

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, v kombinaciji s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Bela, približno ovalna, bikonvexna filmsko obložena tableta z zglaženim robom, dimenzij približno 15,0 mm x 8,0 mm, z vtisnjeno oznako "MLR4" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete

Bela, približno ovalna, bikonvexna filmsko obložena z zglaženim robom, dimenzij približno 18,8 mm x 10,0 mm, z vtisnjeno oznako "MLR3" na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Lopinavir/ritonavir je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indiciran za zdravljenje odraslih, mladostnikov in otrok, starejših od dveh let, okuženih z virusom (HIV-1), ki povzroča imunsko pomanjkljivost.

Izbira lopinavirja/ritonavirja za zdravljenje s HIV-1 okuženih in z zaviralci proteaz že zdravljenih bolnikov mora temeljiti na individualnem preizkusu odpornosti virusa in anamnezi bolnikovega zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Lopinavir/ritonavir morajo predpisovati zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe z virusom HIV.

Tablete z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno žvečiti, lomiti ali drobiti.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki

Standardni priporočeni odmerek tablet z lopinavirjem/ritonavirjem je 400 mg/100 mg (dve 200 mg/50 mg tableti) dvakrat na dan, s hrano ali brez nje. Če je za obravnavo bolnika treba pretehtati uporabo enkrat na dan, pride pri odraslih bolnikih v poštev uporaba tablet lopinavirja/ritonavirja v odmerku 800 mg/200 mg (štiri 200 mg/50 mg tablete) enkrat na dan s hrano ali brez nje. Uporabo enkrat na dan je treba omejiti na tiste odrasle bolnike, ki imajo le zelo malo mutacij, povezanih z zaviralci proteaz (manj kot 3 takšne mutacije v skladu z rezultati klinične študije; za celoten opis populacije glejte poglavje 5.1), in upoštevati je treba tveganje manjše trajnosti virusne supresije (glejte poglavje 5.1) in večje tveganje driske (glejte poglavje 4.8) v primerjavi s priporočeno standardno uporabo dvakrat na dan.

Pediatrična populacija (od 2. leta dalje)

Odmerek tablet lopinavir/ritonavir za odrasle (400 mg/100 mg dvakrat na dan) lahko uporabite pri otrocih, ki tehtajo 40 kg ali več ali imajo telesno površino* večjo od 1,4 m². Za otroke, ki tehtajo manj kot 40 kg ali imajo telesno površino med 0,5 in 1,4 m² ter zmorejo pogotniti tablete, glejte spodnjo preglednico s priporočili za odmerjanje. Na podlagi dosedanjih podatkov, ki so na razpolago, se lopinavirja/ritonavirja ne sme odmerjati enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 5.1).

Pred predpisovanjem 100 mg/25 mg tablet z lopinavirjem/ritonavirjem, je potrebno pri dojenčkih in mlajših otrocih oceniti sposobnost požiranja celih tablet. Za dojenčke in majhne otroke, ki ne morejo pogoltniti tablet, je treba preveriti razpoložljivost primernejše farmacevtske oblike, ki vsebuje lopinavir/ritonavir.

Spodnja preglednica vsebuje smernice za odmerjanje 100 mg/25 mg tablet z lopinavirjem/ritonavirjem na osnovi telesne mase in telesne površine.

Smernice za pediatrično odmerjanje brez sočasne uporabe efavirenza ali nevirapina*		
Telesna masa (kg)	Telesna površina (m ²)	Priporočeno število 100 mg/25 mg tablet dvakrat na dan
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tableti (200 mg/50 mg)
> 25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tablete (300 mg/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tablete (400 mg/100 mg)

*priporočila za odmerjanje na osnovi telesne mase so pripravljena na osnovi omejenih podatkov

Če je za bolnika bolj priročno, se za doseganje priporočenega odmerka lahko razmisli o samostojnem dajanju 200 mg/50 mg tablet lopinavirja/ritonavirja ali v kombinaciji s 100 mg/25 mg tabletami lopinavirja/ritonavirja.

* Telesno površino lahko izračunamo po enačbi

$$\text{telesna površina (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{telesna višina (cm)} \times \text{telesna masa (kg)}) / 3600}$$

Otroci, mlajši od 2 let

Varnost in učinkovitost uporabe lopinavirja/ritonavirja pri otrocih, mlajših od 2 let še ni bila ugotovljena. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočila o odmerjanju ni mogoče podati.

Sočasno zdravljenje: efavirenz ali nevirapin

Spodnja preglednica vsebuje smernice za odmerjanje tablet z lopinavirjem/ritonavirjem na osnovi telesne površine pri kombiniranem zdravljenju z efavirenzom ali nevirapinom pri otrocih.

Smernice za odmerjanje pri pediatrični skupini ob sočasni uporabi efavirenza ali nevirapina*	
Telesna površina (m ²)	Priporočeni odmerek lopinavirja/ritonavirja (mg) dvakrat na dan*.
≥ 0,5 do < 0,8	200 mg/50 mg tablete
≥ 0,8 do < 1,2	300 mg/75 mg tablete
≥ 1,2 do < 1,4	400 mg/100 mg tablete

* Tablet ni dovoljeno žvečiti, lomiti ali drobiti.

V poštev pride tudi uporaba tablet zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris 200/50 mg samih ali v kombinaciji s tabletami zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris 100/25 mg, da bi dosegli priporočeni odmerek.

Okvara jeter

Pri bolnikih, okuženih z virusom HIV in blago do zmerno jetrno okvaro so opazili za približno 30 % večjo izpostavljenost lopinavirju, vendar ni pričakovati, da bi to bilo klinično pomembno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro podatkov ni na voljo. Ti bolniki ne smejo prejeti lopinavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati povečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Nosečnost in poporodno obdobje

- Med nosečnostjo in po porodu prilagoditev odmerka lopinavirja/ritonavirja ni potrebna.
- Zaradi pomanjkanja farmakokinetičnih in kliničnih podatkov, uporaba lopinavirja/ritonavirja enkrat na dan pri nosečnicah ni priporočljiva.

Način uporabe

Tablete zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se jemljejo peroralno. Potrebno jih je pogoltniti cele in ne žvečiti, prelomiti ali zdrobiti. Tablete lopinavirja/ritonavirja se lahko jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Huda okvara jeter.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Zato se lopinavirja/ritonavirja ne sme uporabljati sočasno z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana koncentracija v plazmi povezana z resnimi in/ali smrtno nevarnimi učinki. Med takšna zdravila spadajo:

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
Povečanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil		
Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa ₁	alfuzosin	Povečana koncentracija alfuzosina v plazmi, ki lahko povzroči hudo hipotenzijo. Sočasna uporaba z alfuzosinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Antianginozna zdravila	ranolazin	Povečana koncentracija ranolazina v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
Antiaritmiki	amjodaron, dronedaron	Povečana koncentracija amjodarona in dronedarona v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje za motnje srčnega ritma ali druge resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
Antibiotik	fusidna kislina	Povečana koncentracija fusidne kisline v plazmi. Sočasna uporaba fusidne kisline je kontraindicirana pri dermatoloških okužbah. (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za zdravljenje raka	neratinib	Zvišana koncentracija neratiniba v plazmi, ki lahko poveča tveganje za resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
	venetoklaks	Zvišana koncentracija venteloklaksa v plazmi. Povečano tveganje za sindrom tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.5).
Zdravila za zdravljenje protina	kolhicin	Povečana koncentracija kolhicina v plazmi. Možnost za resne in/ali življenjsko ogrožajoče neželene učinke pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Antihistaminiki	astemizol, terfenadin	Povečana koncentracija astemizola in terfenadina v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tema zdraviloma (glejte poglavje 4.5).
Antipsihotiki/ nevroleptiki	lurasidon	Povečana koncentracija lurasidona v plazmi, ki lahko poveča možnost za resne in/ali življenje ogrožajoče neželene učinke (glejte poglavje 4.5).
	pimozid	Povečana koncentracija pimozida v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje za resne hematološke nepravilnosti ali druge resne neželene učinke tega zdravila (glejte poglavje 4.5).
	kvetiapin	Povečana plazemska koncentracija kvetiapina, ki lahko vodi v komo. Sočasna uporaba s kvetiapiinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).
Alkaloidi ergot	dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin	Povečana koncentracija derivatov ergot alkaloidov, kar povzroči akutno toksičnost zaradi derivatov ergot alkaloidov, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.5).
Zdravilo za motiliteto prebavil	cisaprid	Povečana koncentracija cisaprida v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje resnih motenj srčnega ritma, povezanih s tem zdravilom (glejte poglavje 4.5).
Zdravila z direktnim delovanjem proti virusu hepatitisa C	elbasvir/grazoprevir	Povečano tveganje za povišanje alanin aminotransferaze (ALT) (glejte poglavje 4.5).

Skupina zdravil	Zdravilo znotraj skupine	Razlog
Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov		
Zaviralci HMG Co-A reduktaze	lovastatin, simvastatin	Večje koncentracije lovastatina in simvastatina v plazmi; zaradi tega obstaja večje tveganje za mioopatijo, vključno z rabdomiolizo (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci mikrosomskega transportnega proteina trigliceridov (MTTP)	lomitapid	Povečane koncentracije lomitapida v plazmi (glejte poglavje 4.5).
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)	avanafil	Povečane plazemske koncentracije avanafila (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
	sildenafil	Kontraindiciran je samo v primeru uporabe za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH). Povečana koncentracija sildenafil v plazmi. Zaradi tega obstaja večja možnost neželenih učinkov, povezanih s sildenafilom (med takšnimi sta hipotenzija in sinkopa). Glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.5 za sočasno uporabo sildenafil pri bolnikih z erektilno disfunkcijo.
	varidenafil	Povečana koncentracija vardenafila v plazmi (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
Sedativi/hipnotiki	peroralni midazolam, triazolam	Povečana koncentracija peroralnega midazolama in triazolama v plazmi. Zaradi tega obstaja večje tveganje skrajne sedacije in depresije dihanja zaradi teh zdravil. Za previdnostne ukrepe pri parenteralni uporabi midazolama glejte poglavje 4.5.
Zmanjšanje koncentracije zdravila z lopinavirjem/ritonavirjem		
Zdravila rastlinskega izvora	Šentjanževka	Zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (<i>Hypericum perforatum</i>) zaradi tveganja za zmanjšanje plazemske koncentracije in zmanjšanje kliničnih učinkov lopinavirja in ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki s sočasnimi boleznimi

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost lopinavirja/ritonavirja nista ugotovljeni pri bolnikih s pomembnimi osnovnimi boleznimi jeter. Lopinavir/ritonavir je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3). Bolnike s kroničnim hepatitisom B in C, ki dobivajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, bolj ogrožajo hudi in potencialno usodni neželeni učinki na jetrih. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja proti hepatitisu B in C je treba upoštevati tudi ustrezne informacije o teh zdravilih.

Pri bolnikih z obstoječo okvaro delovanja jeter, vključno s kroničnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato jih je treba

nadzirati v skladu s standardno prakso. Če pri takšnih bolnikih obstajajo znaki slabšanja bolezni jeter, je treba razmisliti o prekinitvi ali opustitvi zdravljenja.

Poročali so o povečanih koncentracijah transaminaz z ali brez povečanja koncentracije bilirubina v plazmi pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, in pri posameznikih, zdravljenih po izpostavljenosti okužbi kot profilaksa, že 7 dni po začetku zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. V nekaterih primerih je prišlo do resne disfunkcije jeter.

Pred začetkom zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem je potrebno ustrezno laboratorijsko testiranje, med zdravljenjem pa strogo nadzorovanje.

Okvara ledvic

Ledvični očistek lopinavirja in ritonavirja je zanemarljiv, zato pri bolnikih z okvaro ledvic ni pričakovati zvečane koncentracije v plazmi. Ker sta lopinavir in ritonavir v veliki meri vezana na beljakovine, ni verjetno, da bi ju hemodializa ali peritonealna dializa odstranila v pomembni meri.

Hemofilija

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz, so poročali o povečanju krvavitav, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozami. Nekateri bolniki so dobili dodaten faktor VIII. V več kot polovici primerov so zdravljenje z zaviralci proteaz nadaljevali ali znova uvedli, če je bilo zdravljenje prekinjeno. Pokazalo se je vzročno razmerje, a mehanizem delovanja ni razjasnjen. Bolnike s hemofilijo je zato treba seznaniti z možnostjo, da se zveča nagnjenost h krvavitvam.

Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so dobivali lopinavir/ritonavir (vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija), so bili opisani primeri pankreatitisa. Večinoma so imeli ti bolniki anamnezo pankreatitisa in/ali hkratnega zdravljenja z drugimi zdravili, povezanimi s pankreatitisom. Izrazito zvišanje trigliceridov je dejavnik tveganja za pankreatitis. Bolnike z napredovalo boleznijo HIV utegneta ogrožati zvišanje trigliceridov in pankreatitis.

Na pankreatitis je treba pomisliti, če se pojavijo klinični simptomi (navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu) ali nenormalne laboratorijske vrednosti (npr. zvišanje serumske lipaze ali amilaze), ki nakazujejo pankreatitis. Bolnike s temi znaki oz. simptomi je treba pregledati. Če se diagnozo pankreatitisa potrdi, je treba zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Vnetni sindrom imunske rekonstitucije

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Povezani primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jiroveci* povzročena pljučnica. Kakršnekoli vnetne simptome je treba obravnavati in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno.

Ob začetku imunske rekonstitucije so poročali tudi o pojavu avtoimunskih bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunske hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki jo povzroča virus HIV, dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART – "combination antiretroviral therapy") ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Podaljšanje intervala PR

Ugotovljeno je, da kombinacija lopinavir/ritonavir nekaterim zdravim odraslim osebam zmerno in asimptomatsko podaljša interval PR. Med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem so redko poročali o atrioventrikularnem bloku 2. ali 3. stopnje pri bolnikih, ki so imeli osnovno organsko bolezen in že obstoječe nepravilnosti prevodnega sistema, in bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki podaljšajo interval PR (npr. verapamil ali atazanavir). Lopinavir/ritonavir je potrebno pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi to povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati, kot je klinično ustrezno.

Medsebojno delovanje zdravil

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris vsebuje lopinavir in ritonavir, ki zavirata izoobliko CYP3A P450. Lopinavir/ritonavir pogosto zveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki se v prvi vrsti presnavljajo s CYP3A. Zvečana koncentracija sočasno uporabljenih zdravil v plazmi lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Močni zaviralci CYP3A4 kot so zaviralci proteaz lahko povečajo izpostavljenost bedakilinu, kar bi potencialno lahko povečalo tveganje za neželene učinke povezane z bedakilinom. Zato se je treba izogibati kombinaciji bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem. Vendar pa je, če je korist večja od tveganja, pri sočasni uporabi bedakilina z lopinavirjem/ritonavirjem potrebna previdnost. Priporoča se pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).

Sočasna uporaba delamanida z močnim zaviralcem CYP3A (kot je lopinavir/ritonavir) lahko poveča izpostavljenost presnovku delamanida, ki ga povezujejo s podaljšanjem intervala QTc. Zato se v primeru, če se sočasno dajanje delamanida z lopinavirjem/ritonavirjem smatra za potrebno, skozi celotno obdobje zdravljenja z delamanidom priporoča zelo pogosto spremljanje EKG-ja (glejte poglavje 4.5 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).

Pri bolnikih, ki so jih zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A, kot je ritonavir, so poročali o življenjsko ogrožajočem in smrtnem medsebojnem delovanju. Sočasna uporaba kolhicina je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Kombinacija lopinavirja/ritonavirja s/z:

- tadalafilom, uporabljenim za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- riociguatom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);

- fusidno kislino pri osteoartikularnih okužbah ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5);
- rivaroksabanom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Uporaba lopinavirja/ritonavirja v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je zdravljenje z atorvastatinom nujno, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in natančno spremljati varnost. Previdnost je potrebna tudi pri hkratni uporabi lopinavirja/ritonavirja z rosuvastatinom; razmisliti je treba o zmanjšanju odmerkov. Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem HMG-CoA reduktaze, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci PDE5

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju sildenafilu ali tadalafilu za zdravljenje erektilne disfunkcije bolnikom, ki dobivajo lopinavir/ritonavir. Pričakovati je treba, da sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja in teh zdravil bistveno poveča njihovo koncentracijo in lahko povzroči spremljajoče neželene učinke, npr. hipotenzijo, sinkopo, motnje vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.5). Sočasna uporaba avanafilu ali vardenafilu in lopinavirja/ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije in lopinavirja/ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju lopinavirja/ritonavirja in zdravil, ki podaljšujejo interval QT; takšna so npr. klorfeniramin, kinidin, eritromicin, klaritromicin. Lopinavir/ritonavir lahko dejansko zveča koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, to pa lahko zveča njihove neželene učinke na srce. V predkliničnih raziskavah lopinavirja/ritonavirja so poročali o učinkih na srce, zato možnih učinkov lopinavirja/ritonavirja na srce trenutno ni mogoče izključiti (glejte poglavji 4.8 in 5.3).

Sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja in rifampicina ni priporočljiva. Rifampicin v kombinaciji z lopinavirjem/ritonavirjem povzroči veliko zmanjšanje koncentracij lopinavirja s posledičnim pomembnim zmanjšanjem terapevtskega učinka lopinavirja. Zadostno izpostavljenost kombinaciji lopinavir/ritonavir se lahko doseže z uporabo višjega odmerka lopinavirja/ritonavirja, vendar je to povezano z večjim tveganjem za jetrno in gastrointestinalno toksičnost. Zato se je taki sočasni uporabi treba izogibati, razen če se presodi, da je nujno potrebna (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja in flutikazona ali drugih glukokortikoidov, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot sta budezonid in triamcinolon, ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja preseže tveganje za pojav sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in z zaviralnim vplivom na nadledvično žlezo (glejte poglavje 4.5).

Drugo

Lopinavir/ritonavir ne ozdravi okužbe z virusom HIV ali aidsa. Osebe, ki jemljejo lopinavir/ritonavir, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z virusom HIV in boleznijo AIDS.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatrix vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatrix vsebuje lopinavir in ritonavir, ki *in vitro* oba zavirata izoobliko CYP3A P450. Sočasna uporaba lopinavirja/ritonavirja in zdravil, ki se primarno presnavljajo s CYP3A, lahko zveča koncentracijo drugega zdravila v plazmi, to pa lahko zveča ali podaljša njegove terapevtske in neželene učinke. Kombinacija lopinavir/ritonavir v klinično pomembnih koncentracijah ne zavira CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ali CYP1A2 (glejte poglavje 4.3).

In vivo je bilo dokazano, da kombinacija lopinavir/ritonavir inducira svojo lastno presnovo in zveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo z encimi citokroma P450 (vključno s CYP2C9 in

CYP2C19) in z glukuronidacijo. To lahko zmanjša plazemske koncentracije in potencialno zmanjša učinkovitost sočasno uporabljenih zdravil.

Zdravila, ki so kontraindicirana prav zaradi pričakovane izrazitosti interakcije in potenciala za resne neželene učinke, so navedena v poglavju 4.3.

Vse študije interakcij, če ni drugače navedeno, so bile izvedene s kapsulami lopinavirja/ritonavirja, kar je pomenilo za približno 20 % nižjo izpostavljenost lopinavirju kot pri tabletah z jakostjo 200 mg/50 mg.

Znana in teoretična medsebojna delovanja z izbranimi protiretrovirusnimi in neprotiretrovirusnimi zdravili so navedena v spodnji preglednici. Ta seznam ni vseključujoč ali izčrpen. Upoštevati je potrebno SmPC posameznega zdravila.

Preglednica medsebojnih delovanj

V spodnji preglednici so navedena medsebojna delovanja med lopinavirjem/ritonavirjem in sočasno uporabljenimi zdravili (povečanje je označeno z "↑", zmanjšanje z "↓" in ni spremembe z "↔").

Če ni navedeno drugače, so bile spodaj omenjene študije opravljene s priporočenim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja (tj. 400 mg/100 mg dvakrat na dan).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Protiretrovirusna zdravila</i>		
<i>Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
lamivudin	lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
abakavir, zidovudin	abakavir, zidovudin: zaradi povečane glukuronidacije zaradi lopinavirja/ritonavirja se koncentracija lahko zmanjša.	Klinični pomen zmanjšane koncentracije abakavirja in zidovudina ni znan.
dizoproksiltenofovirjev fumarat (DF), 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata)	tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna. Večja koncentracija tenofovirja bi lahko povečala z njim povezane neželene učinke, vključno z ledvičnimi motnjami.
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
efavirenz, 600 mg enkrat na dan	lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Za priporočila glede odmerjanja zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris glejte poglavje 4.2 ali razmislite o alternativnem zdravljenju. Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z efavirenzem.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
nevirapin, 200 mg dvakrat na dan	lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Za priporočila glede odmerjanja zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris glejte poglavje 4.2 ali razmislite o alternativnem zdravljenju. Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se ne sme uporabljati enkrat na dan v kombinaciji z nevirapinom.
etravirin (lopinavir /ritonavir tableta 400 mg/100 mg dvakrat na dan)	etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
rilpivirin (lopinavir/ ritonavir kapsula 400 mg/100 mg dvakrat na dan)	rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (zavrtje encimov CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris z rilpivirinom povzroči povečanje plazemskih koncentracij rilpivirina, vendar prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Zaviralci HIV CCR5</i>		
maravirok	maravirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Med sočasno uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris 400 mg/100 mg dvakrat na dan je potrebno odmerek maraviroka zmanjšati na 150 mg dvakrat na dan.
<i>Zaviralci integraze</i>		
raltegravir	raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
Sočasna uporaba z drugimi zaviralci proteaz HIV (PI) Glede na trenutne terapevtske smernice dvotirno zdravljenje z zaviralci proteaz praviloma ni priporočljivo.		
fosamprenavir/ ritonavir (700 mg/100 mg dvakrat na dan) (lopinavir/ ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan) ali fosamprenavir (1400 mg dvakrat na dan) (lopinavir/ ritonavir 533 mg/133 mg dvakrat na dan)	fosamprenavir: koncentracija amprenavirja se bistveno zmanjša.	Bolnikom, ki so že dobivali zaviralce proteaz, je sočasna uporaba večjih odmerkov fosamprenavirja (1400 mg dvakrat na dan) z lopinavirjem/ritonavirjem 533 mg/133 mg dvakrat na dan povečala incidenco neželenih učinkov na prebavila in zvišanja ravni trigliceridov s kombinirano shemo. Ob tem se virološka učinkovitost v primerjavi s standardnimi odmerki fosamprenavirja/ritonavirja ni povečala. Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se ne sme dajati enkrat dnevno v kombinaciji z amprenavirjem.
tipranavir/ ritonavir (500 mg/100 mg dvakrat na dan)	lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva.
Zdravila za uravnavanje izločanja želodčne kisline		
omeprazol (40 mg enkrat na dan)	omeprazol: ↔ lopinavir: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
ranitidin (enkratni odmerek 150 mg)	ranitidin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna
Zaviralec adrenergičnih receptorjev alfa₁		
alfuzosin	alfuzosin: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati povečanje koncentracije alfuzosina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča z alfuzosinom povezana toksičnost, vključno s hipotenzijo.
Analgetiki		
fentanil	fentanil: Povečano tveganje za neželene učinke (dihalna stiska, sedacija) zaradi višjih plazemskih koncentracij, ki jih povzroči lopinavir/ritonavir z zavrtjem CYP3A4.	V primeru sočasnega jemanja fentanila in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se priporoča skrbno spremljanje neželenih učinkov (predvsem dihalne stiske, pa tudi sedacije).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Antianginozna zdravila</i>		
ranolazin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij ranolazina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in ranolazina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiaritmiki</i>		
amjodaron, dronedaron	amjodaron, dronedaron: koncentracija se lahko poveča zaradi inhibicije CYP3A4 s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in amjodarona ali dronedarona je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), ker se lahko poveča tveganje za aritmije ali druge resne neželene učinke.
digoksin	digoksin: zaradi zavrtja P-glikoproteina s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja se lahko koncentracija v plazmi poveča. Povečana koncentracija digoksina se sčasoma lahko zmanjša, ko se razvije indukcija Pgp.	V primeru sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in digoksina je potrebna previdnost. Priporočljivo je terapevtsko spremljanje koncentracije digoksina, če je tomogoče. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris bolnikom, ki jemljejo digoksin, kajti pričakovati je treba, da akutno zavrtje Pgp z ritonavirjem bistveno poveča koncentracijo digoksina. Uvedba digoksina bolnikom, ki že jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris, bo koncentracijo digoksina verjetno povečala manj, kot bi ga pričakovali.
bepiril, sistemski lidokain in kinidin	bepiril, sistemski lidokain in kinidin: Med sočasnim zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko poveča.	Potrebna je previdnost in priporočljivo je spremljanje terapevtske koncentracije zdravila, če je to mogoče.
<i>Antibiotiki</i>		
klaritromicin	klaritromicin: zaradi zavrtja CYP3A s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja je treba pričakovati zmerno povečanje AUC klaritromicina.	Pri bolnikih z okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) pride v poštev zmanjšanje odmerka klaritromicina (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic je treba klaritromicin sočasno z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris uporabljati previdno.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Zdravila za zdravljenje raka in zaviralci kinaz</i>		
abemaciclib	Zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Sočasni uporabi abemacicliba in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se je potrebno izogniti. Če se sočasni uporabi ni možno izogniti, za priporočila glede prilagoditve odmerka glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za abemaciclib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani z abemaciclibom.
apalutamid	Apalutamid je zmeren do močan induktor CYP3A4, kar lahko vodi v zmanjšanje izpostavljenosti lopinavirju/ritonavirju. Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije apalutamida lahko povečajo.	Zmanjšana izpostavljenost zdravilu Lopinavir/ritonavir Viatris lahko vodi v potencialno izgubo virološkega odziva. Poleg tega sočasna uporaba apalutamida in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris zaradi povečanih ravni apalutamida lahko vodi k pojavu resnih neželenih učinkov, vključno z epileptičnimi napadi. Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris z apalutamidom ni priporočljiva.
afatinib (ritonavir 200 mg dvakrat na dan)	afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Obseg povečanja je odvisen od časa uporabe ritonavirja. Zaradi BCRP (proteina odpornosti proti raku dojke/ABCG2) in akutnega zavrtja P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.	Pri uporabi afatiniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za afatinib. Spremljajte neželene učinke, ki so v povezavi z afatinibom.
ceritinib	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko poveča.	Pri uporabi ceritiniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je potrebna previdnost. Za priporočila glede prilagoditve odmerjanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za ceritinib. Spremljajte neželene učinke, ki so povezani s ceritinibom.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
večina zaviralcev tirozin kinaze, kot so dasatinib, nilotinib, vinkristin in vinblastin	Večina zaviralcev tirozin kinaze, kot sta dasatinib in nilotinib pa tudi vinkristin, vinblastin: povečano tveganje neželenih učinkov, ker se zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem koncentracija v serumu lahko poveča.	Skrbno spremljanje prenašanja teh zdravil proti raku.
enkorafenib	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se serumske koncentracije lahko povečajo.	Sočasna uporaba enkorafeniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris lahko poveča izpostavljenost enkorafenibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem pojava resnih neželenih učinkov, kot je podaljšanje QT intervala. Sočasni uporabi enkorafeniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se je potrebno izogniti. Če korist odtehta tveganje, je treba zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris uporabiti in bolnika pozorno spremljati glede varnosti.
fostamatinib	Povečana izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406	Sočasna uporaba fostamatiniba z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris lahko poveča izpostavljenost presnovku fostamatiniba R406, kar povzroči od odmerka odvisne neželene učinke, kot so hepatotoksičnost, nevtropenija, hipertenzija ali driska. Če se pojavijo takšni učinki, preverite priporočila za zmanjšanje odmerka v povzetku glavnih značilnosti zdravila za fostamatinib.
ibrutinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba ibrutiniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris lahko poveča izpostavljenost ibrutinibu, kar lahko poveča tveganje za toksičnost, vključno s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Sočasni uporabi ibrutiniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se je treba izogniti. Če korist odtehta tveganje in je treba zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris uporabiti, zmanjšajte odmerek ibrutiniba na 140 mg in pozorno spremljate bolnika glede toksičnosti.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viartis
neratinib	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja CYP3A z ritonavirjem.	Sočasna uporaba neratiniba in zdravila Lopinavir/ritonavir Mylaan je kontraindicirana zaradi možnih resnih in/ali življenje ogrožajočih neželenih učinkov, vključno s hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.3).
venetoklaks	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi inhibicije CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem, posledično se poveča tveganje za pojav sindroma tumorske lize pri začetnem odmerjanju in med fazo povečevanja odmerka (glejte poglavje 4.3 in povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Za bolnike, ki so zaključili fazo povečevanja odmerka in prejemajo stalen dnevni odmerek venetoklaksa, zmanjšajte dnevni odmerek venetoklaksa za najmanj 75 %, kadar je ta uporabljen z močnimi zaviralci CYP3A (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za venetoklaks). Bolnike je potrebno pozorno spremljati glede znakov, povezanih s toksičnostjo venetoklaksa.
<i>Antikoagulansi</i>		
varfarin	varfarin: indukcija CYP2C9 med sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem lahko vpliva na koncentracijo.	Priporočljivo je spremljati INR (internacionalno normalizirano razmerje).
rivaroksaban (ritonavir 600 mg dvakrat na dan)	rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C_{max}: ↑ 55% Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem	Sočasna uporaba rivaroksabana in zdravila Lopinavir/ritonavir Viartis lahko poveča izpostavljenost rivaroksabanu, kar lahko poveča tveganje za krvavitev. Uporaba rivaroksabana ni priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo Lopinavir/ritonavir Viartis (glejte poglavje 4.4).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
dabigatraneteksilat, edoksaban	dabigatraneteksilat, edoksaban: serumske koncentracije se lahko povečajo zaradi zavrtja P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem.	Pri sočasni uporabi neposrednih peroralnih antikoagulantov (direct oral anticoagulants - DOAC), ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatraneteksilatom in edoksabanom, in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris je treba razmisliti o kliničnem spremljanju in/ali zmanjšanju odmerka DOAC.
<i>Antiepileptiki</i>		
fenitoin	fenitoin: zaradi indukcije CYP2C9 in CYP2C19 z lopinavirjem/ritonavirjem je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja zmerno zmanjšana. lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s fenitoinom se koncentracija zmanjša.	Pri uporabi fenitoina z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je potrebna previdnost. Med sočasno uporabo kombinacije z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je treba kontrolirati koncentracijo fenitoina. Med sočasno uporabo s fenitoinom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris v kombinaciji s fenitoinom se ne sme dajati enkrat na dan.
karbamazepin in fenobarbital	karbamazepin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija v serumu lahko poveča. lopinavir: zaradi indukcije CYP3A s karbamazepinom oz. fenobarbitalom se koncentracija lahko zmanjša.	Pri uporabi karbamazepina ali fenobarbitala z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je potrebna previdnost. Če sta karbamazepin ali fenobarbital uporabljena sočasno z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris, je treba spremljati koncentracijo karbamazepina oz. fenobarbitala. Med sočasno uporabo s karbamazepinom ali fenobarbitalom je treba predvideti povečanje odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris. Prilagoditev odmerka ni ovrednotena v klinični praksi. Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se ne sme dajati enkrat dnevno v kombinaciji s karbamazepinom in fenobarbitalom.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
lamotrigin in valproat	lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56% Zaradi indukcije glukuronidacije lamotrigina. valproat: ↓	Pri sočasni uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in valprojske kisline ali valproata je potrebno pri bolnikih skrbno nadzorovati zmanjšanje učinka valprojske kisline. <u>Bolniki, ki jemljejo vzdrževalni odmerek lamotrigina in so začeli ali prenehali jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris:</u> Pri uvedbi zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris bo morda potrebno povečati odmerek lamotrigina oz ga zmanjšati, če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris ukinjeno; zato je potrebno nadzorovati koncentracijo lamotrigina v plazmi, še posebno dva tedna pred in po uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, da se ugotovi, ali je potrebno odmerek lamotrigina prilagoditi ali ne. <u>Bolniki, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris in pričnejo z uporabo lamotrigina:</u> ni potrebno prilagajati odmerka na priporočeno povečanje odmerka lamotrigina.
<i>Antidepresivi in anksiolitiki</i>		
trazodon, enkratni odmerek (ritonavir, 200 mg dvakrat na dan)	trazodon: AUC: ↑ 2,4-krat Po sočasni uporabi trazodona in ritonavirja so kot neželene učinke opazili navzeo, omotico, hipotenzijo in sinkopo.	Ni znano, ali tudi kombinacija zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris podobno poveča izpostavljenost trazodonu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno; v poštev pride zmanjšanje odmerka trazodona.
<i>Antimikotiki</i>		
ketokonazol in itraconazol	ketokonazol, itraconazol: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracije v serumu lahko zvišajo.	Veliki odmerki ketokonazola in itraconazola (> 200 mg/dan) niso priporočljivi.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
Vorikonazol	vorikonazol: koncentracije se lahko znižajo.	Sočasni uporabi vorikonazola in majhnih odmerkov ritonavirja (100 mg dvakrat na dan), kot jih vsebuje zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris, se je treba izogniti, razen če ocena koristi in tveganja pri bolniku upravičuje uporabo vorikonazola.
<i>Zdravila za zdravljenje protina</i>		
kolhicin – enkratni odmerek (ritonavir 200 mg dvakrat na dan)	kolhicin:: AUC: ↑ 3-krat C _{max} : ↑ 1,8-krat Zaradi zavrtja P-gp in/ali CYP3A4 z ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris s kolhicinom je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter, ker obstaja možnost povečanja s kolhicinom povezanih resnih in/ali življenjsko ogrožajočih neželenih učinkov, kot je živčno-mišična toksičnost (vključno z rabdomiolizo) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali jeter, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris, je priporočljivo zmanjšati odmerek kolhicina ali prekiniti zdravljenje s kolhicinom. Glejte navodila za predpisovanje kolhicina.
<i>Antihistaminiki</i>		
astemizol terfenadin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris z astemizolom in terfenadinom je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi teh zdravil (glejte poglavje 4.3).
<i>Antiinfektivi:</i>		
fusidna kislina	fusidna kislina: Koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris s fusidno kislino je kontraindicirana pri dermatoloških indikacijah, ker obstaja večje tveganje za neželene učinke, povezane s fusidno kislino, zlasti za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.3). V primeru uporabe za osteoartikularne okužbe, pri katerih se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je zelo priporočljivo natančen klinični nadzor glede neželenih učinkov na mišice (glejte poglavje 4.4).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Zdravila za zdravljenje okužb z mikobakterijami</i>		
bedakilin (enkratni odmerek) (lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan, večkratni odmerek)	bedakilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Bolj izrazit učinek na koncentracijo bedakilina v plazmi se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo s kombinacijo lopinavirja/ritonavirja. Zavrtje CYP3A4 je verjetno zaradi lopinavirja/ritonavirja.	Kombinaciji bedakilina in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se je treba izogibati zaradi tveganja za neželene učinke povezane z bedakilinoma. Če je korist večja od tveganja, je pri sočasni uporabi bedakilina z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris potrebna previdnost. Priporočeno je pogostejše spremljanje z elektrokardiogrami in spremljanje koncentracij transaminaz (glejte poglavje 4.4 in se obrnite na informacije v povzetku glavnih značilnosti zdravila za bedakilin).
delaminid (100 mg dvakrat na dan) (lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan, večkratni odmerek)	delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (aktivni presnovek delamanida): AUC: ↑ 30% Bolj izrazit učinek na izpostavljenost DM-6705 se lahko opazi med podaljšano sočasno uporabo z lopinavirjem/ritonavirjem.	Če je potrebna sočasna uporaba delamanida z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris, je zaradi tveganja za podaljšanje intervala QTc v povezavi z DM-6705 priporočljivo zelo pogosto spremljanje EKG-ja skozi celotno obdobje zdravljenja (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za delamanid).
rifabutin, 150 mg enkrat na dan	rifabutin (matično zdravilo in aktivni 25-O-dezacetilni presnovek): AUC: ↑ 5,7-krat C _{max} : ↑ 3,5-krat	Pri sočasni uporabi rifabutina in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris je priporočljiv odmerek rifabutina 150 mg 3-krat na teden ob določenih dnevih (npr. ponedeljek-sreda-petek). Zaradi pričakovane povečane izpostavljenosti rifabutinu je upravičeno povečano z rifabutinom povezanih neželenih učinkov, vključno z nevtropenijo in uveitisom. Nadaljnje zmanjševanje odmerka rifabutina na 150 mg 2-krat na teden ob določenih dnevih je priporočljivo pribolnikih, ki ne prenašajo odmerka 150 mg 3-krat na teden. Treba je upoštevati, da odmerek rifabutina 150 mg 2-krat na teden ne omogoča optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar vodi k tveganju za rezistenco na rifamicin in k neuspešnemu zdravljenju. Za zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris odmerka ni treba prilagajati.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
rifampicin	lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z rifampicinom se lahko pojavi močno zmanjšanje koncentracije lopinavirja.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in rifampicina ni priporočljiva, kajti zmanjšanje koncentracije lopinavirja lahko bistveno zmanjša terapevtski učinek lopinavirja. Prilagoditev odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris 400 mg/400 mg (tj. zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 400 mg/100 mg + ritonavir 300 mg) dvakrat na dan je omogočila kompenzacijo indukcijskega učinka rifampicina na CYP3A4. Toda takšno prilagoditev odmerka lahko spremlja zvišanje ALT/AST in več prebavnih motenj. Zato se je takšni sočasni uporabi treba izogniti, če ni res nujna. Če je takšna sočasna uporaba neizogibna, je mogoče večji odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris 400 mg/400 mg dvakrat na dan uporabiti z rifampicinom ob natančnem spremljanju varnosti in terapevtskem spremljanju koncentracij zdravil. Odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris je treba povečati šele po uvedbi rifampicina (glejte poglavje 4.4).
<i>Antipsihotiki</i>		
lurasidon	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lurasidona.	Sočasna uporaba z lurasidonom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
pimozid	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij pimozida.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in pimozida je kontraindicirana, ker lahko poveča tveganje pojava resnih hematoloških nepravilnosti ali drugih resnih neželenih učinkov zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).
kvetiapin	Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je pričakovati zvišanje koncentracije kvetiapina.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in kvetiapina je kontraindicirana, ker lahko poveča toksičnost, povezano s kvetiapihom.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Benzodiazepini</i>		
midazolam	Peroralni midazolam: AUC: ↑ 13-krat Parenteralni midazolam: AUC: ↑ 4-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem	Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se ne sme uporabljati sočasno s peroralnim midazolamom (glejte poglavje 4.3), v primeru sočasne uporabe zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in parenteralnega midazolama pa je potrebna previdnost. Če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris uporabljeno sočasno s parenteralnim midazolamom, je to potrebno izvesti v enoti za intenzivno nego (EIN) ali podobnem okolju, ki omogoča natančen kliničen nadzor in ustrezno medicinsko ukrepanje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. V poštev pride prilagoditev odmerjanja midazolama, zlasti če je uporabljen več kot en sam odmerek midazolama.
<i>Agonisti adrenergičnih receptorjev beta₂ (dolgodelujoči)</i>		
salmeterol	salmeterol: Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem je treba pričakovati povečanje koncentracij.	Kombinacija lahko poveča tveganje za srčno-žilne neželene učinke, povezane s salmeterolom, vključno s podaljšanjem intervala QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo. Zato sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris s salmeterolom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<i>Zaviralci kalcijevih kanalčkov</i>		
felodipin, nifedipin in nikardipin	felodipin, nifedipin in nikardipin: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko poveča.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je priporočljiv kliničen nadzor terapevtskih in neželenih učinkov.
<i>Kortikosteroidi</i>		
deksametazon	lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z deksametazonom se koncentracija lahko zmanjša.	Med uporabo teh zdravil z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je priporočljiv kliničen nadzor protivirusne učinkovitosti.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
flutikazonpropionat, budesonid, triamcinolon za vdihavanje, injiciranje ali intranazalno uporabo	Flutikazonpropionat, 50 µg intranazalno 4-krat na dan: koncentracija v plazmi ↑ koncentracija kortizola ↓ 86%	Med inhaliranjem flutikazonpropionata je mogoče pričakovati večje učinke. Pri bolnikih, ki so dobivali ritonavir in flutikazonpropionat (inhalacijska ali intranazalna uporaba), so opisani sistemski učinki kortikosteroidov, vključno s Cushingovim sindromom in adrenalno supresijo. To se lahko pojavi tudi pri drugih kortikosteroidih, katerih presnova poteka po poti P450 3A, npr. pri budesonidu in triamcinolonu. Zato sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in teh glukokortikoidov ni priporočljiva, razen če možna korist zdravljenja odtehta tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4). V poštev pride zmanjšanje odmerka glukokortikoida (ob tem je treba natančno kontrolirati lokalne in sistemske učinke), ali prehod na glukokortikoid, ki ni substrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Poleg tega je lahko v primeru ukinitve glukokortikoidov potrebno postopno zmanjševanje odmerka v daljšem obdobju.
Zaviralci fosfodiesteraze (PDE5)		
avanafil (ritonavir 600 mg dvakrat na dan)	avanafil: AUC: ↑ 13-krat Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba avanafila z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
tadalafil	tadalafil: AUC: ↑ 2-krat zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	<u>Za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije:</u> Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris s sildenafilom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris s tadalafilom ni priporočljiva. <u>Za erektilno disfunkcijo:</u> Bolnikom, ki jemljejo zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris, je treba sildenafil ali tadalafil predpisovati posebno previdno in jih pogosteje kontrolirati glede neželenih učinkov, vključno s hipotenzijo, sinkopo, spremembami vida in dolgotrajno erekcijo (glejte poglavje 4.4). Med sočasno uporabo z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris odmerek sildenafila ne sme preseči 25 mg v 48 urah in odmerek tadalafila ne 10 mg na 72 ur.
sildenafil	sildenafil: AUC: ↑ 11-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	
varidenafil	varidenafil: AUC: ↑ 49-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem	Uporaba vardenafila z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Ergot alkaloidi</i>		
dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin in metilergonovin	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in ergot alkaloidov je kontraindicirana, saj lahko vodi v akutno toksičnost zaradi ergot alkaloidov, vključno z vazospazmom in ishemijo (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravilo za zdravljenje motenj motilitete prebavil</i>		
cisaprid	Serumakse koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in cisaprida je kontraindicirana, saj lahko poveča tveganje resnih aritmij zaradi tega zdravila (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Direktno delujoča protivirusna zdravila proti HCV</i>		
elbasvir/grazoprevir (50/200 mg enkrat na dan)	elbasvir: AUC: ↑ 2,71-krat C _{max} : ↑ 1,87-krat C ₂₄ : ↑ 3,58-krat grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-krat C _{max} : ↑ 6,31-krat C ₂₄ : ↑ 20,70-krat (kombinacija mehanizmov, vključno z zavrtjem CYP3A) lopinavir: ↔	Sočasna uporaba elbasvirja/grazoprevirja in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
glekaprevir/pibrentasvir	Serumske koncentracije se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B z lopinavirjem/ritonavirjem.	Sočasna uporaba glekaprevirja/pibrentasvirja in zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris ni priporočljiva zaradi povečanega tveganja za povišanje alanin transaminaze (ALT), povezanega s povečano izpostavljenostjo glekaprevirju.
sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir	Serumske koncentracije sofosbuvirja, velpatasvirja in voksilaprevirja se lahko zvišajo zaradi zavrtja P-glikoproteina, BCRP in OATP1B1/3 z lopinavirjem/ritonavirjem. Vseeno pa je klinično pomembno le povečanje izpostavljenosti voksilaprevirju.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in sofosbuvirja/velpatasvirja/voksilaprevirja ni priporočljiva.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Zdravila rastlinskega izvora</i>		
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	lopinavir: zaradi indukcije CYP3A z zdravilom rastlinskega izvora s šentjanževko se koncentracija lahko zmanjša.	Zdravil rastlinskega izvora s šentjanževko se ne sme kombinirati z lopinavirjem in ritonavirjem. Če bolnik že jemlje šentjanževko mora z njo prenehati in kontrolirati mu je treba raven virusov, če je mogoče. Koncentraciji lopinavirja in ritonavirja se lahko po prekinitvi jemanja šentjanževke povečata. Potrebna bo morda prilagoditev odmerka zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris. Indukcijski učinek lahko traja še vsaj 2 tedna po prenehanju zdravljenja s šentjanževko (glejte poglavje 4.3). Zato je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris mogoče varno začeti uporabljati 2 tedna po prenehanju jemanja šentjanževke.
<i>Imunosupresivi</i>		
ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus	ciklosporin, sirolimus (rapamicin) in takrolimus: zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se koncentracija lahko poveča.	Dokler se koncentracija teh zdravil v plazmi ne stabilizira, je priporočljivo pogosteje kontrolirati terapevtsko koncentracijo.
<i>Zdravila za zniževanje ravni serumskih lipidov</i>		
lovastatin in simvastatin	lovastatin, simvastatin: izrazito povečanje koncentracije v plazmi zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Ker lahko večje koncentracije zaviralcev HMG-CoA reduktaze povzročijo miopatijo, vključno z rhabdomiolizo, je uporaba teh zdravil hkrati z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov</i>		
lomitapid	Zaviralci CYP3A4 povečajo izpostavljenost lomitapida, v primeru močnih zaviralcev se izpostavljenost poveča za približno 27-krat. Zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem se pričakuje povečanje koncentracij lomitapida.	Sočasna uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris z lomitapidom je kontraindicirana (glejte informacije o predpisovanju za lomitapid) (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C_{max} in C_{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-krat C _{max} : ↑ 4,7-krat zaradi zavrtja CYP3A z lopinavirjem/ritonavirjem.	Uporaba zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris v kombinaciji z atorvastatinom ni priporočljiva. Če je uporaba atorvastatina res nujna, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina in potrebno je natančno spremljanje glede varnosti (glejte poglavje 4.4).
rosuvastatin, 20 mg enkrat na dan	rosuvastatin: AUC: ↑ 2-krat C _{max} : ↑ 5-krat Ker se rosuvastatin slabo presnavlja s CYP3A4, so opazili povečanje koncentracije v plazmi. Mehanizem tega medsebojnega delovanja je morda posledica zavrtja transportnih beljakovin.	Potrebna je previdnost in med sočasno uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in rosuvastatina pride v poštev uporaba manjših odmerkov (glejte poglavje 4.4).
fluvastatin ali pravastatin	fluvastatin, pravastatin: klinično pomembnih medsebojnih delovanj ni pričakovati. Presnova pravastatina ne poteka s CYP450. Presnova fluvastatina delno poteka s CYP2C9.	Če je indicirano zdravljenje z zaviralcem HMG-CoA reduktaze, sta priporočljiva pravastatin ali fluvastatin.
Opioidi		
buprenorfin, 16 mg enkrat na dan	buprenorfin: ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
metadon	metadon: ↓	Priporočljivo je kontrolirati koncentracijo metadona v plazmi.
Peroralni kontraceptivi		
etinilestradiol	etinilestradiol: ↓	Med sočasno uporabo zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris s kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol (ne glede na farmacevtsko obliko kontraceptiva, npr. peroralno ali obliž), je treba uporabiti dodatne načine kontracepcijske zaščite.
Zdravila za pomoč pri opuščanju kajenja		
bupropion	bupropion in njegov aktivni presnovek hidroksibupropion: AUC in C _{max} ↓ ~50% To je morda posledica indukcije presnove bupropiona.	Če se sočasni uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in bupropiona ni mogoče izogniti, je treba med sočasno uporabo teh zdravil natančno klinično spremljati učinkovitost bupropiona; priporočenega odmerka se kljub opaženi indukciji ne sme preseči.

Sočasno uporabljena zdravila po terapevtskih področjih	Učinek na koncentracijo zdravila Geometrična srednja sprememba (%) AUC, C _{max} in C _{min} Mehanizem medsebojnega delovanja	Klinično priporočilo glede sočasne uporabe z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris
<i>Nadomestno zdravljenje s ščitničnimi hormoni</i>		
levotiroksin	V obdobju trženja so poročali o primerih, ki kažejo na potencialno interakcijo med zdravili, ki vsebujejo ritonavir in levotiroksin.	Pri bolnikih, ki se zdravijo z levotiroksinom, je treba spremljati ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) vsaj prvi mesec po začetku in/ali koncu zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem.
<i>Vazodilatatorji</i>		
bosentan	lopinavir – ritonavir: Koncentracija lopinavirja/ritonavirja v plazmi se lahko zmanjša zaradi indukcije CYP3A4 z bosentanom. Bosentan: AUC: ↑ 5-krat C _{max} : ↑ 6-krat Uvodoma C _{min} bosentana: ↑ za približno 48-krat. Zaradi zavrtja CYP3A4 z lopinavirjem/ritonavirjem.	Pri uporabi zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris z bosentanom je potrebna previdnost. Če je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris uporabljeno sočasno z bosentanom, je treba spremljati učinkovitost zdravljenja proti virusu HIV, bolnike pa skrbno opazovati glede toksičnosti bosentana, zlasti prvi teden sočasne uporabe.
riociguat	Zaradi zavrtja CYP3A in P-gp z lopinavirjem/ritonavirjem se lahko koncentracija v plazmi poveča.	Sočasna uporaba riociguata z zdravilom Lopinavir/ritonavir Viatris ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 in glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za riociguat).
<i>Druga zdravila</i>		
Na podlagi znanih presnovnih značilnosti ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in dapsona, trimetoprima/sulfametoksazola, azitromicina ali flukonazola.		

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V splošnem je pri odločanju uporabe protiretrovirusnega zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri nosečnicah in posledično za zmanjšanje tveganja vertikalnega prenosa virusa HIV na novorojenčka potrebno upoštevati tako podatke na živalih kot klinične izkušnje pri nosečnicah, da se oceni varnost za fetus.

Lopinavir/ritonavir sta bila ocenjena pri več kot 3000 ženskah med nosečnostjo, vključno z več kot 1000 ženskami v prvem trimesečju nosečnosti.

V spremljanju v obdobju trženja s pomočjo Protiretrovirusnega registra nosečnosti, ki je vzpostavljen od januarja 1989, niso poročali o povečanem tveganju prirojenih napak med 1000 ženskami, ki so bile izpostavljene v prvem trimesečju. Pojavnost prirojenih napak po izpostavljenosti lopinavirju v kateremkoli trimesečju je primerljiva s pojavnostjo, opaženo v splošni populaciji. V skupni etiologiji niso opazili vzorca prirojenih napak. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Na

osnovi omenjenih podatkov je tveganje za pojav anomalij pri ljudeh malo verjetno. Lopinavir se lahko uporablja med nosečnostjo, če je to klinično potrebno.

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se lopinavir izloča v mleko. Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko tudi pri ljudeh. V splošnem je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na otroka.

Plodnost

Študije na živalih niso pokazale vpliva na plodnost. Ni razpoložljivih podatkov o vplivu lopinavirja/ritonavirja na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Bolnikom morate povedati, da so poročali o navzei med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost lopinavirja/ritonavirja so raziskali pri več kot 2600 bolnikih v kliničnih preskušanjih II. do IV. faze, v katerih jih je več kot 700 prejelo odmerke 800 mg/200 mg (6 kapsul ali 4 tablete) enkrat dnevno. V nekaterih študijah so skupaj z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI) uporabili lopinavir/ritonavir v kombinaciji z efavirenzem ali nevirapinom.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem, v kliničnih študijah, so bili driska, navzea, bruhanje, hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija. Tveganje za diarejo je lahko višje pri odmerjanju zdravila Lopinavir/ritonavir Viatrix enkrat na dan. Driska, navzea in bruhanje se lahko pojavijo v začetku zdravljenja, medtem ko se hipertrigliceridemija in hiperholesterolemija lahko pojavita kasneje. Hudi neželeni učinki, ki so se pojavili med zdravljenjem, so vodili do predčasne prekinitve terapije pri 7 % bolnikov v študijah II.-IV. faze.

Omeniti je treba, da so opisani primeri pankreatitisa pri bolnikih, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, vključno s tistimi, pri katerih se je razvila hipertrigliceridemija. Poleg tega so med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirjem opisani redki primeri podaljšanja intervala PR (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila pri odraslih in pediatričnih bolnikih: Opisani so bili naslednji neželeni dogodki. Kategorija pogostnosti vključuje vse zmerne do hude neželene učinke, o katerih so poročali, ne glede na individualno oceno vzroka. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju spremljanja med trženjem zdravila pri odraslih bolnikih

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
	pogosti	okužbe spodnjih dihal, kožne okužbe vključno s celulitisom, folikulitisom in furunkli

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	anemija, levkopenija, nevtropenija in limfadenopatija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost vključno z urtikarijo in angioedemom
	občasni	vnetni sindrom imunske rekonstitucije
Bolezni endokrinega sistema	občasni	hipogonadizem
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	spremembe vrednosti glukoze v krvi vključno s sladkorno boleznijo, hipertrigliceridemija, hiperholesterolemija, znižanje telesne mase, zmanjšan apetit
	občasni	zvečanje telesne mase, zvečan apetit
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
	občasni	nenormalne sanje, zmanjšan libido
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol (vključno z migreno), nevropatija (vključno s periferno nevropatijo), omotica, nespečnost
	občasni	možgansko-žilni dogodki, konvulzije, disgevizija, agevzija, tremor
Očesne bolezni	občasni	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus, vertigo
Srčne bolezni	občasni	ateroskleroza kot je miokardni infarkt, atrioventrikularni blok, motnje delovanja trikuspidalne zaklopke
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	globoka venska tromboza
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska, navzea
	pogosti	pankreatitis ¹ , bruhanje, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis in kolitis, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, napihnjenost trebuha, dispepsija, hemoroidi, flatulenca
	občasni	gastrointestinalna hemoragija, vključno z razjedami v prebavilih, duodenitis, gastritis in rektalna hemoragija, stomatitis in razjede v ustih, fekalna inkontinenca, zaprtje, suha usta
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	hepatitis, vključno s povišanjem AST, ALT in GGT
	občasni	zlatenica, hepatična steatoza, hepatomegalija, holangitis, hiperbilirubinemija
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj vključno z makropapularnim izpuščajem, dermatitis/izpuščaj vključno z ekcemom in seboroičnim dermatitisom, nočno potenje, pruritus
	občasni	alopecija, kapilaritis, vaskulitis
	redki	Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, mišično-skeletne bolečine vključno z artralgiijo in bolečinami v hrbtu, bolezni mišic kot je šibkost in krči
	občasni	rabdomioliza, osteonekroza

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni sečil	občasni	zmanjšan očistek kreatinina, nefritis, hematurija
	neznana pogostnost	nefrolitiaza
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija, spremembe menstrualne krvavitve, amenoreja, menoragija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	slabo počutje, vključno z astenijo

¹ Glejte poglavje 4.4: pankreatitis in lipidi

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijsko ali intranazalno uporabljen flutikazon propionat, so poročali o Cushingovem sindromu; ta se lahko pojavi tudi pri uporabi drugih kortikosteroidov, ki se presnavljajo preko poti P450 3A, npr. budenozid (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Med uporabo zaviralcev proteaz so, zlasti v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze, poročali o zvišanju kreatin fosfokinaze (CPK - creatine phosphokinase), mialgiji, miozitisu in redko o rabdomiolizi.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri z virusom HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – "combination antiretroviral therapy") nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimuni hepatitis). Čas nastopa bolezni, o katerem so poročali, je precej spremenljiv in je lahko več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo, ki jo povzroča virus HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 2 leti in več, je varnostni profil podoben kot pri odraslih (glejte preglednico v razdelku b).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem lopinavirja/ritonavirja pri ljudeh so doslej omejene.

Med neželenimi kliničnimi znaki pri psih so bili slinjenje, emeza in driska oz. nenormalno blato. Med znaki toksičnosti pri miših, podganah ali psih so bili zmanjšana aktivnost, ataksija, huda shujšanost, dehidracija in tremor.

Za preveliko odmerjanje lopinavirja/ritonavirja ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lopinavirja/ritonavirja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno z nadziranjem vitalnih znakov in opazovanjem bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirano, je odstranitev neabsorbirane učinkovine mogoče doseči z bruhanjem ali izpiranjem želodca. Kot pomoč za odstranitev neabsorbirane učinkovine se lahko uporabi tudi aktivno oglje. Ker je lopinavir/ritonavir v veliki meri vezan na beljakovine, ni verjetno, da bi dializa pomembno odstranila učinkovino.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR10

Mehanizem delovanja

Protivirusno delovanje lopinavirja/ritonavirja zagotavlja lopinavir. Lopinavir je zaviralec proteaz HIV-1 in HIV-2. Zavrtje proteaze HIV prepreči razcep poliproteina *gag-pol*, tako da nastane nezrel, neinfektivni virus.

Učinki na elektrokardiogram

Interval QTcF so ocenili v randomizirani, s placebom in učinkovino (moksifloksacin 400 mg enkrat na dan) kontrolirani navzkrižni študiji pri 39 zdravih odraslih, ki so jim 3. dan v 12 urah naredili 10 meritev. Največja povprečna razlika (95% zgornja meja zaupanja) QTcF v primerjavi s placebom je bila 3,6 (6,3) med uporabo lopinavirja/ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan in 13,1 (15,8) med uporabo supratrapevtskega odmerka lopinavirja/ritonavirja 800 mg/200 mg dvakrat na dan. K podaljšanju intervala QT pripomore podaljšanje intervala QRS s 6 ms na 9,5 ms, ki ga povzročijo veliki odmerki lopinavirja/ritonavirja (800 mg/200 mg dvakrat na dan). Med tema režimoma uporabe je bila izpostavljenost 3. dan 1,5- oz. 3-krat večja, kot je ugotovljena med uporabo priporočenih odmerkov lopinavirja/ritonavirja enkrat oz. dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Nobenemu preiskovancu se QTcF ni podaljšal za ≥ 60 ms v primerjavi z izhodiščem, dolžina intervala QTcF pa ni pri nobenem presešla potencialno klinično pomembnega praga 500 ms.

Med preiskovanci, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, so v isti študiji 3. dan ugotovili zmerno podaljšanje intervala PR. Povprečna sprememba dolžine intervala PR v primerjavi z izhodiščem je bila med 12-urnim obdobjem po odmerku od 11,6 ms do 24,4 ms. Najdaljši interval PR je bil 286 ms, primerov srčnega bloka druge ali tretje stopnje pa ni bilo (glejte poglavje 4.4).

Protivirusno delovanje *in vitro*

Protivirusno delovanje lopinavirja proti laboratorijskim in kliničnim sevom virusa HIV so *in vitro* ocenili pri akutno okuženih limfoblastnih celičnih linijah (laboratorijski sevi) in limfocitih periferne krvi (klinični sevi). V odsotnosti humanega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti petim različnim laboratorijskim sevom HIV-1 19 nM. V odsotnosti oz. prisotnosti 50 % humanega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti HIV-1_{IIIB} v celicah MT4 17 nM oz. 102 nM. V odsotnosti humanega seruma je bila povprečna IC_{50} lopinavirja proti več kliničnim izolatom HIV-1 6,5 nM.

Odpornost

In vitro selekcija odpornosti

Izolati virusa HIV-1 z zmanjšano občutljivostjo za lopinavir so bili izbrani *in vitro*. Virus HIV-1 je bil pasažiran *in vitro* s samim lopinavirjem ter z lopinavirjem in ritonavirjem v koncentracijskih razmerjih, ki so predstavljala razpon koncentracijskih razmerij v plazmi, ugotovljenih med zdravljenjem z lopinavirjem/ritonavirje. Genotipska in fenotipska analiza virusov, selekcioniranih med temi prehodi,

nakazuje, da prisotnost ritonavirja v teh koncentracijskih razmerjih nima merljivega vpliva na selekcijo virusov, odpornih proti lopinavirju. V celoti gledano karakterizacija fenotipske navzkrižne odpornosti med lopinavirjem in drugimi zaviralci proteaz *in vitro* nakazuje, da manjša občutljivost za lopinavir tesno korelira z manjšo občutljivostjo za ritonavir in indinavir, ne korelira pa tesno z manjšo občutljivostjo za amprenavir, sakvinavir in nelfinavir.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili

V kliničnih študijah z omejenim številom analiziranih izolatov niso opazili selekcije odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni, brez pomembne odpornosti proti zaviralcem proteaz ob začetku zdravljenja. Glejte podroben opis kliničnih študij.

Analiza odpornosti pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zaviralci proteaz

Selekcijo odpornosti proti lopinavirju pri bolnikih, pri katerih je bilo predhodno zdravljenje z zaviralcem proteaz neuspešno, so opredelili z analizo longitudinalnih izolatov 19 bolnikov, ki so se že zdravili z zaviralci proteaz, in sicer v dveh študijah Faze II in eni študiji Faze III. Pri teh bolnikih se je po uvodnem odzivu na lopinavir/ritonavir pojavila bodisi nepopolna virusna supresija ali virusni preobrat, poleg tega se je pri njih kazala naraščajoča odpornost *in vitro* med izhodiščem in preobratom (opredeljenim kot pojav novih mutacij ali 2-kratna sprememba fenotipske občutljivosti za lopinavir). Naraščajoča odpornost je bila najpogostejša pri preiskovancih, ki so imeli v izhodiščnih izolatih več mutacij, povezanih z zaviralci proteaz, toda z izhodiščno < 40-kratno zmanjšano občutljivost za lopinavir. Najpogostejše so se pojavile mutacije V82A, I54V in M46I. Opažali so tudi mutacije L33F, I50V in V32I v kombinaciji z I47V/A. Pri 19 izolatih so ugotovili 4,3-kratno povečanje IC₅₀ v primerjavi z izhodiščnimi izolati (od 6,2- do 43-kratno v primerjavi z divjim tipom virusa).

Genotipski korelati manjše fenotipske občutljivosti za lopinavir pri virusih, selekcioniranih z drugimi zaviralci proteaz. *In vitro* so ocenili protivirusno dejavnost lopinavirja proti 112 kliničnim izolatom, vzetih bolnikom, pri katerih zdravljenje z enim ali več zaviralci proteaz ni bilo uspešno. V tem okviru so bile z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro* povezane naslednje mutacije proteaze HIV: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V in L90M. Mediana EC₅₀ lopinavirja proti izolatom z 0–3, 4–5, 6–7 oz. 8–10 mutacijami na omenjenih aminokislinskih položajih je bila 0,8-, 2,7-, 13,5- oz. 44,0-krat večja kot EC₅₀ proti divjemu tipu HIV. Vseh 16 virusov, ki so pokazali > 20-kratno spremembo v občutljivosti, je imelo mutacije na položajih 10, 54, 63 ter dodatno 82 in/ali 84. Poleg tega so imeli mediano 3 mutacije na aminokislinskih položajih 20, 24, 46, 53, 71 in 90. Poleg zgoraj opisanih mutacij so opažali mutaciji V32I in I47A pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz, ki so dobivali lopinavir/ritonavir. Pri izolatih s preobratom, to je z manjšo občutljivostjo za lopinavir pri bolnikih, ki so dobivali lopinavir/ritonavir, pa so opažali tudi mutaciji I47A in L76V.

Zaključki o pomembnosti določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev se lahko spreminjajo z dodatnimi podatki, zato je priporočljivo, da se vedno upošteva trenutne sisteme interpretacije za analiziranje rezultatov preizkusa odpornosti.

Protivirusno delovanje lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zaviralci proteaz neuspešno

Klinični pomen zmanjšane občutljivosti za lopinavir *in vitro* so raziskali z oceno virološkega odziva na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem (upoštevaje izhodiščni virusni genotip in fenotip) pri 56 bolnikih s predhodno neuspešnim zdravljenjem z več zaviralci proteaz. EC₅₀ lopinavirja proti 56 izhodiščnim virusnim izolatom je bila od 0,6- do 96-krat večja kot EC₅₀ proti divjemu tipu HIV. Po 48 tednih zdravljenja z lopinavirjem/ritonavirjem, efavirenzem in nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze so HIV RNA v plazmi ≤ 400 kopij/ml ugotovili pri 93 % (25/27), 73 % (11/15), in 25 % (2/8) bolnikov z < 10-krat, 10- do 40-krat oz. > 40-krat zmanjšano izhodiščno občutljivostjo za lopinavir. Poleg tega so virološki odziv opažali pri 91 % (21/23), 71 % (15/21) oz. 33 % (2/6) bolnikov z 0–5, 6–7 oz. 8–10 zgoraj omenjenimi mutacijami proteaze HIV, povezan z manjšo občutljivostjo za lopinavir *in vitro*. Ker ti bolniki predhodno niso bili izpostavljeni niti lopinavirju/ritonavirju niti efavirenzu, je del odziva mogoče pripisati protivirusni dejavnosti

efavirenza, zlasti pri bolnikih, ki so imeli proti lopinavirju zelo odporen virus. Študija ni obsegala kontrolnega kraka bolnikov brez lopinavirja/ritonavirja.

Navzkrižna odpornost

Dejavnost drugih zaviralcev proteaz proti izolatom, ki so razvili naraščajočo odpornost proti lopinavirju po zdravljenju z lopinavirjem/ritonavirjem pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz: Obstoje navzkrižne odpornosti proti drugim zaviralcem proteaz so analizirali v 18 izolatih s preobratom; razvoj odpornosti proti lopinavirju so ugotovili med tremi študijami lopinavirja/ritonavirja II. faze in eno študijo III. faze pri bolnikih, že zdravljenih z zaviralci proteaz. Srednji (mediana) kratnik IC_{50} lopinavirja pri teh 18 izolatih v primerjavi z divjim tipom virusa je bil izhodiščno 6,9-krat in po preobratu 63-krat. Na splošno so izolati po preobratu ohranili (če je bila navzkrižna odpornost prisotna izhodiščno) ali razvili pomembno navzkrižno odpornost proti indinavirju, sakvinavirju in atazanavirju. Ugotovili so zmerno zmanjšano aktivnost amprenavirja s srednjim (mediana) povečanjem IC_{50} od 3,7-krat izhodiščno do 8-krat z izolati po preobratu. Izolati so ohranili občutljivost za tipranavir s srednjim (mediana) povečanjem IC_{50} v izhodiščnih izolatih za 1,9-krat in izolatih po preobratu za 1,8-krat v primerjavi z divjim tipom virusa. Za dodatne informacije o tipranavirju (vključno z genotipsko napovedjo odziva, pri zdravljenju okužbe z virusom HIV-1, odporne proti lopinavirju) glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila Aptivus.

Klinični rezultati

Učinke lopinavirja/ritonavirja (v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili) na biološke označevalce (koncentracijo HIV RNA in število T-celic CD_4 v plazmi) so raziskali v kontroliranih študijah lopinavirja/ritonavirja, ki so trajale do 360 tednov.

Uporaba pri odraslih

Bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

Študija M98-863 je randomizirano, dvojno slepo preskušanje s 653 bolniki, ki se še niso zdravili s protiretrovirusnimi zdravili, ki proučuje lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg dvakrat na dan) v primerjavi z nelfinavirjem (750 mg trikrat na dan) v kombinaciji s stavudinom in lamivudinom. Povprečno izhodiščno število CD_4 +T-celic je bilo 259 celic/mm³ (razpon: od 2 do 949 celic/mm³), povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa je bila 4,9 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 2,6 do 6,8 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 1

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-863		
	lopinavir/ritonavir (N=326)	nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 kopij/ml*	75 %	63 %
HIV RNA < 50 kopij/ml*†	67 %	52 %
Srednje povečanje števila CD_4 +T- celic od začetka (celic/mm ³)	207	195

*analiza z namenom zdravljenja, pri kateri so bili bolniki z manjkajočimi podatki obravnavani kot virusna neodzivnost

† p < 0,001

113 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem in 74 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem je imelo HIV RNA nad 400 kopij/ml, medtem ko so prejeli zdravljenje od 24. tedna do 96. tedna. Od teh bi bili lahko izolati od 96 bolnikov, zdravljenih z nelfinavirjem, in od 51 bolnikov, zdravljenih z lopinavirjem/ritonavirjem, razširjeni v testiranje odpornosti. Odpornost proti nelfinavirju, definirana kot prisotnost D30N ali L90M mutacij v proteazi, je bila opažena pri 41/96 (43 %) bolnikih. Odpornost proti lopinavirju, definirana kot prisotnost katerekoli primarne mutacije ali mutacije aktivnega mesta v proteazi

(glejte zgoraj), je bila opažena pri 0/51 (0 %) bolnikih. Odsotnost odpornosti proti lopinavirju je bila potrjena s fenotipskimi analizami.

Študija M05-730 je bila randomizirano, odprto multicentrično preskušanje, ki je zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800 mg/200 mg enkrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom primerjalo z lopinavirjem/ritonavirjem 400 mg/100 mg dvakrat na dan v kombinaciji s tenofovirjem DF in emtricitabinom pri 664 bolnikih, ki še niso bili deležni protiretrovirusnega zdravljenja. Glede na farmakokinetične interakcije med lopinavirjem/ritonavirjem in tenofovirjem (glejte poglavje 4.5) rezultatov te študije morda ni mogoče strogo ekstrapolirati na uporabo lopinavirja/ritonavirja z drugimi osnovnimi shemami. Bolniki so bili v razmerju 1:1 randomizirani na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800 mg/200 mg enkrat na dan (n = 333) ali lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat na dan (n = 331). Dodatna stratifikacija znotraj posamezne skupine je bila narejena v razmerju 1:1 (tablete v primerjavi z mehкими kapsulami). Bolniki so 8 tednov dobivali bodisi tablete bodisi mehke kapsule; po tem obdobju so vsi bolniki med preostalim obdobjem študije dobivali tablete enkrat na dan ali dvakrat na dan. Bolniki so dobivali emtricitabin 200 mg enkrat na dan in tenofovir DF 300 mg enkrat na dan (ekvivalentno 245 mg dizoproksiltenofovirata). Pri 95 % spodnji meji zaupanja za razliko pri deležu bolnikov, ki so se odzvali (enkrat dnevno minus dvakrat dnevno), izključujoč -12 % v 48. tednu, je bilo enkrat dnevno odmerjanje v primerjavi z dvakrat dnevnim odmerjanjem neinferiorno kot definirano po protokolu. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 39 let (razpon: od 19 do 71); 75 % je bilo belcev in 78 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 216 celic/mm³ (razpon: od 20 do 775 celic/mm³) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 5,0 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 1,7 do 7,0 log₁₀ kopij/ml).

Preglednica 2

<u>Virološki odziv preiskovancev v študiji po 48 in 96 tednih</u>						
	<u>48. teden</u>			<u>96. teden</u>		
	<u>1x na dan</u>	<u>2x na dan</u>	<u>Razlika [95% IZ]</u>	<u>1x na dan</u>	<u>2x na dan</u>	<u>Razlika [95% IZ]</u>
<u>NC = neodzivnost</u>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3% [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
<u>Zabeleženi podatki</u>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	186	198		238	254	

V 96. tednu so bili rezultati testiranja genotipske odpornosti na voljo za 25 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno in 26 bolnikov v skupini, ki je jemala zdravilo 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je jemala zdravilo 1 x dnevno, ni noben bolnik pokazal odpornosti proti lopinavirju, v skupini, ki je jemala zdravilo 2 x dnevno, pa je 1 bolnik, ki je imel v začetku pomembno odpornost proti zaviralcem proteaze, pokazal dodatno odpornost proti lopinavirju med študijo.

Dolgotrajni virološki odziv na lopinavir/ritonavir (v kombinaciji z nukleozidnimi/nukleotidnimi zaviralci reverzne transkriptaze) so ugotovili tudi v majhni študiji faze II (M97-720) med 360 tedni zdravljenja. Uvodoma je lopinavir/ritonavir v študiji dobivalo 100 bolnikov (51 bolnikov je dobivalo odmerek 400 mg/100 mg dvakrat na dan, 49 bolnikov pa bodisi 200 mg/100 mg dvakrat na dan ali 400 mg/200 mg dvakrat na dan). Vsi bolniki so med 48. in 72. tednom prešli na odprto uporabo lopinavirja/ritonavirja v odmerku 400 mg/100 mg dvakrat na dan. Devetintrideset bolnikov (39 %) je prenehalo s študijo, vključno s 16 (16 %) prenehanji zaradi neželenih dogodkov, eden izmed teh je bil povezan s smrtjo. Študijo je dokončalo 61 bolnikov (35 bolnikov je ves čas študije dobivalo priporočeni odmerek 400 mg/100 mg dvakrat na dan).

Preglednica 3

Rezultati v 360.tednu: Študija M97-720	
	lopinavir/ritonavir (N=100)
HIV RNA < 400 kopij/ml	61 %
HIV RNA < 50 kopij/ml	59 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	501

Med 360 tedni zdravljenja je bila genotipska analiza virusnih izolatov uspešno izvedena pri 19 od 28 bolnikov s potrjenim HIV RNA nad 400 kopij/ml in ni pokazala nobenih primarnih mutacij ali mutacij aktivnega mesta v proteazi (aminokislina na položajih 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 in 90) ali fenotipske odpornosti proti zaviralcem proteaze.

Bolniki s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem

M06-802 je bila randomizirana, odprta študija, ki je primerjala varnost, prenašanje in protivirusno delovanje tablet lopinavirja/ritonavirja enkrat in dvakrat na dan pri 599 preiskovancih z ugotovljivim virusnim bremenom med njihovim trenutnim protivirusnim zdravljenjem. Bolniki pred tem niso bili zdravljeni z lopinavirjem/ritonavirjem. V razmerju 1:1 so jih randomizirali na zdravljenje z lopinavirjem/ritonavirjem 800 mg/200 mg enkrat na dan (n = 300) ali lopinavirjem/ritonavirjem 400 mg/100 mg dvakrat na dan (n = 299). Bolniki so dobivali vsaj dva zaviralca nukleozidne/nukleotidne reverzne transkriptaze, ki ju je izbral raziskovalec. Vključena populacija je bila zmerno izkušena z zaviralci proteaz: več kot polovica bolnikov ni še nikoli prej dobivalo zaviralce proteaz in približno 80 % bolnikov je imelo virusni sev z manj kot tremi mutacijami, povezanimi z zaviralci proteaz. Povprečna starost vključenih bolnikov je bila 41 let (razpon: od 21 do 73); 51 % je bilo belcev in 66 % je bilo moških. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 254 celic/mm³ (razpon: od 4 do 952 celic/mm³) in povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,3 log₁₀ kopij/ml (razpon: od 1,7 do 6,6 log₁₀ kopij/ml). Približno 85 % bolnikov je imelo virusno breme < 100.000 kopij/ml.

Preglednica 4

Virološki odziv preiskovancev v študiji 48. teden študije 802			
	Enkrat na dan	Dvakrat na dan	Razlika [95 % IZ]
NC = neuspeh	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %, 11,1 %]
Ugotovljeni podatki	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %, 11,9 %]
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	135	122	

V 48. tednu so bili na voljo rezultati testiranja genotipske odpornosti za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, in za 75 bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno in ki je imela nepopoln virološki odgovor. V skupini, ki je prejela zdravilo 1 x dnevno, je 6/75 (8 %) bolnikov pokazalo nove primarne mutacije proteaznih zaviralcev (kodoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), kot tudi 12/77 (16 %) bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo 2 x dnevno.

Pediatrska uporaba

M98-940 je odprta študija tekoče farmacevtske oblike lopinavirja/ritonavirja pri 100 protiretrovirusno še nezdravljenih (44 %) in že zdravljenih (56 %) pediatrskih bolnikih. Vsi bolniki predhodno niso bili zdravljeni z nenukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze. Bolnike so randomizirali bodisi na 230 mg lopinavirja/57,5 mg ritonavirja na m² ali 300 mg lopinavirja/75 mg ritonavirja na m². Predhodno nezdravljeni

bolniki so dobili tudi nukleozidne zaviralce reverzne transkriptaze. Že zdravljeni bolniki so dobili nevirapin ter do dva nukleozidna zaviralca reverzne transkriptaze. Varnost, učinkovitost in farmakokinetične profile obeh odmernih shem so pri vsakem bolniku ocenili po 3 tednih zdravljenja. Potem so vsi bolniki nadaljevali z odmerkom 300 mg/75 mg na m². Povprečna starost bolnikov je bila 5 let (razpon: od 6 mesecev do 12 let); 14 bolnikov je bilo mlajših od 2 let in 6 jih je bilo starih eno leto ali manj. Povprečno izhodiščno število T-celic CD4 je bilo 838 celic/mm³, povprečna izhodiščna HIV-1 RNA v plazmi pa 4,7 log₁₀ kopij/ml.

Preglednica 5

Rezultati v 48. tednu: Študija M98-940		
	Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=44)	Bolnik i, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili (N=56)
HIV RNA < 400 kopij/ml *	84 %	75 %
Srednje povečanje števila T-celic CD4 od začetka (celic/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 je prospektivna, multicentrična, randomizirana, odprta študija, ki je ocenila farmakokinetični profil, učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan napram enkrat na dan za kombinacijo lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete; odmerjane glede na telesno maso kot del kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (cART - combination antiretroviral therapy) pri virološko suprimiranih otrocih, okuženih s HIV-1 (n=173). Otroci so bili primerni, če so bili: stari < 18 let, so tehtali ≥ 15 kg, so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, ki je vključevalo lopinavir/ritonavir, so imeli HIV-1 ribonukleinske kisline (RNA) <50 kopij/ml najmanj 24 tednov in so bili zmožni pogoltniti tablete. V 48. tednu sta bili učinkovitost in varnost odmerjanja dvakrat na dan v pediatrični populaciji (n = 87), ki je prejela lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablete skladni z ugotovitvami o učinkovitosti in varnosti pri predhodnih študijah pri odraslih in otrocih, kjer so uporabljali kombinacijo lopinavir/ritonavir dvakrat na dan. Odstotek bolnikov s potrjenim virusnim preobratom ≥ 50 kopij/ml v obdobju 48 tednov spremljanja je bil večji pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli lopinavir/ritonavir tablete enkrat na dan (12 %) kot pri bolnikih, ki so prejeli odmerek dvakrat na dan (18 %, p = 0.19), zlasti zaradi manjšega sodelovanja bolnikov v skupini, ki je prejela odmerek enkrat na dan. Podatki o učinkovitosti, ki kažejo o prid odmerjanju dvakrat na dan, so še dodatno podprti z razliko v farmakokinetičnih parametrih, ki signifikantno podpirajo režim jemanja dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti lopinavirja, uporabljenega sočasno z ritonavirjem, so ocenili pri zdravih odraslih prostovoljcih in pri bolnikih, okuženih z virusom HIV; med skupinama niso opazili bistvenih razlik. Lopinavir se v bistvu popolnoma presnovi s CYP3A. Ritonavir zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Po podatkih iz več študij je bila med uporabo lopinavirja/ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, povprečna plazemska koncentracija lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja od 15- do 20-krat večja kot koncentracija ritonavirja. Koncentracija ritonavirja v plazmi je bila manj kot 7 % tiste, ki je dosežena po odmerjanju ritonavirja 600 mg dvakrat na dan. Protivirusna EC₅₀ lopinavirja *in vitro* je približno 10-krat manjša kot ritonavirja. Protivirusno delovanje lopinavirja/ritonavirja je torej posledica lopinavirja.

Absorpcija

Večkratno odmerjanje 400 mg/100 mg lopinavirja/ritonavirja dvakrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov je povzročilo povprečno največjo plazemsko koncentracijo (C_{max}) ± SD lopinavirja 12,3 ± 5,4 µg/ml, in sicer približno 4 ure po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila 8,1 ± 5,7 µg/ml. AUC lopinavirja med 12-urnim odmernim

intervalom je bila v povprečju $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Absolutna biološka uporabnost lopinavirja, v kombinaciji z ritonavirjem, pri ljudeh ni ugotovljena.

Učinek hrane na peroralno absorpcijo

Uporaba posamičnega odmerka 400 mg/100 mg tablet lopinavirja/ritonavirja po obroku (zelo masten obrok, 872 kcal, 56 % iz maščob) v primerjavi z uporabo na tešče ni bila povezana s pomembno spremembo C_{max} in AUC_{inf} . Tablete lopinavirja/ritonavirja lahko torej bolnik vzame s hrano ali brez nje. Prav tako je bila farmakokinetična variabilnost med uporabo tablet lopinavirja/ritonavirja ne glede na vrsto obroka hrane manjša kot med uporabo mehkih kapsul lopinavirja/ritonavirja.

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja je lopinavir približno 98- do 99-odstotno vezan na serumske beljakovine. Lopinavir se veže na alfa-1-kisli glikoprotein (AKG) in na albumin, vendar ima večjo afiniteto za AKG. V stanju dinamičnega ravnovesja ostaja vezava lopinavirja na beljakovine v območju opazovanih koncentracij po 400 mg/100 mg lopinavirja/ritonavirja dvakrat na dan stalna ter je pri zdravih prostovoljcih in pri HIV-pozitivnih bolnikih podobna.

Biotransformacija

Poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi *in vitro* kažejo, da je presnova lopinavirja predvsem oksidacijska. Lopinavir se izdatno presnavlja s sistemom jetrnega citokroma P450, skoraj izključno z izoencimom CYP3A. Ritonavir je močan zaviralec CYP3A, zavira presnovo lopinavirja in tako zvečuje koncentracijo lopinavirja v plazmi. Študija s ^{14}C -lopinavirjem pri ljudeh je pokazala, da gre 89 % radioaktivnosti v plazmi po enkratnem odmerku 400 mg/100 mg lopinavirja/ritonavirja na račun matične učinkovine. Pri ljudeh je identificiranih vsaj 13 oksidativnih presnovkov lopinavirja. Glavna presnovka s protivirusnim delovanjem sta epimerni par 4-okso- in 4-hidroksimetabolita, vendar pomenita le neznamenit delež skupne radioaktivnosti v plazmi. Ritonavir dokazano inducira presnovne encime; posledica je indukcija njegove lastne presnove, verjetno pa tudi indukcija presnove lopinavirja. Predodmerna koncentracija lopinavirja med večkratnim odmerjanjem s časom upada in se stabilizira po približno 10 dneh do 2 tednih.

Izločanje

Po odmerku 400 mg/100 mg ^{14}C -lopinavirja/ritonavirja se v urinu izloči približno $10,4 \pm 2,3 \%$ uporabljenega odmerka ^{14}C -lopinavirja in v blatu $82,6 \pm 2,5 \%$. Nespremenjeni lopinavir predstavlja v urinu približno 2,2 %, v blatu pa približno 19,8 % uporabljenega odmerka. Po večkratnem odmerjanju se manj kot 3 % odmerka lopinavirja izloči nespremenjenega v urinu. Efektivni (od vrha do dna) razpolovni čas lopinavirja v 12-urnem odmernem intervalu je bil v povprečju od 5 do 6 ur, navidezni peroralni očistek (CL/F) lopinavirja pa je 6 do 7 l/h.

Odmerjanje enkrat na dan: farmakokinetiko lopinavirja/ritonavirja enkrat na dan so ocenili pri preiskovancih, okuženih z virusom HIV, ki še niso dobivali protiretrovirusnega zdravljenja. Lopinavir/ritonavir 800 mg/200 mg so uporabljali v kombinaciji z emtricitabinom 200 mg in tenofovirjem DF 300 mg kot del sheme enkrat na dan. Večkratno odmerjanje Lopinavirja/ritonavirja 800 mg/200 mg enkrat na dan 2 tedna in brez omejevanja obrokov ($n = 16$) je povzročilo povprečno največjo koncentracijo (C_{max}) lopinavirja v plazmi $\pm \text{SD } 14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$, in sicer približno 6 ur po uporabi. Povprečna najmanjša koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja pred jutranjim odmerkom je bila $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. AUC lopinavirja med 24-urnim odmernim intervalom je bila v povprečju $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

V primerjavi s shemo odmerjanjadvakrat na dan je bilo odmerjanje enkrat na dan povezano z zmanjšanjem vrednosti $C_{\text{min}}/C_{\text{trough}}$ za približno 50 %.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki pri otrocih do 2. leta starosti so omejeni. Farmakokinetiko peroralne raztopine lopinavirja/ritonavirja 300 mg/75 mg/m² dvakrat na dan in 230 mg/57,5 mg/m² dvakrat na dan so raziskali pri skupaj 53 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 12 let. Povprečne AUC, C_{max} in C_{min} lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja so bile v skupini, ki je prejela 230/57,5 mg/m² dvakrat na dan brez nevirapina (n = 12); 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml in 3,4 ± 2,1 µg/ml; v skupini, ki je prejela 300 mg/75 mg/m² dvakrat na dan z nevirapinom (n = 12) pa; 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml in 3,6 ± 3,5 µg/ml. Dvakrat dnevno odmerjanje 230 mg/57,5 mg/m² brez nevirapina in 300 mg/75 mg/m² dvakrat na dan z nevirapinom je v plazmi zagotovilo koncentracijo lopinavirja, podobno tisti pri odraslih bolnikih, ki so dobivali zdravilo po shemi 400 mg/100 mg dvakrat na dan brez nevirapina.

Spol, rasa in starost

Farmakokinetika lopinavirja/ritonavirja pri starejših ljudeh ni raziskana. Pri odraslih bolnikih niso opazili s starostjo ali spolom povezanih farmakokinetičnih razlik. Prav tako niso ugotovili farmakokinetičnih razlik zaradi rase.

Nosečnost in poporodno obdobje

V odprti farmakokinetični študiji je 12 nosečnic, okuženih z virusom HIV, z gestacijsko dobo manj kot 20 tednov in na kombinirani protivirusni terapiji, na začetku dobivalo lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dve 200 mg/50 mg tableti) dvakrat dnevno do gestacijske dobe 30 tednov. Pri gestacijski dobi 30 tednov je bil odmerek povečan na 500 mg/125 mg (dve 200 mg/50 mg tableti plus eno 100 mg/25 mg tableto) dvakrat dnevno, do 2 tednov po porodu. Plazemske koncentracije lopinavirja so bile izmerjene v štirih 12-urnih obdobjih med drugim trimesečjem (20 – 24 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem pred povečanjem odmerka (30 tednov gestacijske dobe), tretjim trimesečjem po povečanju odmerka (32 tednov gestacijske dobe) in pri 8 tednih po porodu. Povečanje odmerka ni povzročilo pomembnega povečanja plazemske koncentracije lopinavirja.

V drugi odprti farmakokinetični študiji je 19 nosečnic, okuženih z virusom HIV, prejemale lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg dvakrat dnevno kot del kombinirane protivirusne terapije med nosečnostjo, z začetkom že pred oploditvijo. Za farmakokinetične analize plazemske koncentracije celokupnega in nevezanega lopinavirja so zbirali serijo krvnih vzorcev pred odmerki in v intervalih po preteku 12 ur v drugem in tretjem trimesečju, ob porodu in 4 - 6 tednov po porodu (pri ženskah, ki so nadaljevanje z zdravljenjem po porodu).

Farmakokinetični podatki pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejemale lopinavir/ritonavir tablete 400 mg/100 mg tablete dvakrat dnevno, so prikazani v Preglednici 6 (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 6

Srednji (% CV) farmakokinetični parametri v stanju ravnovesja za lopinavir pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV			
Farmakokinetični parameter	2. trimesečje n = 17*	3. trimesečje n = 23	Poporodno obdobje n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{pred} odmerkom µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 za C _{max}			
** n = 16 za C _{pred} odmerkom			

Ledvična insuficienca

Farmakokinetika lopinavirja/ritonavirja pri bolnikih z ledvično insuficienco ni raziskana. A ker je ledvični očistek lopinavirja zanemarljiv, pri bolnikih z ledvično insuficienco ni pričakovati zmanjšanja celotnega telesnega očistka.

Jetrna insuficienca

Farmakokinetične parametre lopinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja pri z virusom HIV okuženih bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro so primerjali s tistimi pri z virusom HIV okuženih bolnikih z normalno jetrno funkcijo v študiji z večkratnimi odmerki lopinavirja/ritonavirja 400 mg/100 mg dvakrat dnevno. Opazili so omejeno povečanje koncentracij lopinavirja za približno 30 %, kar ni pričakovati, da bi bilo klinično pomembno (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri glodalcih in psih so pokazale, da so glavni ciljni organi jetra, ledvice, ščitnica, vranica in krožeče rdeče krvne celice. Spremembe na jetrih so pokazale celično nabreklost s fokalno degeneracijo. Čeprav je bila izpostavljenost, ki je izzvala te spremembe, primerljiva klinični izpostavljenosti pri ljudeh ali manjša od nje, so odmerki pri živalih več kot 6-krat presegali priporočeni klinični odmerek. Blaga degeneracija ledvičnih tubulov je bila omejena na miši, izpostavljene najmanj dvakratni priporočeni ekspoziciji pri ljudeh; pri podganah in psih ledvice niso bile prizadete. Znižanje tiroksina v serumu je pri podganah povzročilo zvečano sproščanje TSH in posledično hipertrofijo folikelskih celic v ščitnici. Te spremembe so bile po odtegnitvi zdravilne učinkovine reverzibilne, pri miših in psih pa jih ni bilo. Pri podganah so opažali Coombs-negativno anizocitozo in poikilocitozo, pri miših in psih pa ne. Zvečanje vranice in histiocitozo so zabeležili pri podganah, pri drugih vrstah pa ne. Holesterol v serumu se je zvišal pri glodalcih, ne pa pri psih, medtem ko so se trigliceridi zvišali samo pri miših.

Med študijami *in vitro* so največje preizkušene koncentracije lopinavirja/ritonavirja zavrle klonirane človeške srčne kanale za kalij (HERG) za 30 %; izpostavljenost ustreza izpostavljenosti lopinavirju ob 7-kratni celotni ravni in 15-kratni prosti plazemski ravni, doseženi pri ljudeh z največjim priporočenim terapevtskim odmerkom. Nasprotno pa podobne koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso upočasnile repolarizacije v Purkinjejevih vlaknih srca psov. Manjše koncentracije lopinavirja/ritonavirja niso pomembno zavrle kalijevega toka (HERG). Raziskave porazdelitve v tkiva, opravljene na podganah, niso nakazale pomembnega kardialnega zadrževanja učinkovine; 72-urna AUC v srcu je bila približno 50 % AUC, izmerjene v plazmi. Zato je smiselno pričakovati, da koncentracija lopinavirja v srcu ni pomembno večja od koncentracije v plazmi.

Pri psih so na elektrokardiogramu opažali izrazite zobce U v povezavi s podaljšanim intervalom PR in bradikardijo. Domnevno so vzrok tega elektrolitske motnje.

Klinični pomen teh predkliničnih podatkov ni znan, vendar možnih učinkov tega zdravila na srce pri človeku ni mogoče izključiti (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.8).

Med uporabo odmerkov, toksičnih za mater, so pri podganah opažali embriofetotoksičnost (izgubo brejosti, manjšo viabilnost plodov, manjšo telesno maso plodov, pogostejše skeletne spremembe) in postnatalno razvojno toksičnost (manjše preživetje mladičev). Sistemska izpostavljenost lopinavirju/ritonavirju je bila ob maternalnih in razvojno toksičnih odmerkih manjša, kot je predvidena terapevtska izpostavljenost pri človeku.

Dolgotrajne študije lopinavirja/ritonavirja pri miših so pokazale negenotoksično, mitogeno indukcijo jetrnih tumorjev, za katero na splošno velja, da je malo pomembna za tveganje pri človeku.

Študije kancerogenosti pri podganah niso pokazale tumorogenosti. Mutagenost lopinavirja/ritonavirja so preizkusili s skupino preskusov *in vitro* in *in vivo*, med drugim z Amesovim preskusom bakterijske reverzne mutacije, mišjim limfomskim preskusom, mikronukleusnim testom pri miših in preskusi kromosomskih aberacij v človeških limfocitih; noben ni pokazal, da bi bila kombinacija mutagena ali klastogena.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

sorbitan lavrat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
kopovidon
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
hidroksipropilceluloza
smukec
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

HDPE vsebnik: Po prvem odprtju porabiti v 120 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za shranjevanje zdravila po prvem odprtju vsebnika glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete

Je pakirano v OPA/Alu/PVC-aluminjaste pretisne omote.

Na voljo so naslednje velikost pakiranj:

- 60 (2 škatli po 30 ali 2 škatli po 30 x 1 posamezni odmerek) filmsko obloženih tablet.

Je pakirano v HDPE vsebnik z belo poplipropilensko neprozorno navojno zaporko z aluminijastim indukcijskim pečatom in sušilnim sredstvom.

Na voljo je naslednja velikost pakiranja:

- 1 vsebnik s 60 filmsko obloženimi tabletami.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete

Je pakirano v OPA/Alu/PVC-aluminjaste pretisne omote.

Na voljo sta naslednji velikosti pakiranj:

- 120 (4 škatle po 30 ali 4 škatle po 30 x 1 posamezni odmerek) ali 360 (12 škatel po 30) filmsko obloženih tablet.

Je pakirano v HDPE vsebnike z belo poplilipropilensko neprozorno navojno zaporko z aluminijastim indukcijskim pečatom in sušilnim sredstvom.

Na voljo sta naslednji velikosti pakiranj:

- 1 vsebnik s 120 filmsko obloženimi tabletami.
- Skupno pakiranje s 360 (3 vsebniki s 120) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14.01.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 16.01.2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept (glej Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve za predložitev PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in vseh nadaljnjih posodobitev, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- Na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- Ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

120 (4 pakiranja po 30) filmsko obloženih tablet

120 x 1 (4 pakiranja po 30 x 1) filmsko obložena tableta

360 (12 pakiranj po 30) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lopinavir/ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/004 – 120 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1067/006 – 120 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/15/1067/005 – 360 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA POSAMEZNI ODMEREK

1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA VSEBNIK)****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabiti v 120 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lopinavir/ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE Z VSEBNIKI (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 360 (3 vsebniki s 120) filmsko obloženimi tabletami.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju v 120 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lopinavir/ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
NOTRANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z VSEBNIKI
(BREZ MODREGA OKENCA)**

1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

120 filmsko obloženih tablet

Sestavni del skupnega pakiranja. Ni za posamezno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju porabiti v 120 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/15/1067/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**NALEPKA NA VSEBNIKU****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg lopinavirja, v kombinaciji s 50 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

120 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabiti v 120 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/007
EU/1/15/1067/008

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba ni primerna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba ni primerna.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, v kombinaciji s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 (2 pakiranji po 30) filmsko obloženih tablet

60 x 1 (2 pakiranji po 30 x 1) filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lopinavir/ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NOTRANJA ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, v kombinaciji s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

30 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/001 – 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/15/1067/002 – 60 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT ZA POSAMEZNI ODMEREK

1. IME ZDRAVILA

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA (ZA VSEBNIK)****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, v kombinaciji s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba
Ne zaužijte sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po prvem odprtju porabiti v 120 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Lopinavir/ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**VSEBNIK (NALEPKA)****1. IME ZDRAVILA**

Lopinavir/ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete
lopinavir/ritonavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg lopinavirja, v kombinaciji s 25 mg ritonavirja kot farmakokinetičnim ojačevalcem.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

60 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP:

Po prvem odprtju porabiti v 120 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1067/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba ni primerna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba ni primerna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete lopinavir/ritonavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujete se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

- Zdravnik vam je predpisal lopinavir/ritonavir za obvladovanje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Lopinavir/ritonavir to doseže tako, da upočasni širjenje okužbe v telesu.
- Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris ne ozdravi okužbe z virusom HIV ali AIDS-a.
- Lopinavir/ritonavir se uporablja pri otrocih, starih 2 leti ali več, mladostnikih in odraslih, okuženih z virusom HIV, virusom, ki povzroča AIDS.
- Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris vsebuje učinkovini lopinavir in ritonavir. Lopinavir/ritonavir je protivirusno zdravilo. Spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo zaviralci proteaz.
- Lopinavir/ritonavir se uporablja v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. Zdravnik se bo pogovoril z vami in presodil, katera zdravila so za vas najprimernejša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, če:

- ste alergični na lopinavir, ritonavir ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate hude težave z jetri.

Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:

- astemizol ali terfenadin (pogosto se uporabljata za zdravljenje simptomov alergije – ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta);
- midazolam za peroralno uporabo (zaužitje), triazolam (uporabljata se za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem);
- pimozid (uporablja se za zdravljenje shizofrenije);
- kvetiapin (uporablja se za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresivne motnje);
- lurasidon (uporablja se za zdravljenje depresije);
- ranolazin (uporablja se za zdravljenje kronične bolečine v prsnem košu [angina pectoris]);
- cisaprid (uporablja se za lajšanje določenih težav z želodcem);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (uporabljajo se za zdravljenje glavobolov);
- amjodaron, dronedaron (uporabljata se za zdravljenje motenj srčnega ritma);

- lovastatin, simvastatin (uporabljata se za zniževanja ravni holesterola v krvi);
- lomitapid (uporablja se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- alfuzosin (uporablja se pri moških za zdravljenje simptomov povečane prostate (benigne hiperplazije prostate (BHP)));
- fusidna kislina (uporablja se za zdravljenje kožnih okužb, ki jih povzročajo bakterije *Staphylococcus*; takšni okužbi sta npr. impetigo in dermatitis z okužbo. Fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov se sme uporabljati pod nadzorom zdravnika (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris);
- kolhicin (zdravilo za zdravljenje protina) - če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris**);
- elbasvir/grazoprevir (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (uporablja se za zdravljenje raka dojk);
- avanafil ali vardenafil (uporabljata se za zdravljenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji). Sildenafil se lahko za zdravljenje erektilne disfunkcije uporablja pod nadzorom zdravnika (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris**);
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Za informacije o drugih zdravilih, ki zahtevajo posebno pozornost, **preberite seznam zdravil spodaj v poglavju "Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris"**.

Če trenutno jemljete katero od teh zdravil, se z zdravnikom pogovorite o potrebni spremembi zdravljenja drugih bolezenskih stanj ali protiretrovirusnega zdravljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembne informacije

- Osebe, ki jemljejo lopinavir/ritonavir, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo, ki jo povzroča virus HIV in AIDS-om. Zato je pomembno, da med jemanjem lopinavirja/ritonavirja ostanete pod nadzorom svojega zdravnika.

Povejte svojemu zdravniku, če imate vi ali vaš otrok ali ste imeli

- **hemofilijo** tipa A in B, ker lopinavir/ritonavir lahko zviša tveganje za krvavitve;
- **sladkorno bolezen**, ker so pri bolnikih, ki so jemali lopinavir/ritonavir, poročali o zvišanih vrednostih krvnega sladkorja;
- **bolezni jeter**. Bolniki, ki so kdaj imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, imajo višje tveganje za hude ali potencialno smrtne neželene učinke na jetrih.

Povejte svojemu zdravniku, če se vam ali vašemu otroku pojavi kaj od naslednjega:

- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, težave pri dihanju in huda šibkost mišic nog in rok. To so lahko simptomi zvišanih vrednosti mlečne kisline.
- Žeja, pogosto uriniranje, zamegljen vid ali izguba telesne mase. To lahko kaže na zvišane vrednosti sladkorja v krvi.
- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, ker ti simptomi lahko nakazujejo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Močno povečanje vrednosti trigliceridov (vrste maščob v krvi) velja za dejavnik tveganja za to bolezen.
- Pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in oportunističnimi okužbami v preteklosti se lahko znaki in simptomi vnetja prejšnje okužbe pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja zoper okužbo z virusom HIV.

Predvideva se, da so simptomi posledica izboljššanega delovanja imunskega sistema, ki omogoča telesu, da se bori proti okužbam, ki so lahko bile prisotne brez očitnih simptomov. Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje vaše okužbe z virusom HIV se lahko poleg oportunističnih okužb pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužb ali druge simptome, kot so mišična šibkost, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih ter se premika proti trupu, močno bitje srca, tresenje ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika, da za vas določi primerno zdravljenje.

- **Togost sklepov, bolečine v sklepih** (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se namreč lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija (zmanjšanje aktivnosti imunskega odziva) in višji indeks telesne mase.
- **Bolečine, občutljivost ali šibkost mišic**, zlasti v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne.
- Simptomi omotičnosti, vrtoglavice, omedlevice ali občutek nepravilnosti srčnega ritma. Lopinavir/ritonavir lahko povzroči spremembe srčnega ritma in električne aktivnosti srca. Te spremembe je mogoče videti na EKG-ju (elektrokardiogramu).

Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- antibiotiki (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- zdravila za zdravljenje raka (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, večina zaviralcev tirozin kinaze, kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin, vinblastin);
- antikoagulant (npr. dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban in varfarin);
- zdravila za zdravljenje depresije (npr. trazodon, bupropion);
- zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin in valproat);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin) Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris ne smete jemati s kolhicinom, če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte tudi **"Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris"** zgoraj);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- protivirusna zdravila za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil in tadalafil);
- fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov (npr. osteomielitisa);
- zdravila za srce:
 - digoksin;
 - zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - zdravila za urejanje srčnega ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- zdravila, ki zavirajo HIV CCR5 (npr. maraviroc);
- zdravila, ki zavirajo HIV-1 integracijo (npr. raltegravir);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nizkega števila trombocitov v krvi (npr. fostamatinib);
- levotiroksin (za zdravljenje težav s ščitnico);
- zdravila za zniževanje vrednosti holesterola v krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin);
- zdravila za zdravljenje astme in drugih pljučnih bolezni, npr. kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (npr. salmeterol);
- zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (npr. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- zdravila z vplivom na delovanje imunskega sistema (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);

- zdravila, ki se uporabljajo za odvajanje od kajenja (npr. bupropion);
- zdravila za lajšanje bolečin (npr. fentanil);
- morfinu podobna zdravila (npr. metadon);
- nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – "Non-nucleoside reverse transcriptase Inhibitors") (npr. efavirenz, nevirapin);
- peroralni kontraceptivi ali kontraceptivi v obližu za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje spodaj z naslovom "**Kontraceptivi**");
- zaviralci proteaz (npr. fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- pomirjevala (npr. injicirani midazolam);
- steroide (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon).

Za informacije o zdravilih, ki jih ne smete jemati sočasno z lopinavirjem/ritonavirjem, **preberite seznam zdravil zgoraj v poglavju "Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil"**.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne jemljite lopinavirja/ritonavirja**, če trenutno jemljete avanafil ali vardenafil.
- Lopinavirja/ritonavirja ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (**glejte poglavje "Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris" zgoraj**).
- Če sildenafil ali tadalafil in lopinavir/ritonavir jemljete sočasno, vas lahko ogrožajo neželeni učinki kot npr. nizek krvni tlak, omedlevica, motnje vida in erekcija, ki traja več kot 4 ure. Če erekcija traja več kot 4 ure, **takoj** potrebujete zdravniško pomoč, da bi preprečili trajno okvaro spolnega uda. Te simptome vam lahko razloži zdravnik.

Kontraceptivi

- Če za preprečevanje nosečnosti jemljete peroralne kontraceptive ali kontraceptive v obliki obliža, morate uporabiti dodatno ali drugačno kontracepcijsko zaščito (npr. kondom), kajti lopinavir/ritonavir lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov ali kontraceptivov v obliki obliža.

Nosečnost in dojenje

- Zdravniku **takoj** povejte, če nameravate zanositi, če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lopinavirja/ritonavirja niso posebej preizkušali glede možnih učinkov na sposobnost za upravljanje vozil ali delo s stroji. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se vam pojavi kateri koli neželeni učinek (npr. siljenje na bruhanje), ki bi vplival na vaše varno ravnanje. V takem primeru se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Pomembno je, da tablete zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris zaužijete cele in jih ne žvečite, ne lomite in ne drobite. Bolniki, ki ne morejo pogoltniti tablet, naj preverijo, če so morda na voljo ustreznejše oblike tega zdravila.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, kako jemati vaše zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris naj uporabim in kdaj

Uporaba pri odraslih

- Običajni odmerek za odrasle je 400 mg/100 mg dvakrat na dan, to je vsakih 12 ur, v kombinaciji z drugimi zdravili proti okužbam z virusom HIV. Odrasli bolniki, ki predhodno še niso dobivali drugih protiretrovirusnih zdravil, lahko tablete lopinavirja/ritonavirja jemljejo tudi enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg. Zdravnik vam bo svetoval, koliko tablet morate vzeti. Odrasli bolniki, ki predhodno dobivali druga protiretrovirusna zdravila, lahko tablete lopinavirja/ritonavirja jemljejo enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno.
- V primeru uporabe enkrat na dan se lopinavirja/ritonavirja ne sme jemati z efavirenzem, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom.
- Tablete lopinavirja/ritonavirja se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih

- Pravi odmerek (število tablet) za otroka bo zdravnik določil na osnovi otrokove višine in telesne mase.
- Tablete lopinavirja/ritonavirja se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Lopinavir/ritonavir je na voljo tudi kot 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, kot bi smeli

- Če ugotovite, da ste vzeli več lopinavirja/ritonavirja, kot bi bilo treba, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Če ne morete kontaktirati zdravnika, pojdite v bolnišnico.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Če jemljete lopinavir/ritonavir dvakrat na dan

- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 6 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.
- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 6 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če jemljete lopinavir/ritonavir enkrat na dan

- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 12 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 12 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek odmerka.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

- Dnevna odmerka lopinavirja/ritonavirja ne opuščajte in ne spreminjajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- Da bo lopinavir/ritonavir pomagal obvladovati okužbo z virusom HIV, ga morate vzeti vsak dan, ne glede na to, koliko bolje se počutite.
- Jemanje lopinavirja/ritonavirja po navodilih zagotavlja najboljšo možnost za odložitev pojava odpornosti proti temu zdravilu.
- Če vam neželen učinek preprečuje, da bi lopinavir/ritonavir jemali, kot vam je bilo naročeno, to takoj povejte zdravniku.
- Vedno imejte pri roki dovolj lopinavirja/ritonavirja, da vam ga ne bo zmanjkalo. Če greste na potovanje ali v bolnišnico, imejte s seboj vedno toliko lopinavirja/ritonavirja, da vam bo zadostovalo, dokler ne dobite nove zaloge.
- To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi lopinavir/ritonavir neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Včasih je težko ločiti neželene učinke zaradi lopinavirja/ritonavirja od neželenih učinkov zaradi drugih sočasno uporabljenih zdravil ali od zapletov okužbe z virusom HIV.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Bolniki, ki so jemali to zdravilo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Zdravnika takoj obvestite o neželenih učinkih ali katerih koli drugih simptomih. Če stanje vztraja ali se celo poslabša, poiščite zdravniško pomoč.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska;
- siljenje na bruhanje (nauzea);
- okužbe zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke;
- bruhanje, povečan trebuh, bolečine v spodnjem in zgornjem delu trebuha, vetrovi, prebavne motnje, zmanjšan apetit, refluks iz želodca v požiralnik, ki je lahko boleč;
 - **zdravniku povejte**, če vam je slabo, bruha ali vas boli trebuh, ker bi to lahko kazalo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).
- otekanje ali vnetje želodca, črevesja in debelega črevesa;
- zvišane vrednosti holesterola v krvi, zvišane vrednosti trigliceridov (oblika maščobe) v krvi, visok krvni tlak;
- zmanjšana sposobnost telesa za uravnavanje vrednosti sladkorja v krvi, vključno s sladkorno boleznijo, znižanje telesne mase;
- nizko število trombocitov, nizko število levkocitov, ki so potrebni za boj proti okužbi;
- izpuščaji, ekcem, kopičenje lusk mastne kože;
- omotica, anksioznost, motnje spanja;

- utrujenost, pomanjkanje moči in energije, glavobol vključno z migreno;
- hemoroidi;
- vnetje jeter vključno z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov;
- alergijske reakcije vključno s koprivnico in vnetjem v ustih;
- okužbe spodnjih dihal;
- povečanje limfnih vozlov;
- impotenca, nenormalno močna ali podaljšana menstrualna krvavitev ali odsotnost menstruacije;
- mišične bolezni, kot so šibkost mišic in mišični krči, bolečine v sklepih, mišicah in hrbtu;
- poškodbe perifernih živcev;
- nočno potenje, srbenje, izpuščaj vključno zbulami na koži, okužbe kože, vnetje kože ali lasnih mešičkov, zastajanje tekočine v celicah ali tkivih.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalne sanje;
- izguba ali spremenjen občutek za okus;
- izpadanje las;
- nenormalnost v elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje atrioventrikularni blok;
- nastajanje plakov v vaših arterijah, ki bi lahko vodili do srčnega infarkta in možganske kapi;
- vnetje krvnih žil in kapilar;
- vnetje žolčnih vodov;
- nekontrolirano tresenje telesa;
- zaprtje;
- globoka venska tromboza, povezana s krvnimi strdki;
- suha usta;
- nezmožnost nadzorovanja črevesa;
- vnetje prvega dela tankega črevesa takoj za želodcem, rana ali razjeda v prebavilih, krvavitev iz prebavil ali rektuma;
- pojav rdečih krvnih celic v urinu;
- porumenelost kože ali beločnic (zlatenica);
- maščobne obloge v jetrih, povečana jetra;
- zmanjšano delovanje mod;
- izbruh simptomov, povezanih z neaktivno okužbo v vašem telesu (imunska rekonstitucija);
- povečan apetit;
- nenormalno visoke vrednosti bilirubina (pigment, ki nastaja ob razpadu trombocitov) v krvi;
- zmanjšana spolna sla;
- vnetje ledvic;
- odmrtje kosti zaradi slabe preskrbe s krvjo v to področje;
- bolečine ali razjede v ustih, vnetje želodca in črevesa;
- odpoved ledvic;
- razpad mišičnih vlaken, ki privede do sproščanja vsebine mišičnih vlaken (mioglobina) v krvni obtok;
- zvoki v enem ali v obeh ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- tresenje;
- nenormalno zapiranje ene od zaklopk (trikuspidalna zaklopka v vašem srcu);
- vrtoglavica (občutek vrtenja);
- bolezni oči, motnje vida;
- povečanje telesne mase.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- hud ali življenjsko ogrožujoč kožni izpuščaj in mehurji (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- ledvični kamni.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP:". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za vsebnik: porabiti v 120 dneh po prvem odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

- Učinkovini sta lopinavir in ritonavir.
- Pomožne snovi so: sorbitan lavrat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, kopovidon, stearilfumarat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, hidroksipropilceluloza, smukec, polisorbat 80.

Izgled zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bele, približno ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako 'MLR3' na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo je na voljo v skupnih pakiranjih s pretisnimi omoti s 120, 120 x 1 (4 škatle po 30 ali 30 x 1) ali 360 (12 škatel po 30) filmsko obloženih tablet in v vsebnikih (s sušilnim sredstvom, ki ga **ne smete** zaužiti) s 120 filmsko obloženimi tabletami in v skupnem pakiranju s 360 (3 vsebniki s 120) filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irška

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Viatis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis
Tél/Tel: + 32 2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS
Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatriis Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete lopinavir/ritonavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam ali vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujete se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris
3. Kako jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris in za kaj ga uporabljamo

- Zdravnik vam je predpisal lopinavir/ritonavir za obvladovanje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Lopinavir/ritonavir to doseže tako, da upočasni širjenje okužbe v telesu.
- Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris ne pozdravi okužbe z virusom HIV ali AIDS-a.
- Lopinavir/ritonavir se uporablja pri otrocih, starih 2 leti ali več, mladostnikih in odraslih, okuženih z virusom HIV, virusom, ki povzroča AIDS.
- Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris vsebuje učinkovini lopinavir in ritonavir. Lopinavir/ritonavir je protivirusno zdravilo. Spada v skupino zdravil, ki jo imenujemo zaviralci proteaz.
- Lopinavir/ritonavir se uporablja v kombinaciji z drugimi protivirusnimi zdravili. Zdravnik se bo pogovoril z vami in presodil, katera zdravila so za vas najprimernejša.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok vzeli zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, če:

- ste alergični na lopinavir, ritonavir ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- imate hude težave z jetri.

Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil:

- astemizol ali terfenadin (pogosto se uporabljata za zdravljenje simptomov alergije – ti zdravili sta lahko na voljo brez recepta);
- midazolam za peroralno uporabo (zaužitje), triazolam (uporabljata se za lajšanje tesnobe in/ali težav s spanjem);
- pimozid (uporablja se za zdravljenje shizofrenije);
- kvetiapin (uporablja se za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velike depresivne motnje);
- lurasidon (uporablja se za zdravljenje depresije);
- ranolazin (uporablja se za zdravljenje kronične bolečine v prsnem košu [angina pectoris]);
- cisaprid (uporablja se za lajšanje določenih težav z želodcem);
- ergotamin, dihidroergotamin, ergonovin, metilergonovin (uporabljajo se za zdravljenje glavobolov);
- amjodaron, dronedaron (uporabljata se za zdravljenje motenj srčnega ritma);

- lovastatin, simvastatin (uporabljata se za zniževanja ravni holesterola v krvi);
- lomitapid (uporablja se za zniževanje ravni holesterola v krvi);
- alfuzosin (uporablja se pri moških za zdravljenje simptomov povečane prostate (benigne hiperplazije prostate (BHP)));
- fusidna kislina (uporablja se za zdravljenje kožnih okužb, ki jih povzročajo bakterije *Staphylococcus*; takšni okužbi sta npr. impetigo in dermatitis z okužbo. Fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov se sme uporabljati pod nadzorom zdravnika (glejte poglavje Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris);
- kolhicin (zdravilo za zdravljenje protina) - če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris**); elbasvir/grazoprevir (uporablja se za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C [HCV]);
- neratinib (uporablja se za zdravljenje raka dojk);
- avanafil ali vardenafil (uporabljata se za zdravljenje erektilne disfunkcije);
- sildenafil, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visok krvni tlak v pljučni arteriji). Sildenafil se lahko za zdravljenje erektilne disfunkcije uporablja pod nadzorom zdravnika (glejte poglavje **Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris**);
- zdravila, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Za informacije o drugih zdravilih, ki zahtevajo posebno pozornost, **preberite seznam zdravil spodaj v poglavju "Druga zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris"**.

Če trenutno jemljete katero od teh zdravil, se z zdravnikom pogovorite o potrebni spremembi zdravljenja drugih bolezenskih stanj ali protiretrovirusnega zdravljenja.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pomembne informacije

- Osebe, ki jemljejo lopinavir/ritonavir, lahko še vedno zbolijo za okužbami ali drugimi boleznimi, povezanimi z boleznijo, ki jo povzroča virus HIV in AIDS-om. Zato je pomembno, da med jemanjem lopinavirja/ritonavirja ostanete pod nadzorom svojega zdravnika.

Povejte svojemu zdravniku, če imate vi ali vaš otrok ali ste imeli

- **hemofilijo** tipa A in B, ker lopinavir/ritonavir lahko zviša tveganje za krvavitve;
- **sladkorno bolezen**, ker so pri bolnikih, ki so jemali lopinavir/ritonavir, poročali o zvišanih vrednostih krvnega sladkorja;
- **bolezni jeter**. Bolniki, ki so kdaj imeli bolezen jeter, vključno s kroničnim hepatitisom B ali C, imajo višje tveganje za hude ali potencialno smrtne neželene učinke na jetrih.

Povejte svojemu zdravniku, če se vam ali vašemu otroku pojavi kaj od naslednjega:

- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, težave pri dihanju in huda šibkost mišic nog in rok. To so lahko simptomi zvišanih vrednosti mlečne kisline.
- Žeja, pogosto uriniranje, zamegljen vid ali izguba telesne mase. To lahko kaže na zvišane vrednosti sladkorja v krvi.
- Siljenje na bruhanje, bruhanje, bolečine v trebuhu, ker ti simptomi lahko nakazujejo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke). Močno povečanje vrednosti trigliceridov (vrste maščob v krvi) velja za dejavnik tveganja za to bolezen.
- Pri bolnikih z napredovalo okužbo z virusom HIV in opurtunističnimi okužbami v preteklosti se lahko znaki in simptomi vnetja prejšnje okužbe pojavijo kmalu po uvedbi zdravljenja zoper okužbo z virusom HIV.

Predvideva se, da so simptomi posledica izboljššanega delovanja imunskega sistema, ki omogoča telesu, da se bori proti okužbam, ki so lahko bile prisotne brez očitnih simptomov.

Po začetku jemanja zdravil za zdravljenje vaše okužbe z virusom HIV se lahko poleg oportunističnih okužb pojavijo tudi avtoimunske bolezni (stanje, ki se pojavi, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršne koli simptome okužb ali druge simptome, kot so mišična šibkost, šibkost, ki se začne v dlaneh in stopalih ter se premika proti trupu, močno bitje srca, tresenje ali hiperaktivnost, takoj obvestite zdravnika, da za vas določi primerno zdravljenje.

- **Togost sklepov, bolečine v sklepih** (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se namreč lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, huda imunosupresija (zmanjšanje aktivnosti imunskega odziva) in višji indeks telesne mase.
- **Bolečine**, občutljivost ali šibkost mišic, zlasti v kombinaciji s protiretrovirusnimi zdravili. V redkih primerih so bile te mišične motnje resne.
- Simptomi omotičnosti, vrtoglavice, omedlevice ali občutek nepravilnosti srčnega ritma. Lopinavir/ritonavir lahko povzroči spremembe srčnega ritma in električne aktivnosti srca. Te spremembe je mogoče videti na EKG-ju (elektrokardiogramu).

Druge zdravila in zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

- antibiotiki (npr. rifabutin, rifampicin, klaritromicin);
- zdravila za zdravljenje raka (npr. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, večina zaviralcev tirozin kinaze, kot sta dasatinib in nilotinib, tudi vinkristin, vinblastin);
- antikoagulanti (npr. dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban in varfarin);
- zdravila za zdravljenje depresije (npr. trazodon, bupropion);
- zdravila za zdravljenje epilepsije (npr. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, lamotrigin in valproat);
- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol);
- zdravila za zdravljenje protina (npr. kolhicin). Zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris ne smete jemati skupaj s kolhicinom, če imate težave z ledvicami in/ali jetri (glejte tudi "**Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris**" zgoraj);
- zdravila za zdravljenje tuberkuloze (bedakilin, delamanid);
- protivirusna zdravila za zdravljenje kronične okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) pri odraslih (npr. glekaprevir/pibrentasvir in sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir);
- zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (npr. sildenafil in tadalafil);
- fusidno kislino za zdravljenje dolgotrajnih okužb kosti in sklepov (npr. osteomielitisa);
- zdravila za srce:
 - digoksin;
 - zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. felodipin, nifedipin, nikardipin);
 - zdravila za urejanje srčnega ritma (npr. bepridil, sistemski lidokain, kinidin);
- zdravila, ki zavirajo HIV CCR5 (npr. maraviroc);
- zdravila, ki zavirajo HIV-1 integracijo (npr. raltegravir);
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nizkega števila trombocitov v krvi (npr. fostamatinib);
- levotiroksin (za zdravljenje težav s ščitnico);
- zdravila za zniževanje vrednosti holesterola v krvi (npr. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin ali simvastatin);
- zdravila za zdravljenje astme in drugih pljučnih bolezni, npr. kronične obstruktivne pljučne bolezni (KOPB) (npr. salmeterol);
- zdravila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (npr. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- zdravila z vplivom na delovanje imunskega sistema (npr. ciklosporin, sirolimus (rapamicin), takrolimus);

- zdravila, ki se uporabljajo za odvajanje od kajenja (npr. bupropion);
- zdravila za lajšanje bolečin (npr. fentanil);
- morfinu podobna zdravila (npr. metadon);
- nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI – "Non-nucleoside reverse transcriptase Inhibitors") (npr. efavirenz, nevirapin);
- peroralni kontraceptivi ali kontraceptivi v obližu za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavje spodaj z naslovom "**Kontraceptivi**");
- zaviralci proteaz (npr. fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- pomirjevala (npr. injicirani midazolam);
- steroide (npr. budezonid, deksametazon, flutikazonpropionat, etinilestradiol, triamcinolon).

Za informacije o zdravilih, ki jih ne smete jemati sočasno z lopinavirjem/ritonavirjem, **preberite seznam zdravil zgoraj v poglavju "Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, če trenutno jemljete katero od naslednjih zdravil"**.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ne jemljite lopinavirja/ritonavirja**, če trenutno jemljete avanafil ali vardenafil.
- Lopinavirja/ritonavirja ne smete jemati s sildenafilom, ki se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (visokega krvnega tlaka v pljučni arteriji) (**glejte poglavje "Ne jemljite zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris" zgoraj**).
- Če sildenafil ali tadalafil in lopinavir/ritonavir jemljete sočasno, vas lahko ogrožajo neželeni učinki kot npr. nizek krvni tlak, omedlevica, motnje vida in erekcija, ki traja več kot 4 ure. Če erekcija traja več kot 4 ure, **takoj** potrebujete zdravniško pomoč, da bi preprečili trajno okvaro spolnega uda. Te simptome vam lahko razloži zdravnik.

Kontraceptivi

- Če za preprečevanje nosečnosti jemljete peroralne kontraceptive ali kontraceptive v obliki obliža, morate uporabiti dodatno ali drugačno kontracepcijsko zaščito (npr. kondom), kajti lopinavir/ritonavir lahko zmanjša učinkovitost peroralnih kontraceptivov ali kontraceptivov v obliki obliža.

Nosečnost in dojenje

- Zdravniku **takoj** povejte, če nameravate zanositi, če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči, ali če dojite.
- Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.
- Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka..

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Lopinavirja/ritonavirja niso posebej preizkušali glede možnih učinkov na sposobnost za upravljanje vozil ali delo s stroji. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se vam pojavi kateri koli neželeni učinek (npr. siljenje na bruhanje), ki bi vplival na vaše varno ravnanje. V takem primeru se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Pomembno je, da tablete zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris zaužijete cele in jih ne žvečite, ne lomite in ne drobite. Bolniki, ki ne morejo pogoltniti tablet, naj preverijo, če so morda na voljo ustreznejše oblike tega zdravila.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, kako jemati vaše zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris naj uporabim in kdaj

Uporaba pri odraslih

- Običajni odmerek za odrasle je 400 mg/100 mg dvakrat na dan, to je vsakih 12 ur, v kombinaciji z drugimi zdravili proti okužbam z virusom HIV. Odrasli bolniki, ki predhodno še niso dobivali drugih protiretrovirusnih zdravil, lahko tablete lopinavirja/ritonavirja jemljejo tudi enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg. Zdravnik vam bo svetoval, koliko tablet morate vzeti. Odrasli bolniki, ki predhodno dobivali druga protiretrovirusna zdravila, lahko tablete lopinavirja/ritonavirja jemljejo enkrat na dan v odmerku 800 mg/200 mg, če njihov zdravnik presodi, da je to primerno.
- V primeru uporabe enkrat na dan se lopinavirja/ritonavirja ne sme jemati z efavirenzem, nevirapinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali fenitoinom.
- Tablete lopinavirja/ritonavirja se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Uporaba pri otrocih, starih 2 leti in več

- Pravi odmerek (število tablet) za otroka bo zdravnik določil na osnovi otrokove višine in telesne mase.
- Tablete lopinavirja/ritonavirja se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Lopinavir/ritonavir je na voljo tudi kot 200 mg/50 mg filmsko obložene tablete. Za otroke so morda primernejše druge farmacevtske oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vi ali vaš otrok vzeli večji odmerek zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris, kot bi smeli

- Če ugotovite, da ste vzeli več lopinavirja/ritonavirja, kot bi bilo treba, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Če ne morete kontaktirati zdravnika, pojdite v bolnišnico.

Če ste vi ali vaš otrok pozabili vzeti zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

Če jemljete lopinavir/ritonavir dvakrat na dan

- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 6 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.
- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 6 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če jemljete lopinavir/ritonavir enkrat na dan

- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila v 12 urah od predvidenega časa jemanja, vzemite izpuščen odmerek čim prej in nato nadaljujte z odmerjanjem kot običajno, kakor vam je predpisal zdravnik.

- Če opazite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila več kot 12 ur po predvidenem času jemanja, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek odmerka.

Če ste vi ali vaš otrok prenehali jemati zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

- Dnevna odmerka lopinavirja/ritonavirja ne opuščajte in ne spreminjajte, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.
- Da bo lopinavir/ritonavir pomagal obvladovati okužbo z virusom HIV, ga morate vzeti vsak dan, ne glede na to, koliko bolje se počutite.
- Jemanje lopinavirja/ritonavirja po navodilih zagotavlja najboljšo možnost za odložitev pojava odpornosti proti temu zdravilu.
- Če vam neželen učinek preprečuje, da bi lopinavir/ritonavir jemali, kot vam je bilo naročeno, to takoj povejte zdravniku.
- Vedno imejte pri roki dovolj lopinavirja/ritonavirja, da vam ga ne bo zmanjkalo. Če greste na potovanje ali v bolnišnico, imejte s seboj vedno toliko lopinavirja/ritonavirja, da vam bo zadostovalo, dokler ne dobite nove zaloge.
- To zdravilo jemljite, dokler vam zdravnik ne naroči drugače.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi lopinavir/ritonavir neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Včasih je težko ločiti neželene učinke zaradi lopinavirja/ritonavirja od neželenih učinkov zaradi drugih sočasno uporabljenih zdravil ali od zapletov okužbe z virusom HIV.

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Bolniki, ki so jemali to zdravilo, so poročali o naslednjih neželenih učinkih. Zdravnika takoj obvestite o neželenih učinkih ali katerih koli drugih simptomih. Če stanje vztraja ali se celo poslabša, poiščite zdravniško pomoč.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska;
- siljenje na bruhanje (nauzea);
- okužbe zgornjih dihal.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- vnetje trebušne slinavke;
- bruhanje, povečan trebuh, bolečine v spodnjem in zgornjem delu trebuha, vetrovi, prebavne motnje, zmanjšan apetit, refluks iz želodca v požiralnik, ki je lahko boleč;
 - **zdravniku povejte**, če vam je slabo, bruha ali vas boli trebuh, ker bi to lahko kazalo na pankreatitis (vnetje trebušne slinavke).
- otekanje ali vnetje želodca, črevesja in debelega črevesa;
- zvišane vrednosti holesterola v krvi, zvišane vrednosti trigliceridov (oblika maščobe) v krvi, visok krvni tlak;
- zmanjšana sposobnost telesa za uravnavanje vrednosti sladkorja v krvi, vključno s sladkorno boleznijo, znižanje telesne mase;
- nizko število trombocitov, nizko število levkocitov, ki so potrebni za boj proti okužbi;
- izpuščaj, ekcem, kopičenje lusk mastne kože;
- omotica, anksioznost, motnje spanja;

- utrujenost, pomanjkanje moči in energije, glavobol vključno z migreno;
- hemoroidi;
- vnetje jeter vključno z zvišanimi vrednostmi jetrnih encimov;
- alergijske reakcije vključno s koprivnico in vnetjem v ustih;
- okužbe spodnjih dihal;
- povečanje limfnih vozlov;
- impotenca, nenormalno močna ali podaljšana menstrualna krvavitev ali odsotnost menstruacije;
- mišične bolezni, kot so šibkost mišic in mišični krči, bolečine v sklepih, mišicah in hrbtu;
- poškodbe perifernih živcev;
- nočno potenje, srbenje, izpuščaj vključno z bulami na koži, okužbe kože, vnetje kože ali lasnih mešičkov, zastajanje tekočine v celicah ali tkivih.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- nenormalne sanje;
- izguba ali spremenjen občutek za okus;
- izpadanje las;
- nenormalnost v elektrokardiogramu (EKG), ki se imenuje atrioventrikularni blok;
- nastajanje plakov v vaših arterijah, ki bi lahko vodili do srčnega infarkta in možganske kapi;
- vnetje krvnih žil in kapilar;
- vnetje žolčnih vodov;
- nekontrolirano tresenje telesa;
- zaprtje;
- globoka venska tromboza, povezana s krvnimi strdki;
- suha usta;
- nezmožnost nadzorovanja črevesa;
- vnetje prvega dela tankega črevesa takoj za želodcem, rana ali razjeda v prebavilih, krvavitev iz prebavil ali rektuma;
- pojav rdečih krvnih celic v urinu;
- porumenelost kože ali beločnic (zlatenica);
- maščobne obloge v jetrih, povečana jetra;
- zmanjšano delovanje mod;
- izbruh simptomov, povezanih z neaktivno okužbo v vašem telesu (imunska rekonstitucija);
- povečan apetit;
- nenormalno visoke vrednosti bilirubina (pigment, ki nastaja ob razpadu trombocitov) v krvi;
- zmanjšana spolna sla;
- vnetje ledvic;
- odmrtje kosti zaradi slabe preskrbe s krvjo v to področje;
- bolečine ali razjede v ustih, vnetje želodca in črevesa;
- odpoved ledvic;
- razpad mišičnih vlaken, ki privede do sproščanja vsebine mišičnih vlaken (mioglobina) v krvni obtok;
- zvoki v enem ali v obeh ušesih, kot so brenčanje, zvonjenje ali žvižganje;
- tresenje;
- nenormalno zapiranje ene od zaklopk (trikuspidalna zaklopka v vašem srcu);
- vrtoglavica (občutek vrtenja);
- bolezni oči, motnje vida;
- povečanje telesne mase.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- hud ali življenjsko ogrožujoč kožni izpuščaj in mehurji (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem).

Neznana pogostnost: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

- ledvični kamni.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso omenjeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake "EXP:". Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za vsebnike: porabiti v 120 dneh po prvem odprtju.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris

- Učinkovini sta lopinavir in ritonavir
- Pomožne snovi so: sorbitan lavrat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, kopovidon, stearilfumarat, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, hidroksipropilceluloza, smukec, polisorbat 80.

Izgled zdravila Lopinavir/ritonavir Viatris in vsebina pakiranja

Zdravilo Lopinavir/ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmsko obložene tablete (tablete) so bele, približno ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete, z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako 'MLR4' na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Zdravilo je na voljo v skupnih pakiranjih s pretisnimi omoti s 60, 60 x 1 (2 škatli po 30 ali 30 x 1) filmsko obloženo tableto in v vsebnikih (s sušilnim sredstvom, ki ga **ne smete** zaužiti) s 60 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatis UAB

Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: + 49-(0) 6172 888 01+49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Viatis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

CPO Pharmaceuticals Limited
Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 055 80

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.