De două ori pe zi” care au avut răspuns virologic incomplet. La 6/75 (8%) pacienţi din grupul „O dată pe zi” şi la 12/77 (16%) pacienţi din grupul „De două ori pe zi” s-au observat mutaţii primare ale proteazei (aminoacizi în poziţiile 30, 32, 48, 50, 82, 84 şi 90).

*Utilizare la copii*

M98-940 a fost un studiu deschis, în care s-a folosit forma farmaceutică lichidă de lopinavir/ritonavir la 100 copii, netrataţi anterior (44%) şi trataţi anterior (56%) cu antiretrovirale. Toţi pacienţii nu au fost trataţi anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Pacienţii au fost randomizaţi, fie pentru 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m², fie pentru 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m². De asemenea, la pacienţii netrataţi anterior cu antiretrovirale s-a administrat INRT. La pacienţii trataţi anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. Siguranţa, eficacitatea şi profilele farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice au fost evaluate după 3 săptămâni de tratament la fiecare subiect. Ulterior, toţi pacienţii au continuat cu doza de 300/75 mg pe m². Vârsta medie a pacienţilor a fost de 5 ani (interval 6 luni-12 ani), 14 pacienţi având vârsta sub 2 ani şi 6 pacienţi având vârsta de un an sau mai puţin. Valoarea medie iniţială a numărului celulelor CD4+celule T a fost de 838 celule/mm³ şi valoarea medie iniţială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,7 log10 copii/ml.

Tabel 5

| **Rezultate în săptămâna 48: Studiu M98-940** |
| --- |
|  | **Pacienţi netrataţi anterior cu** **ARV (N = 44)** | **Pacienţi trataţi anterior cu ARV (N = 56)** |
| ARN HIV < 400 copii/ml | 84% | 75% |
| Creştere medie faşă de numărul iniţial de CD4+celule T (celule/mm3) | 404 | 284 |

KONCERT/PENTA 18 este un studiu multicentric prospectiv, randomizat, deschis care a evaluat profilul farmacocinetic, eficacitatea şi siguranţa administrării de două ori pe zi comparativ cu administrarea o dată pe zi a dozei de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate, în funcţie de greutate, ca parte componentă a tratamentului antiretroviral (TARC) la copii infectaţi HIV-1 cu supresie a încărcăturii virale (n = 173). Copiii şi adolescenţii au fost eligibili atunci când au avut vârsta <18 ani, greutatea ≥15 kg, au primit TARC care a inclus lopinavir/ritonavir, au avut acid ribonucleic (ARN) a HIV-1 <50 copii/ml timp de cel puțin 24 săptămâni și au putut înghiți comprimate. În săptămâna 48, eficacitatea şi siguranța lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate de două ori pe zi la copii şi adolescenţi (n = 87), au fost în concordanță cu concluziile privind eficacitatea şi siguranţa observate în studiile precedente la adulți și la copii şi adolescenţi la care s-a utilizat lopinavir/ritonavir două ori pe zi. Procentul pacienților eșec virologic confirmat ≥ 50 copii/ml în Săptămâna 48 de urmărire a fost mai mare la pacienţii copii şi adolescenți cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi (12%) decât la pacienții cărora li s-a administrat tratamentul de două ori pe zi (8%, p = 0,19), în principal ca urmare a scăderii aderenţei în grupul cu o singură administrare pe zi. Datele de eficacitate care favorizează tratamentul de două ori pe zi sunt întărite de parametri farmacocinetici distinctivi care favorizează semnificativ tratamentul de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Proprietăţile farmacocinetice ale lopinavirului administrat concomitent cu ritonavir au fost evaluate la voluntari adulţi sănătoşi şi la pacienţi infectaţi cu HIV; nu s-au observat diferenţe semnificative între cele două grupuri. Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentraţia plasmatică a acestuia. În timpul studiilor la pacienţii infectaţi cu HIV, administrarea lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori zilnic a realizat o valoare medie a concentraţiilor plasmatice la starea de echilibru de lopinavir de 15 - 20 ori mai mare decât cele realizate de ritonavir la pacienţii infectaţi cu HIV. Concentraţiile plasmatice ale ritonavirului au fost mai mici decât 7% din cele obţinute prin administrarea de ritonavir 600 mg de două ori pe zi. CE50 antivirală *in vitro* a lopinavirului a fost de aproximativ 10 ori mai mică decât cea a ritonavirului. Rezultă că activitatea antivirală a lopinavir/ritonavir se datorează lopinavirului.

Absorbţie

Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg lopinavir/ritonavir de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricţie de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentraţiei plasmatice maxime±DS pentru lopinavir (Cmax) de 12,3± 5,4 μg/ml. Concentraţia plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineaţă a fost de 8,1± 5,7 μg/ml. ASC a lopinavirului în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie de 113,2± 60,5 μg•oră/ml. La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinaţie cu ritonavirul nu a fost stabilită.

Efectele alimentelor asupra absorbţiei după administrare orală

Administrarea unei doze unice de 400/100 mg lopinavir/ritonavir comprimate cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 56% provenite din grăsimi) comparativ cu administrarea în condiţii de repaus alimentar nu s-a asociat cu modificări semnificative ale Cmax şi ale ASCinf. De aceea, comprimatele de lopinavir/ritonavir pot fi administrate cu sau fără alimente. De asemenea, s-a dovedit că medicamentul lopinavir/ritonavir comprimate are o variabilitate farmacocinetică mai mică în toate condiţiile de alimentaţie comparativ cu lopinavir/ritonavir capsule moi.

Distribuţie

La starea de echilibru, lopinavirul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 98-99%. Lopinavirul se leagă atât de alfa-1 glicoproteina acidă (AGA) cât şi de albumină, cu o afinitate mai mare pentru AGA. La starea de echilibru, legarea lopinavirului de proteine rămâne constantă în intervalul concentraţiilor realizate de 400/100 mg lopinavir/ritonavir de două ori pe zi şi este similară atât pentru subiecţii sănătoşi cât şi pentru cei infectaţi cu HIV .

Biotransformare

Studii *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că lopinavirul este metabolizat în principal prin oxidare. Lopinavirul este metabolizat în proporţie mare de sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, aproape exclusiv de izoenzima CYP3A. Ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A inhibând metabolizarea lopinavirului şi crescând astfel concentraţia plasmatică a acestuia. Un studiu cu lopinavir 14C efectuat la om a arătat că 89% din radioactivitatea plasmatică după administrarea unei doze unice de 400/100 mg lopinavir/ritonavir s-a datorat substanţei active netransformate. La om, s-au identificat cel puţin 13 metaboliţi ai lopinavirului produşi prin oxidare. Perechile epimerice 4-oxo şi 4-hidroxi sunt metaboliţii majori cu activitate antivirală, dar reprezintă numai cantităţi foarte mici din radioactivitatea plasmatică totală. Ritonavirul a dovedit că induce enzime metabolice, determinând inducţia propriei sale metabolizări şi probabil a metabolizării lopinavirului. În timpul administrării repetate concentraţiile dinaintea dozei următoare de lopinavir scad treptat, realizând concentraţii stabile după aproximativ 10 zile-2 săptămâni.

Eliminare

După o doză de 400/100 mg 14C lopinavir /ritonavir, aproximativ 10,4± 2,3% şi 82,6± 2,5% din cantitatea de lopinavir 14C poate fi regăsită în urină, respectiv în materiile fecale. Aproximativ 2,2% şi 19,8% din doza administrată se elimină prin urină, respectiv materii fecale sub formă de lopinavir nemodificat. După administrări repetate, mai puţin de 3% din doza de lopinavir se excretă nemodificată prin urină. Timpul efectiv de înjumătăţire plasmatică al lopinavirului (concentraţia maximă - concentraţia dinaintea dozei următoare), pentru un interval dintre doze de 12 ore, este în medie de 5-6 ore şi clearance-ul aparent după administrare orală (Cl/F) este de 6 - 7 l/oră.

Dozaj o dată pe zi: a fost evaluată farmacocinetica lopinavir/ritonavir administrat o dată pe zi la pacienţi infectaţi cu HIV care nu au primit anterior tratament antiretroviral. S-a administrat lopinavir/ritonavir 800/200 mg în asociere cu emtricitabină 200 mg şi tenofovir DF 300 mg ca parte a tratamentului administrat o dată pe zi. Doze repetate de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni fără restricţii alimentare (n = 16) au avut ca rezultat o medie ± DS a concentraţiei plasmatice maxime (Cmax) de lopinavir de 14,8 ± 3,5 μg/ml după aproximativ 6 ore de la administrare. Media valorilor minime a concentraţiei la starea de echilibru înainte de doza administrată dimineaţa a fost de 5,5 ± 5,4 μg/ml. ASC a lopinavir în timpul intervalului de 24 de ore între doze a fost, în medie, de 206,5 ± 89,7 μg•h/ml.

Comparativ cu tratamentul cu administrare de două ori pe zi, tratamentul cu administrare o dată pe zi este asociat cu scăderea valorilor Cmin/Cmax cu aproximativ 50%.

Grupe speciale de pacienţi

*Copii*

Există date limitate de farmacocinetică la copiii cu vârsta sub 2 ani. La un total de 53 copii a fost studiată farmacocinetica dozelor de lopinavir/ritonavir 100/25 mg comprimate de două ori pe zi, în funcţie de greutate, fără utilizarea nevirapinei. ASC medie la starea de echilibru pentru lopinavir ± deviaţia standard, Cmax şi C12 au fost 112,5 ± 37,1 μg•h/ml, 12,4 ± 3,5 μg/ml şi respectiv 5,71 ± 2,99 μg/ml. Dozele în funcţie de greutate de două ori pe zi fără nevirapină au determinat concentraţii plasmatice de lopinavir asemănătoare cu cele obţinute la pacienţii adulţi cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

*Sex, rasă şi vârstă*

Farmacocinetica lopinavir/ritonavir nu a fost studiată la vârstnici. La pacienţii adulţi nu s-a observat nici o diferenţă farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferenţe farmacocinetice în funcţie de rasă.

*Sarcină şi postpartum*

Într-un studiu deschis de farmacocinetică, 12 gravide infectate cu HIV care aveau mai puţin de 20 săptămâni de sarcină care primeau tratament antiretroviral combinat au primit inițial lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (două comprimate a câte 200/50 mg) de două ori pe zi până la vârsta gestaţională de 30 săptămâni. La vârsta gestaţională de 30 săptămâni, doza a fost crescută la 500/125 mg (două comprimate a câte 200/50 mg plus un comprimat a 100/25 mg) de două ori pe zi până la 2 săptămâni postpartum. Concentraţiile plasmatice de lopinavir au fost măsurate în patru perioade a câte 12 ore în al doilea trimestru (20-24 săptămâni de sarcină), al treilea trimestru înainte de creşterea dozei (30 de săptămâni de sarcină), al treilea trimestru după creşterea dozei (32 săptămâni de sarcină) şi la 8 săptămâni postpartum. Creşterea dozei nu a cauzat o creştere semnificativă a concentrației plasmatice de lopinavir.

Într-un alt studiu deschis de farmacocinetică, 19 gravide infectate cu HIV au primit în timpul sarcinii lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi ca parte a tratamentului antiretroviral combinat în timpul sarcinii înainte de concepţie. Pentru analiza farmacocinetică a nivelurilor totale și a nivelurilor libere ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir au fost colectate o serie de probe de sânge înainte de administrare şi la intervale de timp pe parcursul a 12 de ore în trimestrul 2 şi trimestrul 3, la naştere şi 4-6 săptămâni postpartum (la femeile care au continuat tratamentul după naştere).

Datele farmacocinetice la femeile gravide infectate cu HIV-1 care au primit lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi sunt prezentate în Tabelul 6 (vezi pct. 4.2).

Tabel 6

| **Media (CV%) parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la gravide infectate cu HIV** |
| --- |
| **Parametru farmacocinetic** | **Trimestrul 2****n = 17\*** | **Trimestrul 3****n = 23** | **Postpartum****n = 17\*\*** |
| ASC0-12 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) |
| Cpredoză μg/mL | 4,7 (25,2) | 4,3 (39,0) | 6,5 (40,4) |
| \* n = 18 pentru Cmax\*\* n = 16 pentru Cpredoză  |

*Insuficienţă renală*

Farmacocinetica lopinavir/ritonavir nu a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă renală; cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al lopinavirului este neglijabil, la pacienţii cu insuficienţă renală nu se anticipează o scădere a clearance-ului total.

*Insuficienţă hepatică*

Parametrii farmacocinetici în starea de echilibru pentru lopinavir la pacienţii infectaţi cu HIV cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată comparativ cu pacienţii infectaţi cu HIV cu funcţie hepatică normală în condiţiile administrării de doze multiple de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creştere limitată a concentraţiei lopinavirului total cu aproximativ 30%, fără relevanţă clinică (vezi pct. 4.2).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Studii de toxicitate după doze repetate efectuate la rozătoare şi câine au identificat organe ţintă majore cum sunt ficatul, rinichiul, tiroida, splina şi hematiile circulante. Modificările hepatice au indicat inflamaţie celulară cu degenerare focală. Dacă expunerea care determină aceste modificări era comparabilă sau sub expunerea clinică la om, dozele la animale au fost de peste 6 ori mai mari decât doza recomandată clinic. La şoarece a fost evidenţiată o degenerare tubulară renală uşoară la o expunere de cel puţin două ori mai mare decât cea realizată terapeutic la om; rinichiul nu a fost afectat la şobolan şi câine. La şobolan scăderea tiroxinei plasmatice a determinat o creştere a eliberării TSH rezultând hipertrofie celulară foliculară la nivelul glandei tiroide. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea administrării substanţei active şi au lipsit la şoarece şi câine. La şobolan, dar nu şi la şoarece şi câine, s-au observat anizocitoză Coombs negativă şi poikilocitoză. La şobolan, dar nu şi la alte specii, s-a produs mărirea splinei cu histiocitoză. Colesterolul plasmatic a fost crescut la rozătoare, dar nu la câine, trigliceridele au fost crescute numai la şoarece.

În timpul studiilor *in vitro,* canalele de potasiu cardiace (HERG) au fost inhibate cu 30% la cea mai mare concentraţie de lopinavir/ritonavir testată, corespunzător unei expuneri la lopinavir totale de 7 ori şi de 15 ori concentraţiile plasmatice libere realizate la om în cazul dozei maxime terapeutice recomandate. În contrast, concentraţii plasmatice similare de lopinavir/ritonavir nu a determinat întârziere în repolarizarea fibrelor cardiace Purkinje canine. O concentraţie mai mică a lopinavir/ritonavir nu produce un blocaj semnificativ al canalelor de potasiu (HERG). Studiile privind distribuţia tisulară la şobolan, nu au evidenţiat o retenţie cardiacă semnificativă a substanţei active; ASC la 72 ore la nivelul inimii a fost de aproximativ 50% din ASC plasmatică. Prin urmare, se anticipează ca valorile concentraţiilor de lopinavir la nivelul cordului să nu fie semnificativ mai mari decât concentraţiile plasmatice.

La câine, s-au observat pe electrocardiogramă unde U proeminente, asociate cu un interval PR prelungit şi bradicardie. S-a presupus că aceste efecte au fost determinate de tulburările electrolitice.

Nu se cunoaşte relevanţa clinică a acestor date preclinice, cu toate acestea nu trebuie excluse potenţialele efecte cardiace ale acestui medicament la om (vezi pct. 4.4 şi 4.8).

La şobolan, la doze materne toxice, s-au observat embriofetotoxicitatea (pierderea sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scăderea greutăţii fătului, frecvenţa crescută a malformaţiilor scheletice) şi toxicitatea în dezvoltarea postnatală (scăderea ratei de supravieţuire a puilor). Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice materne şi la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lopinavir/ritonavir la şoarece au dovedit un potenţial non-genotoxic, mitogen de inducere a tumorilor hepatice, în general considerat a avea o relevanţă mică la om.

Studiile de carcinogenitate la şobolan nu au evidenţiat efecte tumorigene. Lopinavir/ritonavirulnu s-a dovedit a avea efect mutagen sau clastogen într-o baterie de teste *in vitro* şi *in vivo* care au inclus testul mutaţiei reversibile bacteriene Ames, testul limfomului la şoarece, testul micronucleilor la şoarece şi testele defectelor cromozomiale pe limfocite umane.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Conţinutul comprimatului

Laurat de sorbitan

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Copovidonă

Stearil fumarat de sodiu

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Hidroxipropilceluloză

Talc

Dioxid de siliciu (coloidal anhidru)

Polisorbat 80

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Flacoane din PEID: A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Pentru condiţiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din OPA/Al/PVC-aluminiu. Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

* 60 (2 cutii de 30 sau 2 cutii de 30 x 1 doză unitară) comprimate filmate.

Flacon din PEID cu capac filetat din polipropilenă, sigiliu de aluminiu sudat prin inducție şi desicant. Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

* 1 flacon de 60 comprimate filmate.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din OPA/Al/PVC-aluminiu. Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

* 120 (4 cutii de 30 sau 4 cutii de 30 x 1 doză unitară) sau 360 (12 cutii de 30) comprimate filmate.

Flacon din PEID cu capac filetat din polipropilenă, sigiliu de aluminiu sudat prin inducție şi desicant. Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

* 1 flacon de 120 comprimate filmate.
* Ambalaj multiplu conţinând 360 (3 flacoane de 120) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerinţe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DETINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 14 Ianuarie 2016.

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: 16 noiembrie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVINDUTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

# A. FABRICANTUL (FABRICANŢII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Mylan Hungary Kft

H­2900 Komárom, Mylan utca 1

Ungaria

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menţioneze numele şi adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

# B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

# C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS-uri)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prevăzute în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi publicată pe portalul web european privind medicamentele.

# D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVINDUTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

**• Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţii de farmacovigilenţă necesare, detaliate în PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
* La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu /risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

# A. ETICHETAREA

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

120 (4 ambalaje de 30) comprimate filmate

120 x 1 (4 ambalaje de 30 x 1) comprimate filmate

360 (12 ambalaje de 30) comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/004

EU/1/15/1067/006

EU/1/15/1067/005

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

* 1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

* 1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

30 x 1 comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/004 - 120 comprimate filmate

EU/1/15/1067/006 - 120 x 1 comprimate filmate

EU/1/15/1067/005 - 360 comprimate filmate

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE
4. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**
5. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

1. DATA DE EXPIRARE

EXP

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se înghiţi desicantul.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/008

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU DE FLACOANE (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 360 (3 flacoane de 120) comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se înghiţi desicantul.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/007

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU DE FLACOANE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, ne se poate vinde separat.

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se înghiţi desicantul.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/007

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE
4. **IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**
5. **IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/007

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE
4. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

60 (2 ambalaje de 30) comprimate filmate

60 x 1 (2 ambalaje de 30 x 1) comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/001

EU/1/15/1067/002

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

30 comprimate filmate

30 x 1 comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/001 – 60 comprimate filmate

EU/1/15/1067/002 – 60x1 comprimate filmate

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. NUMELE DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

1. DATA DE EXPIRARE

EXP

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE (FLACON)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se înghiţi desicantul.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/003

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

1. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

FLACON (ETICHETĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

lopinavir/ritonavir

1. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potenţator farmacocinetic.

1. LISTA EXCIPIENŢILOR
2. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

1. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

1. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

1. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)
2. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

1. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE
2. PRECAUŢII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL
3. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

1. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/15/1067/003

1. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

1. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
2. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE
3. INFORMAŢII ÎN BRAILLE
4. **IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

1. **IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

# B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate**

lopinavir/ritonavir

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece acesta conţine informaţii importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresati-va medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Cum să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris şi pentru ce se utilizează**

* Medicul dumneavoastră v-a prescris lopinavir/ritonavir pentru a vă ajuta în controlul infecţiei cu Virusul Imunodeficienţei Umane (HIV). Lopinavir/ritonavir realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecţiei în organismul dumneavoastră.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
* Lopinavir/ritonavir este folosit de copii cu vârsta de cel puţin 2 ani, adolescenţi şi adulţi infectaţi cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
* Lopinavir/ritonavir conţine substanţele active lopinavir şi ritonavir. Lopinavir/ritonavir este un medicament antiretroviral. Aparţine unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
* Lopinavir/ritonavir se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră şi va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris** **dacă:**

1. sunteţi alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
* aveţi afecţiuni hepatice severe.

**Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:**

* astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obişnuit pentru tratamentul simptomelor alergice –aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripţie medicală);
* midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietăţii şi/sau a dificultăţilor la adormire);
* pimozidă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei);
* quetiapină (utilizată pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare şi tulburării majore depresive);
* lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
* ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
* cisapridă (utilizată pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
* ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
* amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
* lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
* lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
* alfuzosin (utilizat la bărbaţi pentru tratamentul simptomelor determinate de creşterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP));
* acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecţiilor pielii determinate de *Staphylococc,* cum sunt impetigo şi dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecţiilor oaselor şi articulaţiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Alte medicamente şi Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
* colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
* elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
* ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir (utilizat pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
* neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân);
* avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecţie);
* sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecţie, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris)**;
* preparate care conţin sunătoare *(Hypericum perforatum).*

Pentru informaţii privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiţi lista medicamentelor de mai jos de la punctul ‘Alte medicamente şi Lopinavir/Ritonavir Viatris’**.

Dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente întrebaţi medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luaţi pentru celelalte afecţiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

**Atenţionări şi precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris.

**Informaţii importante**

* Persoanele tratate cu lopinavir/ritonavir pot să dezvolte în continuare infecţii sau alte afecţiuni asociate cu infecţia cu HIV şi SIDA. De aceea, este important să rămâneţi sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

**Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi/aţi avut sau copilul dumneavoastră are/a avut**

* **Hemofilie** de tip A şi B deoarece lopinavir/ritonavir poate creşte riscul de sângerare.
* **Diabet zaharat** deoarece s-a raportat creşterea zahărului în sânge la pacienţii trataţi cu lopinavir/ritonavir.
* Istoric de **afecţiuni ale ficatului** deoarece pacienţii cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariţie a reacţiilor adverse hepatice severe şi potenţial fatale.

**Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are**

* Greaţă, vărsături, dureri abdominale, dificultăţi la respiraţie şi slăbiciune severă a musculaturii picioarelor şi braţelor deoarece aceste simptome indică creşterea valorilor acidului lactic în sânge.
* Sete, urinare frecventă, vedere înceţoşată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creşterea valorilor zahărului în sânge.
* Greaţă, vărsături, dureri abdominale precum şi creşterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamaţia pancreasului) şi aceste simptome pot sugera această boală.
* La unii pacienţi cu infecţie HIV avansată şi cu istoric de infecţii oportuniste, pot să apară semne şi simptome de inflamaţie a unei infecţii anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătăţirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecţiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.

După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă ţesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm spuneţi imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.

* **Rigiditate articulară, dureri permanente şi durere** (în special ale şoldului, genunchiului şi umărului) şi dificultăţi în mişcare deoarece unii pacienţi care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distrugerea ţesutului osos cauzată de pierderea vascularizaţiei la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcţiei sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câţiva dintre numeroşii factori de risc de apariţie a acestei afecţiuni.
* **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
* Simptome de ameţeală, stare de confuzie, leşin sau senzaţie de bătăi cardiace anormale. Lopinavir/ritonavir poate cauza modificări ale ritmului şi a activităţii electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

**Alte medicamente şi Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi, aţi luat recent sau aţi putea lua orice alte medicamente.**

* antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
* medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib şi nilotinib, de asemenea vincristină şi vinblastină);
* anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar și warfarină);
* antidepresive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
* medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină şi valproat);
* antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
* medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi de asemenea ‘**Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris’** de mai sus;
* medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
* medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir şi sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
* medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecţie (de exemplu sildenafil şi tadalafil);
* acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecţiilor oaselor şi articulaţiilor (de exemplu osteomielită);
* medicamente pentru inimă incluzând:
* digoxină
* blocante ale canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
* medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
* antagonişti CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
* inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
* medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
* levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
* medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
* medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronşic şi al altor afecţiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
* medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
* medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus, rapamicină, tacrolimus);
* medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsaţi de fumat (de exemplu bupropionă);
* medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
* medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
* inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (de exemplu efavirenz, nevirapină);
* contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de plasture pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive**);
* inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
* sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare);
* corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon).

Pentru informaţii privind medicamentele pe care nu trebuie să le luaţi concomitent cu lopinavir/ritonavir, **citiţi lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi, aţi luat recent sau este posibil să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

**Medicamente pentru tulburări de erecţie (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

* **Nu luaţi lopinavir/ritonavir** dacă utilizaţi în prezent avanafil sau vardenafil.
* Nu trebuie să luaţi lopinavir/ritonavir concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul. **Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris** de mai sus**).**
* Dacă luaţi sildenafil sau tadalafil concomitent cu lopinavir/ritonavir, puteți prezenta riscul de reacţii adverse cum sunt tensiune arterială mică, leşin, tulburări de vedere şi erecţie prelungită cu durata de peste 4 ore. Dacă erecţia durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiţi **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

**Contraceptive**

* Dacă luaţi un contraceptiv oral sau utilizaţi un plasture contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizaţi o metodă de contracepţie suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece lopinavir/ritonavir poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale şi a celor sub formă de plasture.

**Sarcina şi alăptarea**

* Spuneţi **imediat** medicului dumneavoastră dacă intenţionaţi să aveţi un copil, sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau dacă alăptaţi.
* Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
* Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

**Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor**

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale lopinavir/ritonavir asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi utilaje dacă apare orice reacţie adversă (de exemplu greaţă) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activităţi în siguranţă. Dacă este cazul, adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**Lopinavir/Ritonavir Viatris conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică „practic nu conţine sodiu”.

**3. Cum să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Este important să înghiţiţi comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Viatris întregi, fără să le mestecaţi, sparge sau sfărâmaţi. Pacienții care au dificultăți la înghițirea comprimatelor trebuie să verifice disponibilitatea unor forme de prezentare mai adecvate.

Întotdeauna luaţi acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteţi sigur sigur cum trebuie să luaţi medicamentul dumneavoastră.

**Cât şi când trebuie să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris?**

**Utilizarea la adulţi**

* La adult doza uzuală este de 400 mg/100 mg de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Pacienţii adulţi care nu au utilizat anterior alte medicamente antiretrovirale pot să ia de asemenea lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza de lopinavir/ritonavir care trebuie administrată. Pacienţii adulţi care au luat anterior alte medicamente antiretrovirale pot lua lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800/200 mg, dacă medicul decide că este cazul.
* Nu trebuie să se utilizeze lopinavir/ritonavir o dată pe zi concomitent cu efavirenz, nevirapină, carbamazepină, fenobarbital şi fenitoină.
* Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

**Utilizarea la copii**

* Pentru copii, medicul dumneavoastră stabileşte doza exactă (numărul de comprimate) în funcţie de înălţimea şi greutatea copilului.
* Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Există, de asemenea, lopinavir/ritonavir sub formă de comprimate filmate 100 mg/25 mg. Este disponibil lopinavir/ritonavir soluţie orală pentru pacienţii care nu pot înghiţi comprimate.

**Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi mai mult decât trebuie din Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Dacă v-aţi dat seama că aţi luat mai mult decât trebuie din lopinavir/ritonavir, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.
* Dacă nu puteţi lua legătura cu medicul dumneavoastră, adresaţi-vă unităţii de primiri urgenţe a celui mai apropiat spital.

**Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitaţi să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris**

*Dacă luați lopinavir/ritonavir de două ori pe zi*

* Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
* Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

*Dacă luați lopinavir/ritonavir o dată pe zi*

* Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 12 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
* Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 12 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră întrerupeţi utilizarea Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Nu întrerupeţi tratamentul şi nu modificaţi doza zilnică de lopinavir/ritonavir fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
* Lopinavir/ritonavir trebuie administrat întotdeauna de două ori pe zi, în fiecare zi pentru a permite controlul infecţiei cu HIV, indiferent de cât de bine vă simţiţi.
* Luând lopinavir/ritonavir, aşa cum vi s‑a recomandat, asigură cea mai bună şansă de a întârzia dezvoltarea rezistenţei la medicament.
* În cazul în care o reacţie adversă vă împiedică să luaţi lopinavir/ritonavir aşa cum v-a fost recomandat, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.
* Trebuie să aveţi întotdeauna lopinavir/ritonavir la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveţi nevoie de spitalizare, asiguraţi-vă că aveţi suficient lopinavir/ritonavir, cel puţin până când puteţi procura din nou medicamentul.
* Continuaţi să luaţi medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, lopinavir/ritonavir poate provoca reacţii adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiţi reacţiile adverse provocate de lopinavir/ritonavir de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicaţii ale infecţiei cu HIV.

În timpul tratamentului infecţiei cu HIV pot să crească greutatea şi valorile grăsimilor şi ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate şi a stilului de viaţă şi uneori, creşterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

**Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienţii care au luat acest medicament.** Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitaţi asistenţă medicală.

**Foarte frecvente**: pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

* diaree;
* greaţă;
* infecţii ale căilor respiratorii superioare.

**Frecvente:** pot să afecteze până la 1 persoană din 10

* inflamaţie a pancreasului;
* vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară şi superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
	+ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamție a pancreasului).
* umflare sau inflamaţie a stomacului, intestinului subţire şi a colonului;
* creştere a concentraţiilor colesterolului în sânge, creştere a concentraţiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
* scădere a capacităţii organismului de a controla concentraţia zahărului în sânge, inclusiv diabetul zaharat, scădere în greutate;
* număr scăzut de globule roşii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecţiilor;
* erupţie trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
* ameţeli, anxietate, dificultăţi la adormire;
* senzaţie de oboseală, slăbiciune şi lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
* hemoroizi;
* inflamaţie a ficatului, inclusiv creştere a enzimelor hepatice;
* reacţii alergice incluzând urticarie şi inflamaţie a gurii;
* infecţii ale căilor respiratorii inferioare;
* mărirea ganglionilor limfatici;
* impotenţă, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruaţiei;
* tulburări ale muşchilor cum sunt slăbiciune musculară şi spasme musculare, durere articulară, durere musculară şi de spate;
* leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
* transpiraţii nocturne, mâncărimi, erupţie trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecţii ale pielii, inflamaţii ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau ţesuturi.

**Mai puțin frecvente**: pot să afecteze până la 1 persoană din 100

* vise anormale;
* pierdere sau modificare a simţului gustului;
* căderea părului;
* o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
* formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
* inflamaţie a vaselor de sânge şi a capilarelor;
* inflamaţie a căilor biliare;
* tremurături necontrolate ale corpului;
* constipaţie;
* inflamaţie a venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
* uscăciune a gurii;
* incapacitatea de a vă controla intestinele;
* inflamaţie a primei porţiuni a intestinului subţire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
* prezenţa de globule roşii în urină;
* colorarea în galben a pielii şi a albului ochilor (icter);
* depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
* lipsa funcţionării testiculelor;
* debutul unor simptome determinate de o infecţie inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunităţii);
* creştere a poftei de mâncare;
* valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roşii din sânge) în sânge;
* scădere a dorinţei sexuale;
* inflamaţie a rinichilor;
* distrugerea ţesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
* leziuni sau ulceraţii la nivelul cavităţii bucale, inflamaţie a stomacului şi intestinelor;
* insuficienţă renală;
* distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
* zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, ţiuit sau şuierătură;
* tremurături;
* închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii dumneavoastră);
* vertij (senzaţie de învârtire);
* tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
* creştere în greutate.

**Rare:** poate afecta până la 1 din 1000 persoane

* erupţii şi pustule severe sau care pun viaţa în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson şi eritem polimorf).

**Cu frecvenţă necunoscută:** frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile

* pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacţiile adverse devine gravă sau dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect. Puteţi de asemenea să raportaţi reacţiile adverse direct prin sistemul național de raportare menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi ajuta la furnizarea mai multor informaţii referitoare la siguranţa acestui medicamentului.

**5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris**

A nu se lăsa acest medicament vederea şi îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru recipiente din plastic, a se utiliza în termen de 120 de zile de la prima deschidere.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Substanţele active sunt lopinavir şi ritonavir.
* Celelalte componente sunt laurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru, copovidonă, stearil fumarat de sodiu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, hidroxipropilceluloză, talc, polisorbat 80.

**Cum arată Lopinavir/Ritonavir Viatris şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg sunt de culoare albă, filmate, ovale, biconvexe, cu margine teşită, marcate cu „MLR3” pe o față a comprimatului şi neted pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în ambalaje multiple de blistere de 120, 120 x 1 (4 cutii de 30 sau 30 x 1) sau 360 (12 cutii de 30) comprimate filmate şi în flacoane din plastic (conţinând un desicant, care **nu** trebuie consumat) de 120 de comprimate filmate şi un ambalaj multiplu conţinând 360 (3 flacoane de 120) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**Fabricantul:**

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1

Ungaria

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**Viatris UAB Tel: +370 5 205 1288 |
| **България**Майлан ЕООДТел: +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 ApSTlf: +45 28 11 69 32 | **Malta**V.J. Salomone Pharma LtdTel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**Viatris Healthcare GmbHTel: +49 800 0700 800 | **Nederland**Mylan BVTel: + 31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**Viatris OÜ Tel: + 372 6363 052 | **Norge**Viatris ASTlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα** Viatris Hellas LtdΤηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**Arcana Arzneimittel GmbHTel: +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 SantéTél: +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 SRLTel: + 40 372 579 000 |
| **Ireland**Viatris LimitedTel: +353 1 8711600 | **Slovenija**Viatris d.o.o.Tel: + 386 1 23 63 180 |
| **Ísland**Icepharma hf.Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**Viatris Slovakia s.r.o.Tel: +421 2 32 199 100 |
| **Italia**Viatris Italia S.r.l.Tel: + 39 (0) 2 612 46921 | **Suomi/Finland****Viatris Oy**Puh/Tel: + 358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | **Sverige**Viatris AB Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**Viatris SIATel: +371 676 055 80 |  |

Acest prospect a fost revizuit în

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate**

lopinavir/ritonavir

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece acesta conţine informaţii importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresati-va medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Cum să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Conţinutul ambalajului şi informaţii

**1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris şi pentru ce se utilizează**

* Medicul dumneavoastră v-a prescris lopinavir/ritonavir pentru a vă ajuta în controlul infecţiei cu Virusul Imunodeficienţei Umane (HIV). Lopinavir/ritonavir realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecţiei în organismul dumneavoastră.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
* Lopinavir/ritonavir este folosit de copii cu vârsta de cel puţin 2 ani, adolescenţi şi adulţi infectaţi cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
* Lopinavir/Ritonavir Viatris conţine substanţele active lopinavir şi ritonavir. Lopinavir/ritonavir este un medicament antiretroviral. Aparţine unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
* Lopinavir/ritonavir se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră şi va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris** **dacă:**

* sunteţi alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
* aveţi afecţiuni severe ale ficatului.

**Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:**

* astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obişnuit pentru tratamentul simptomelor alergice –aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripţie medicală);
* midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietăţii şi/sau a tulburărilor de somn);
* pimozidă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei);
* quetiapină (utilizată pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare şi tulburării majore depresive);
* lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
* ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
* cisapridă (utilizată pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
* ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
* amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
* lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
* lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
* alfuzosin (utilizat la bărbaţi pentru tratamentul simptomelor determinate de creşterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP));
* acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecţiilor pielii determinate de *Staphylococc,* cum sunt impetigo şi dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecţiilor oaselor şi articulaţiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Alte medicamente şi Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
* colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
* elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
* ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir (utilizat pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
* neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân)
* avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecţie);
* sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecţie, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris)**;
* preparate care conţin sunătoare *(Hypericum perforatum).*

Pentru informaţii privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiţi lista medicamentelor de la punctul de mai jos ‘Alte medicamente şi Lopinavir/Ritonavir Viatris’.**

Dacă luaţi oricare dintre aceste medicamente întrebaţi medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luaţi pentru celelalte afecţiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

**Atenţionări şi precauţii**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să utilizaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris.

**Informaţii importante**

* Persoanele tratate cu lopinavir/ritonavir pot să dezvolte în continuare infecţii sau alte afecţiuni asociate cu infecţia cu HIV şi SIDA. De aceea, este important să rămâneţi sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

**Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi/aţi avut sau copilul dumneavoastră are/a avut**

* **Hemofilie** de tip A şi B deoarece lopinavir/ritonavir poate creşte riscul de sângerare.
* **Diabet zaharat** deoarece s-a raportat creşterea zahărului în sânge la pacienţii trataţi cu lopinavir/ritonavir.
* Istoric de **afecţiuni ale ficatului** deoarece pacienţii cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariţie a reacţiilor adverse hepatice severe şi potenţial fatale.

**Spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are**

* Greaţă, vărsături, dureri abdominale, dificultăţi la respiraţie şi slăbiciune severă a musculaturii picioarelor şi braţelor deoarece aceste simptome indică creşterea valorilor acidului lactic în sânge.
* Sete, urinare frecventă, vedere înceţoşată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creşterea valorilor zahărului în sânge.
* Greaţă, vărsături, dureri abdominale precum şi creşterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamaţia pancreasului) şi aceste simptome pot sugera această boală.
* La unii pacienţi cu infecţie HIV avansată şi cu istoric de infecţii oportuniste, pot să apară semne şi simptome de inflamaţie ale unei infecţii anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătăţirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecţiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.

După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă ţesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm spuneţi imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.

* **Rigiditate articulară, dureri permanente şi durere** (în special ale şoldului, genunchiului şi umărului) şi dificultăţi în mişcare deoarece unii pacienţi care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distrugerea ţesutului osos cauzată de pierderea vascularizaţiei la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcţiei sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câţiva din numeroşii factori de risc de apariţie a acestei afecţiuni.
* **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
* Simptome de ameţeală, stare de confuzie, leşin sau senzaţie de bătăi cardiace anormale. Lopinavir/ritonavir poate cauza modificări ale ritmului şi a activităţii electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

**Alte medicamente şi Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi, aţi luat recent sau aţi putea lua orice alte medicamente.**

* antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
* medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib şi nilotinib, de asemenea vincristină şi vinblastină);
* anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar și warfarină);
* antidepresive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
* medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină şi valproat);
* antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
* medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi și ‘**Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris**’ de mai sus);
* medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
* medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir şi sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
* medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecţie (de exemplu sildenafil şi tadalafil);
* acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecţiilor oaselor şi articulaţiilor (de exemplu osteomielită);
* medicamente pentru inimă incluzând:
* digoxină
* blocanţi ale canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
* medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
* antagonişti CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
* inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
* medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
* levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
* medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
* medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronşic şi al altor afecţiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
* medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
* medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus);
* medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsaţi de fumat (de exemplu bupropionă);
* medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
* medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
* inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (de exemplu efavirenz, nevirapină)
* contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de plasture pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive)**;
* inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
* sedative (de exemplu midazolam administrat prin injectare);
* corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon).

Pentru informaţii privind medicamentele pe care nu trebuie să le luaţi concomitent cu lopinavir/ritonavir, **citiţi lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi, aţi luat recent sau este posibil să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

**Medicamente pentru tulburările de erecţie (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

* **Nu luaţi lopinavir/ritonavir** dacă utilizaţi în prezent avanafil sau vardenafil.
* Nu trebuie să luaţi lopinavir/ritonavir concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul **Nu luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris** de mai sus**).**
* Dacă luaţi sildenafil sau tadalafil concomitent cu lopinavir/ritonavir, puteți prezenta risc de reacţii adverse cum sunt tensiune arterială mică, leşin, tulburări de vedere şi erecţie prelungită cu durata de peste 4 ore. Dacă erecţia durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiţi **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

**Contraceptive**

* Dacă luaţi un contraceptiv oral sau utilizaţi un plasture contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizaţi o metodă de contracepţie suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece lopinavir/ritonavir poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale şi a celor sub formă de plasture.

**Sarcina şi alăptarea**

* Spuneţi **imediat** medicul dumneavoastră dacă intenţionaţi să aveţi un copil, sunteţi gravidă, credeţi că aţi putea fi gravidă sau dacă alăptaţi.
* Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
* Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

**Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor**

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale lopinavir/ritonavir asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi utilaje dacă apare orice reacţie adversă (de exemplu greaţă) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activităţi în siguranţă. Dacă este cazul adresaţi-vă medicului dumneavoastră.

**Lopinavir/Ritonavir Viatris conţine sodiu**

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică „practic nu conţine sodiu”.

**3. Cum să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Este important să înghiţiţi comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Viatris întregi, fără să le mestecaţi, sparge sau sfărâmaţi. Pacienții care au dificultăți la înghițirea comprimatelor trebuie să verifice disponibilitatea unor forme de prezentare mai adecvate.

Întotdeauna luaţi acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur cum trebuie să luaţi medicamentul dumneavoastră.

**Cât şi când trebuie să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris?**

**Utilizarea la adulţi**

* La adult doza uzuală este de 400 mg/100 mg de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Pacienţii adulţi care nu au utilizat anterior alte medicamente antiretrovirale pot să ia de asemenea lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza de lopinavir/ritonavir care trebuie administrată. Pacienţii adulţi care au luat anterior alte medicamente antiretrovirale pot lua lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800/200 mg, dacă medicul decide că este cazul.
* Nu trebuie să se utilizeze lopinavir/ritonavir o dată pe zi concomitent cu efavirenz, nevirapină, carbamazepină, fenobarbital şi fenitoină.
* Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

**Utilizarea la copii cu vârsta de 2 ani şi peste**

* Pentru copii, medicul dumneavoastră stabileşte doza exactă (numărul de comprimate) în funcţie de înălţimea şi greutatea copilului.
* Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Lopinavir/ritonavir este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate filmate de 200 mg/50 mg. Alte forme ale acestui medicament pot fi mai potrivite pentru copii; adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luaţi mai mult decât trebuie din Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Dacă v-aţi dat seama că aţi luat mai mult decât trebuie din lopinavir/ritonavir, adresaţi-vă imediat medicului dumneavoastră.
* Dacă nu puteţi lua legătura cu medical dumneavoastră, adresaţi-vă unităţii de primiri urgenţe a celui mai apropiat spital.

**Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitaţi să luaţi Lopinavir/Ritonavir Viatris**

*Dacă luați lopinavir/ritonavir de două ori pe zi*

* Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
* Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

*Dacă luați lopinavir/ritonavir o dată pe zi*

* Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 12 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
* Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 12 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră întrerupeţi utilizarea Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Nu întrerupeţi tratamentul şi nu modificaţi doza zilnică de lopinavir/ritonavir fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
* Lopinavir/ritonavir trebuie administrat întotdeauna de două ori pe zi, în fiecare zi pentru a permite controlul infecţiei cu HIV, indiferent de cât de bine vă simţiţi.
* Luând lopinavir/ritonavir, aşa cum vi s‑a recomandat, asigură cea mai bună şansă de a întârzia dezvoltarea rezistenţei la medicament.
* În cazul în care o reacţie adversă vă împiedică să luaţi lopinavir/ritonavir aşa cum v-a fost recomandat, spuneţi imediat medicului dumneavoastră.
* Trebuie să aveţi întotdeauna lopinavir/ritonavir la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveţi nevoie de spitalizare, asiguraţi-vă că aveţi suficient lopinavir/ritonavir, cel puţin până când puteţi procura din nou medicamentul.
* Continuaţi să luaţi medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, lopinavir/ritonavir poate provoca reacţii adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiţi reacţiile adverse provocate de lopinavir/ritonavir de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicaţii ale infecţiei cu HIV.

În timpul tratamentului infecţiei cu HIV pot să crească greutatea şi valorile grăsimilor şi ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate şi a stilului de viaţă şi uneori, creşterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

**Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienţii care au luat acest medicament.** Trebuie să spuneţi imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitaţi asistenţă medicală.

**Foarte frecvente**: pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

* diaree;
* greaţă;
* infecţii ale căilor respiratorii superioare.

**Frecvente**: pot să afecteze până la 1 persoană din 10

* inflamaţie a pancreasului;
* vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară şi superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
	+ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamție a pancreasului).
* umflare sau inflamaţie a stomacului, intestinului subţire şi a colonului;
* creştere a concentraţiilor colesterolului în sânge, creştere a concentraţiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
* scădere a capacităţii organismului de a controla concentraţia zahărului în sânge, inclusiv diabet zaharat, scădere în greutate;
* număr scăzut de globule roşii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecţiilor;
* erupţie trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
* ameţeli, anxietate, dificultăţi la adormire;
* senzaţie de oboseală, slăbiciune şi lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
* hemoroizi;
* inflamaţie a ficatului, inclusiv creştere a enzimelor hepatice;
* reacţii alergice incluzând urticarie şi inflamaţie a gurii;
* infecţii ale căilor respiratorii inferioare;
* mărirea ganglionilor limfatici;
* impotenţă, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruaţiei;
* tulburări ale muşchilor cum sunt slăbiciune musculară şi spasme musculare, durere articulară, durere musculară şi de spate;
* leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
* transpiraţii nocturne, mâncărimi, erupţie trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecţii ale pielii, inflamaţii ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau ţesuturi.

**Mai puțin frecvente**: pot să afecteze până la 1 persoană din 100

* vise anormale;
* pierdere sau modificare a simţului gustului;
* cădere a părului;
* o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
* formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
* inflamaţie a vaselor de sânge şi a capilarelor;
* inflamaţie a căilor biliare;
* tremurături necontrolate ale corpului;
* constipaţie;
* inflamaţie a venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
* uscăciune a gurii;
* incapacitatea de a vă controla intestinele;
* inflamaţie a primei porţiuni a intestinului subţire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
* prezenţa de globule roşii în urină;
* colorarea în galben a pielii şi a albului ochilor (icter);
* depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
* lipsa funcţionării testiculelor;
* debutul unor simptome determinate de o infecţie inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunităţii);
* creştere a poftei de mâncare;
* valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roşii din sânge) în sânge;
* scădere dorinţei sexuale;
* inflamaţie a rinichilor;
* distrugerea ţesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
* leziuni sau ulceraţii la nivelul cavităţii bucale, inflamaţie a stomacului şi intestinelor;
* insuficienţă renală;
* distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
* zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, ţiuit sau şuierătură;
* tremurături;
* închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii);
* vertij (senzaţie de învârtire);
* tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
* creştere în greutate.

**Rare**: poate afecta până la 1 din 1000 persoane

* erupţii şi pustule severe sau care pun viaţa în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson şi eritem polimorf).

**Cu frecvenţă necunoscută**: frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile

* pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacţiile adverse devine gravă sau dacă observaţi orice reacţie adversă nemenţionată în acest prospect, vă rugăm să spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă aveţi orice reacţie adversă spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacţie adversă nemenţionată în acest prospect. Puteţi de asemenea să raportaţi reacţiile adverse direct prin sistemul național de raportare menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi ajuta la furnizarea mai multor informaţii referitoare la siguranţa acestui medicamentului.

**5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris**

A nu se lăsa acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru recipiente din plastic, a se utiliza în termen de 120 de zile de la prima deschidere.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Lopinavir/Ritonavir Viatris**

* Substanţele active sunt lopinavir şi ritonavir.
* Celelalte componente sunt laurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru, copovidonă, stearil fumarat de sodiu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, hidroxipropilceluloză, talc, polisorbat 80.

**Cum arată Lopinavir/Ritonavir Viatris şi conţinutul ambalajului**

Comprimatele filmate de Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg sunt de culoare albă, filmate, ovale, biconvexe, cu margine teşită, marcate cu „MLR4” pe o față a comprimatului şi neted pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în ambalaje multiple de blistere de 60 sau 60 x 1 (2 cutii de 30 sau 30 x 1) de comprimate filmate şi în flacoane din plastic (conţinând un desicant, care **nu** trebuie consumat) de 60 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park,

Mulhuddart, Dublin 15,

DUBLIN

Irlanda

**Fabricantul:**

Mylan Hungary Kft

H-2900 Komárom, Mylan utca 1

Ungaria

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Viatris Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00 | **Lietuva**Viatris UABTel: + 370 5 205 1288 |
| **България**Майлан ЕООДТел: +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 ApSTlf: +45 28 11 69 32 | **Malta**V.J Salomone Pharma LtdTel: + 356 21 22 01 74 |
| **Deutschland**Viatris Healthcare GmbHTel: +49 800 0700 800 | **Nederland**Mylan BVTel: +31 (0)20 426 3300 |
| **Eesti**Viatris OÜTel: + 372 6363 052 | **Norge**Viatris ASTlf: + 47 66 75 33 00 |
| **Ελλάδα** Viatris Hellas LtdΤηλ: +30 2100 100 002 | **Österreich**Arcana Arzneimittel GmbHTel: +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 SantéTél: +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 SRLTel: +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 OyPuh/Tel: +358 20 720 9555 |
| **Κύπρος**CPO Pharmaceuticals LimitedΤηλ: +357 22863100 | **Sverige**Viatris AB Tel: + 46 (0)8 630 19 00 |
| **Latvija**Viatris SIATel: + 371 676 055 80 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.