

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.
Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af lopinaviri ásamt 25 mg af ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörfin (e. pharmacokinetic enhancer).

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af lopinaviri ásamt 50 mg af ritonaviri sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörfin (e. pharmacokinetic enhancer).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

Um það bil 15,0 mm x 8,0 mm, hvítar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga, tvíkúptar, sniðskornar töflur merktar með „MLR4“ á annarri hlið töflunnar og ómerktar á hinni hliðinni.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

Um það bil 18,8 mm x 10,00 mm, hvítar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga, tvíkúptar, sniðskornar töflur merktar með „MLR3“ á annarri hlið töflunnar og ómerktar á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lopinavir/ritonavir er ætlað samhliða öðrum andretróveirulyfjum til meðferðar á HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum, unglingum og börnum eldri en 2 ára.

Val á lopinaviri/ritonaviri til meðferðar hjá HIV-1 sýktum sjúklingum, sem áður hafa notað próteasahemla, skal byggjast á einstaklingsbundnum næmisprófum og meðferðarsögu sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ávísun lopinavirs/ritonavirs ætti að vera bundin við lækna með reynslu af meðferð við HIV sýkingum.

Gleypa á lopinavir/ritonavir töflurnar heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

Skammtar

Fullorðnir og unglingar

Hefðbundinn ráðlagður skammtur af lopinaviri/ritonaviri töflum er 400/100 mg (tvær 200/50 mg) töflur tvisvar sinnum á sólarhring með mat eða án.

Þegar skömmtun einu sinni á sólarhring er talin nauðsynleg fyrir meðhöndlun sjúklings má gefa fullorðnum sjúklingum lopinavir/ritonavir töflur sem 800/200 mg (fjórar 200/50 mg töflur) einu sinni á sólarhring með mat eða án. Skömmtun einu sinni á sólarhring á að takmarka við þá fullorðnu sjúklinga sem hafa mjög fáar stökkbreytingar tengdar próteasahemlum (þ.e færri en 3 stökkbreytingar tengdar próteasahemlum í samræmi við niðurstöður klínískra rannsókna, sjá kafla 5.1 um ítarlega lýsingu á sjúklingahópnum) og taka þarf tillit til hættunnar á styttri varanleika veirubælingar (sjá kafla 5.1) og aukinnar hættu á niðurgangi (sjá kafla 4.8) samanborið við ráðlagða hefðbundna skömmtun tvisvar á sólarhring.

Börn (2 ára og eldri)

Nota má sama skammt af lopinaviri/ritonaviri og handa fullorðnum (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) handa börnum sem vega að minnsta kosti 40 kg eða hafa stærra líkamsyfirborð* en 1,4 m². Hvað varðar börn sem vega innan við 40 kg eða eru með líkamsyfirborð á milli 0,5 og 1,4 m² og geta gleypst töflur er vísað í töflur með skömmtunarleiðbeiningum hér á eftir. Byggt á þeim gögnum sem tiltæk eru sem stendur, á ekki að skammta börnum lopinavir/ritonavir einu sinni á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Áður en lopinavir/ritonavir 100/25 mg töflum er ávísað á að meta getu ungbarna og lítilla barna til að gleypa heilar töflur. Kanna skal hvort önnur hentugri lyfjaform sem innihalda lopinavir/ritonavir séu fánæg fyrir ungbörn og lítil börn sem geta ekki gleypst töflur.

Í eftirfarandi töflu eru skammtaleiðbeiningar fyrir lopinavir/ritonavir 100/25 mg töflur byggðar á líkamsþyngd og líkamsyfirborði.

Skammtaleiðbeiningar fyrir börn án samhliða notkunar efavírenz og nevírapíns*		
Þyngd (kg)	Líkamsyfirborð (m ²)	Fjöldi taflna sem mælt er með af 100/25 mg töflum tvisvar á dag
15 til 25	≥ 0,5 til < 0,9	2 töflur (200/50 mg)
> 25 til 35	≥ 0,9 til < 1,4	3 töflur (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 töflur (400/100 mg)

*ráðleggingar byggðar á líkamsþyngd byggja á takmörkuðum gögnum

Íhuga má einnig notkun lopinavirs/ritonavirs 200/50 mg taflna einna og sér eða með lopinaviri/ritonaviri 100/25 mg til að ná ráðlögðum skammti sé það heppilegra fyrir sjúklinga.

* Líkamsyfirborð má reikna út með eftirfarandi jöfnu

$$\text{Líkamsyfirborð (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{hæð (cm)} \times \text{þyngd (kg)}) / 3.600}$$

Börn yngri en 2 ára

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun lopinavirs/ritonavirs hjá börnum yngri en 2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Samhliða meðferð: Efavírenz eða nevírapín

Eftirfarandi tafla inniheldur skammtaleiðbeiningar fyrir lopinavir/ritonavir töflur byggðar á líkamsyfirborði við samhliða notkun efavírenz eða nevírapíns hjá börnum.

Skammtaleiðbeiningar fyrir börn við samhliða meðferð með efavírenz eða nevirápiní	
Líkamsyfirborð (m ²)	Skammtur af lopinaviri/ritonaviri (mg) sem mælt er með tvisvar á dag. Hægt er að ná fram hæfilegum skammti með styrkleikunum tveimur af lopinavir/ritonavir töflum: 100/25 mg og 200/50 mg.*
≥ 0,5 til < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 til < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 til < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Töflurnar má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

Skert lifrarstarfsemi

Sést hefur um það bil 30% aukning á þéttni lopinavirs hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar vegna sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Ekki má gefa lopinavir/ritonavir slíkum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem úthreinsun lopinavirs og ritonavirs um nýru er óveruleg er hækkun þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ólíkleg. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mjög próteinbundin er ólíklegt að lyfin verði fjarlægð að einhverju marki með blóðskilun eða kviðskilun.

Meðganga og eftir fæðingu

- Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir lopinavir/ritonavir á meðgöngu og eftir fæðingu.
- Ekki er mælt með notkun lopinavirs/ritonavirs einu sinni á sólarhring fyrir þungaðar konur vegna skorts á upplýsingum um lyfjahvörf og á klínískum gögnum.

Lyfjagjöf

Lopinavir/ritonavir töflur eru gefnar til inntöku og á að gleypa heilar og þær má ekki tyggja, brjóta eða mylja. Lopinavir/ritonavir töflur má taka inn með eða án matar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

Lopinavir/Ritonavir Viatrix töflur innihalda lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A. Ekki má nota lopinavir/ritonavir samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og aukin þéttni þeirra í plasma tengist alvarlegu og/eða lífshættulegu ástandi. Meðal þessara lyfja eru:

Lyfjaflokkur	Lyf	Rök
Aukin þéttni í plasma við samhliða gjöf		
Alfa ₁ adrenviðtakablokki-	Alfuzosin	Aukin plasmabéttni alfuzosíns sem getur valdið verulegri blóðþrýstingslækkun. Ekki á að gefa alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.5).
Lyf við hjartaöng	Ranolazin	Aukin plasmabéttni ranolazins sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5).
Lyf við hjartsláttartruflunum	Amiodaron, dronedaron	Aukin plasmabéttni amiodarons og dronedarons, þannig að aukin hætta er á hjartsláttartruflunum eða öðrum alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5).

Lyfjaflokkur	Lyf	Rök
Sýklalyf	Fúsidínsýra	Aukin plasmabéttni fúsidínsýru. Ekki á að gefa fúsidínsýru samhliða þegar um húðsýkingar er að ræða (sjá kafla 4.5).
Krabbameinslyf	Neratinib	Aukin plasmabéttni neratinibs sem getur aukið möguleikann á alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5).
	Venetoclax	Aukin plasmabéttni venetoclax. Aukin hætta á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og á skammtastillingartímabilinu (sjá kafla 4.5).
Þvagsýrugigtarlyf	Colchicin	Aukin plasmabéttni colchicins. Alvarlegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir hugsanlegar hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 4.5).
Andhistamín	Astemizol, terfenadin	Aukin plasmabéttni astemizols og terfenadins, þannig að aukin hætta er á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessara lyfja (sjá kafla 4.5).
Geðlyf/sefandi lyf	Lurasidon	Aukin plasmabéttni lurasidons sem getur aukið hugsanlegar hættulegar og/eða lífshættulegar aukaverkanir (sjá kafla 4.5).
	Pimozid	Aukin plasmabéttni pimozids þannig að aukin hætta er á alvarlegum aukaverkunum á blóðmynd eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessa lyfs (sjá kafla 4.5).
	Quetiapin	Aukin plasmabéttni quetiapins sem getur valdið dái. Ekki á að gefa quetiapin samhliða (sjá kafla 4.5).
Ergotalkalóíðar	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin	Aukin plasmabéttni ergotafleiða sem veldur bráðum eituráhrifum af völdum ergotalkalóíða m.a. æðakrampa og blóðþurrð (sjá kafla 4.5).
Lyf sem hraða magatæmingu	Cisaprid	Aukin plasmabéttni cisaprids, þannig að aukin hætta er á hjartsláttartruflunum af völdum þessa lyfs (sjá kafla 4.5).
Veirulyf með beina verkun á lifrabólgu C veiru	Elbasvir/grazoprevir	Aukin hætta á hækkun alanintransamínasa (ALT) (sjá kafla 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án dasabuvirs	Aukin plasmabéttni paritaprevirs; þannig að aukin hætta er á hækkun alanintransamínasa (ALT) (sjá kafla 4.5).
Blóðfitutemprandi lyf		
HMG-CoA-redúktasahemlar	Lovastatin, simvastatin	Aukin plasmabéttni lovastatins og simvastatins; þannig að aukin hætta er á vöðvakvilla m.a. rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).
Hemill flutningspróteina þríglýseríða í frymisögnum (MTTP hemill)	Lomitapid	Aukin plasmabéttni lomitapids (sjá kafla 4.5).

Lyfjaflokkur	Lyf	Rök
Fosfodíesterasahemlar (PDE5)	Avanafil,	Aukin plasmabéttni avanafils (sjá kafla 4.4 og 4.5).
	Sildenafil	Má ekki nota þegar notkunin er eingöngu vegna lungnaháþrýstings. Aukin plasmabéttni sildenafil, þannig að aukin hætta er á aukaverkunum tengdum sildenafili (m.a. lágþrýstingur og yfirlið). Sjá kafla 4.4 og 4.5 fyrir samhliða gjöf sildenafil hjá sjúklingum með ristruflanir.
	Vardenafil	Aukin plasmabéttni vardenafils (sjá kafla 4.4 og 4.5)
Svefnlyf og róandi lyf	Midazolam til inntöku, triazolam	Aukin plasmabéttni midazolams til inntöku og triazolams, þannig að aukin hætta er á óhóflegri slævingu og öndunarbælingu af völdum þessara lyfja. Gæta skal varúðar þegar midazolam er gefið sem stungulyf, sjá kafla 4.5.
Lopinavir/ritonavir minnkuð þéttni við samhliða gjöf		
Náttúruleyfi	Jóhannesarjurt (St. John's wort)	Náttúruleyfi sem innihalda jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) vegna hættu á minnkaðri plasmabéttni og minni klínískum áhrifum lopinavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Skert lifrarstarfsemi

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lopinavir/ritonavir hjá sjúklingum með verulega undirliggjandi lifrarsjúkdóma. Ekki má gefa lopinavir/ritonavir sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með langvarandi lifrabólgu B eða C sem eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum eru í meiri hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir tengdar lifur. Ef jafnframt er um að ræða meðferð með veirulyfjum við lifrabólgu B eða C er vísað til viðeigandi upplýsinga um þau lyf.

Sjúklingar sem eru með skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. langvarandi lifrabólga, verða oftar fyrir truflunum á lifrarstarfsemi þegar þeir fá samsetta meðferð með andretróveirulyfjum og ætti að fylgjast með þeim í samræmi við viðurkenndar vinnureglur. Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarsjúkdóm hjá þessum sjúklingum ætti að íhuga að gera hlé á meðferð eða hætta henni alveg.

Greint hefur verið frá hækkuðum transamínasagildum með eða án hækkuðum gildum bilirúbíns hjá sjúklingum með HIV-1 sýkingu (mono-infected) og hjá einstaklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (post-exposure-prophylaxis (PEP)), strax 7 dögum eftir upphaf meðferðar með lopinaviri/ritonaviri í samsettri meðferð með öðrum andretróveirulyfjum. Í sumum tilvikum var truflun á lifrarstarfsemi alvarleg.

Gera á viðeigandi rannsóknir áður en meðferð með lopinaviri/ritonaviri hefst og hafa skal náið eftirlit meðan á meðferðinni stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem nýrnaútskilnaður lopinavirs og ritonavirs er óverulegur er ekki búist við aukinni þéttni í plasma hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að lopinavir og ritonavir eru mikið próteinbundin er ólíklegt að unnt sé að hreinsa þau út svo neinu nemi með blóðskilun eða kviðskilun.

Dreyrasýki

Greint hefur verið frá auknum blæðingum, þar á meðal sjálfsprottum margúlum (haematomas) í húð og liðblæðingum hjá sjúklingum með dreyrasýki A og B sem eru meðhöndlaðir með próteasahemlum. Sumum þessara sjúklinga var gefinn viðbótarskammtur af storkuþætti VIII. Í meira en helmingi þeirra tilvika sem greint hefur verið frá var meðferð með próteasahemlum haldið áfram eða hún hafin að nýju ef henni hafði verið hætt. Því hefur verið haldið fram að orsakatengsl séu fyrir hendi, enda þótt ekki hafi verið skýrt með hvaða hætti þetta gerist. Því skal vara sjúklinga með dreyrasýki við því að blæðingar geti hugsanlega aukist.

Brisbólga

Skýrt hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem fá lopinavir/ritonavir, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglyseríðahækkun. Oftast höfðu sjúklingarnir sögu um brisbólgu og/eða voru samhliða í meðferð með öðrum lyfjum sem tengd hafa verið brisbólgu. Umtalsverð aukning þríglyseríða er áhættuþáttur í myndun brisbólgu. Sjúklingar með langt genginn HIV sjúkdóm kunna að vera í hættu hvað varðar aukningu þríglyseríða og brisbólgu.

Íhuga skal brisbólgu ef klínísk einkenni (ógleði, uppköst, kviðverkir) eða óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (til dæmis aukning á lipasa eða amylasa í sermi) sem benda til brisbólgu koma fram. Leggja skal mat á sjúklinga sem þessar vísbendingar eða einkenni koma fram hjá og hætta skal meðferð með lopinaviri/ritonaviri ef brisbólga greinist (sjá kafla 4.8).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (immune reconstitution inflammatory syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (t.d. Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við enduruppbyggingu ónæmis; tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Lenging á PR bili

Lopinavir/ritonavir hefur valdið smávægilegri einkennalausri lengingu á PR bili hjá sumum heilbrigðum fullorðnum notendum. Hjá sjúklingum sem taka lopinavir/ritonavir hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um annarrar og þriðju gráðu gáttasleglarof (AV block) hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma og leiðnitruflanir sem voru til staðar áður eða hjá sjúklingum sem taka lyf sem þekkt er að valda lengingu á PR bili (eins og verapamil eða atazanavir). Nota skal lopinavir/ritonavir með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um að meðferðin sjálf hafi þessi áhrif en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um að nein ákveðin meðferð hafi þessi áhrif. Vísað er til samþykkrá leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Milliverkanir við lyf

Lopinavir/Ritonavir Viatrix inniheldur lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A. Líklegt er að lopinavir/ritonavir auki plasmáþéttni lyfja sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A. Þessi aukna plasmáþéttni lyfja sem notuð eru samhliða, gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Öflugir CYP3A4 hemlar eins og próteasahemlar geta aukið útsetningu fyrir bedaquilini sem getur hugsanlega aukið hættu á aukaverkunum sem tengjast bedaquilini. Því á að forðast samhliða notkun bedaquilins og lopinavirs/ritonavirs. Ef ávinningur vegur hins vegar þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða lopinaviri/ritonaviri. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og eftirliti með transamínösum (sjá kafla 4.5 og samantekt á eiginleikum bedaquilins).

Samhliða gjöf delamanids og öflugra CYP3A hemla (eins og lopinavir/ritonavir) getur aukið örlítið útsetningu fyrir umbrotsefni delamanids sem hefur verið tengt QTc lengingu. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast mjög reglulega með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið ef samhliða gjöf delamanids og lopinavirs/ritonavirs er talin nauðsynleg (sjá kafla 4.5 og samantekt á eiginleikum delamanids).

Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem fá meðferð með colchicini og öflugum CYP3A hemlum eins og ritonaviri. Ekki má gefa colchicin samhliða hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og:

- tadalafils sem er ætlað til meðferðar á lungnaháþrýstingi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5)
- riociguats er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5)
- vorapaxars er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5)
- fúsidínsýru þegar hún er notuð við beina og liðsýkingum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5)
- salmeterols er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5)
- rivaroxabans er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs með atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatins er talin bráðnauðsynleg á að nota lægstu mögulega skammta af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi. Einnig skal sýna varúð og íhuga minni skammta ef lopinavir/ritonavir er notað samhliða rosuvastatini. Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin (sjá kafla 4.5).

PDE5 hemlar

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafili er ávísað til meðferðar á rístruflunum hjá sjúklingum sem eru á meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og þessara lyfja er líkleg til að hækka þéttni þeirra umtalsvert og getur valdið tengdum aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og langvarandi stinningu (sjá kafla 4.5). Ekki má nota vardenafil eða avanafil og lopinavir/ritonavir samhliða (sjá kafla 4.3). Ekki má nota sildenafil til meðferðar á lungnaháþrýstingi og lopinavir/ritonavir samhliða (sjá kafla 4.3).

Sýna skal sérstaka varúð þegar ávísað er lopinaviri/ritonaviri og lyfjum sem vitað er að geta valdið lengingu QT-bils, til dæmis: Clorfeniramin, kinidin, erytromycin og claritromycin. Lopinavir/ritonavir gæti vissulega aukið þéttni þessara lyfja við samhliða notkun og það getur leitt til aukningar á

aukaverkunum þeirra á hjarta. Í forklínískum rannsóknum á lopinaviri/ritonaviri var greint frá aukaverkunum á hjarta; því er ekki enn unnt að útiloka hugsanleg áhrif lopinavirs/ritonavirs á hjarta (sjá kafla 4.8 og 5.3).

Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða lopinaviri/ritonaviri. Rifampicin notað samhliða lopinaviri/ritonaviri getur valdið mikið minnkaðri þéttni lopinavirs sem þar með getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Þegar notaður er stærri skammtur af lopinaviri/ritonaviri má vera að fullnægjandi útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri náist, en því fylgir aukin hætta á eitrun í lifur og meltingarfærum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 svo sem budesonids og triamcinolons, er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur af meðferð vegi þyngra en hættan á altækum barksteraáhrifum, að meðtöldu Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu (sjá kafla 4.5).

Annað

Lopinavir/ritonavir lækna hvorki HIV sýkingu né AIDS. Þeir sem nota lopinavir/ritonavir geta eigi að síður fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sjúkdómi og AIDS.

Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lopinavir/Ritonavir Viatris töflur innihalda lopinavir og ritonavir en bæði efnin eru hemlar P450 ísóensímsins CYP3A *in vitro*. Samhliða notkun lopinavirs/ritonavirs og lyfja sem einkum umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur leitt til aukinnar plasmabéttni hinna síðarnefndu, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir. Við klínískt marktæka þéttni hamla lopinavir/ritonavir ekki CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 og CYP1A2 (sjá kafla 4.3).

Sýnt hefur verið fram á að *in vivo* hvetur lopinavir/ritonavir eigið umbrot og eykur umbrot sumra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensíma (þ.m.t. CYP2C9 og CYP2C19) og með glúkúrontengingu. Þetta getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni og hugsanlega minnkaðrar verkunar lyfja sem notuð eru samhliða.

Í kafla 4.3 eru talin upp lyf sem um gildir að notkun þeirra er sérstök frábending vegna þess að gert er ráð fyrir mikilvirkum milliverkunum og möguleika á alvarlegum aukaverkunum.

Ef annað er ekki tekið fram gildir um allar milliverkanarannsóknir að í þeim voru notuð lopinavir/ritonavir hylki en þegar þau eru notuð verður útsetning fyrir lopinaviri um það bil 20% minni en þegar lopinavir/ritonavir 200/50 mg töflur eru notaðar.

Þekktar og mögulegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir. Þessi upptalning á hvorki að fela í sér allar upplýsingar né vera alhliða. Það þarf að leita ráða í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvert og eitt lyf.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli lopinavirs/ritonavirs og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“).

Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af lopinaviri/ritonaviri (þ.e. 400/100 mg tvisvar á sólarhring).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Andretróveirulyf		
<i>Núkleósíð/Núkleótíð bakritahemlar(NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Þéttni getur minnkað af völdum aukinnar glúkúrontengingar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Klínískt mikilvægi minni þéttni abacavirs og zidovudins er ekki þekkt.
Tenofovir, 300 mg einu sinni á sólarhring	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta. Aukin þéttni tenofovirs gæti aukið á aukaverkanir tenofovirs, þ.m.t. nýrnaraskanir.
<i>Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Auka á skammta af Lopinavir/Ritonavir Viatris töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með efavirensi.
Efavirenz, 600 mg einu sinni á sólarhring (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: ↔ (Sambærilegt við 400/100 mg tvisvar á sólarhring gefið eitt og sér)	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris einu sinni á sólarhring með efavirensi.
Nevirapin, 200 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Auka á skammta af Lopinavir/Ritonavir Viatris töflum í 500/125 mg tvisvar á sólarhring þegar lyfið er gefið með nevirapini. Ekki má gefa lopinavir/ritonavir einu sinni á sólarhring með nevirapini.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg töflur tvisvar á sólarhring)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg hylki tvisvar á sólarhring)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hömlun á CYP3A ensím)	Notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris samhliða rilpivirini eykur þéttni rilpivirins í plasma en ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>HIV CCR5 – hemlar</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Vegna hömlunar CYP3A af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Minnka á skammta af maraviroc í 150 mg tvisvar á sólarhring á meðan lyfið er gefið með Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg tvisvar á sólarhring.
<i>Integrasa hemlar</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta
<i>Samhliða notkun með öðrum HIV próteasahemlum (PI)</i> Samkvæmt núgildandi leiðbeiningum um meðferð er samsett meðferð með próteasahemlum yfirleitt ekki ráðlögð.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring) eða Fosamprenavir (1400 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg tvisvar á sólarhring)	Fosamprenavir: Þéttni amprenavirs er umtalsvert minni.	Samhliða notkun hækkaðra skammta af fosamprenaviri (1400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með lopinaviri/ritonaviri (533/133 mg tvisvar sinnum á sólarhring) fyrir sjúklinga sem áður hafa notað próteasahemla leiddi til hærri tíðni aukaverkana frá meltingarvegi og hækkunar á þríglyseríðum með samsettu meðferðinni án hækkunar á veirufræðilegri virkni samanborið við venjulega skammta af fosamprenaviri/ritonaviri. Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð. Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris einu sinni á sólarhring með amprenavir.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Indinavir, 600 mg tvisvar á sólarhring	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-falt C _{max} : ↓ (Sambærilegt við indinavir 800 mg þrisvar á sólarhring, eitt og sér) Lopinavir: ↔ (miðað við fyrirbyggjandi gögn)	Hæfilegir skammtar fyrir þessa samsetningu hafa ekki verið ákvarðaðir hvað öryggi og verkun varðar.
Saquinavir 1000 mg tvisvar á sólarhring	Saquinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Samhliða notkun þessara lyfja er ekki ráðlögð.
<i>Lyf sem draga úr magasýru</i>		
Omeprazol (40 mg einu sinni á sólarhring)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Ranitidin (150 mg stakur skammtur)	Ranitidin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
<i>Alfa₁ adrenviðtakablokki:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Vegna hömlunar CYP3A af völdum lopinavirs/ritonavirs er gert ráð fyrir að þéttni, alfuzosins aukist.	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3) þar sem eiturvekanir sem tengjast alfuzosin, m.a lágþrýstingur, geta aukist.
<i>Verkjalyf</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Aukin hætta á aukaverkunum (öndunarbæling, slæving) vegna hærri plasmabéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs	Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum (sérstaklega öndunarbælingu en einnig slævingu) þegar fentanyl er gefið samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Lyf við hjartaöng</i>		
Ranolazin	Vegna hömlunar CYP3A af völdum lopinavirs/ritonavirs er gert ráð fyrir að þéttni ranolazins aukist.	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris samhliða ranolazini (sjá kafla 4.3).
<i>Lyf við hjartsláttartruflunum</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Vera má að plasmabéttni aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonaviri.	Ekki má gefa lopinavirs/ritonavir og amiodaron eða dronedaron samhliða (sjá kafla 4.3) þar sem hætta á hjartsláttartruflunum og öðrum alvarlegum aukaverkunum getur aukist.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Digoxin	Digoxin: Vera má að plasmabéttni digoxins aukist vegna P-glykoprótein hömlunar lopinavirs/ritonavirs. Vera má að það dragi úr hækkaðri þéttni digoxins með tímanum, eftir því sem virkjun P-gp kemur fram.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni digoxins, ef slíkt er unnt, ef Lopinavir/Ritonavir Viatris er notað samhliða digoxini. Gæta skal sérstakrar varúðar þegar Lopinavir/Ritonavir Viatris er ávísað sjúklingum sem nota digoxin, því gert er ráð fyrir að skjót hömlun ritonavirs á P-gp auki þéttni digoxins marktækt. Þegar notkun digoxins hefst hjá sjúklingum sem nota Lopinavir/Ritonavir Viatris leiðir það líklega til minni hækunar en búist er við á þéttni digoxins.
Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar (systemic) og kinidín	Bepriðil, lidocain til almennrar notkunar, kinidín: Þéttni getur aukist þegar gefið samhliða lopinaviri/ritonaviri.	Gæta skal varúðar og fylgjast með þéttni lyfs ef slíkt er unnt.
<i>Sýklalyf</i>		
Claritromycin	Claritromycin: Búist er við hóflegri aukningu á AUC fyrir claritromycin af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (CrCL < 30 ml/mín) skal íhuga að minnka skammt claritromycins (sjá kafla 4.4). Gæta skal varúðar þegar claritromycin ásamt Lopinavir/Ritonavir Viatris er gefið sjúklingum með skerta lífrar- eða nýrnastarfsemi.
<i>Krabbameinslyf og kínasahemlar</i>		
Abemaciclib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs.	Forðast skal samhliða notkun abemaciclibs og Lopinavir/Ritonavir Viatris. Ef samhliða notkun er talin nauðsynleg skal sjá ráðleggingar um skammtaáðlögun í SmPC fyrir abemaciclib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast abemaciclibi.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Apalutamid	<p>Apalutamid er í meðallagi öflugur eða öflugur CYP3A4 virki og það getur leitt til minnkaðrar útsetningar fyrir lopinaviri/ritonaviri.</p> <p>Þéttni apalutamids í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs</p>	<p>Minnkuð útsetning fyrir Lopinavir/Ritonavir Viatris getur valdið mögulegri skerðingu á veirufræðilegri svörun. Auk þess getur samhliða gjöf apalutamids og Lopinavir/Ritonavir Viatris leitt til alvarlegra aukaverkana þ.m.t. krampa, vegna hærri þéttni apalutamids. Ekki er mælt með samhliða gjöf Lopinavir/Ritonavir Viatris og apalutamids.</p>
<p>Afatinib (Ritonavir 200 mg tvisvar á sólarhring)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ C_{max}: ↑</p> <p>Umfang aukningar fer eftir tímasetningu ritonavir gjafar.</p> <p>Vegna próteins sem tengist viðnámi gegn brjóstakrabbameinihömlunar á BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) og bráðrar P-gp hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs</p>	<p>Gæta skal varúðar við gjöf afatinibs samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris. Sjá ráðleggingar um skammtaaðlögun í SmPC fyrir afatinib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast afatinibi.</p>
Ceritinib	<p>Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.</p>	<p>Gæta skal varúðar við gjöf ceritinibs samhliða Lopinaviri/Ritonavir Viatris. Sjá ráðleggingar um skammtaaðlögun í SmPC fyrir ceritinib. Fylgjast á með aukaverkunum sem tengjast ceritinibi.</p>
<p>Flestir tyrosin kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin</p>	<p>Flestir tyrosin kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin: Hætta á auknum aukaverkunum vegna hærri sermiþéttni af völdum CYP3A4 hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.</p>	<p>Náið eftirlit með þoli á þessum krabbameinslyfjum.</p>

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Encorafenib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Samhliða gjöf encorafenibs og Lopinavir/Ritonavir Viatris getur aukið útsetningu fyrir encorafenibi sem getur aukið hættuna á eiturverkun, þar með talið hættu á alvarlegum aukaverkunum svo sem lengingu á QT-bili. Forðast skal gjöf encorafenibs samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota Lopinavir/Ritonavir Viatris, skal fylgjast vel með sjúklingum með tilliti til öryggis.
Fostamatínib	Aukning í útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatínibs.	Samhliða gjöf fostamatínibs með Lopinavir/Ritonavir Viatris kann að auka útsetningu fyrir R406 umbrotsefni fostamatínibs sem getur leitt til skammtaháðra aukaverkana á borð við eiturverkun á lifur, daufkyrningafæð, háþrýsting eða niðurgang. Fylgja skal ráðleggingum um lækun skammta sem er að finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir fostamatínib ef slík tilvik koma upp.
Ibrutinib	Þéttni í sermi getur hækkað vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs	Samhliða gjöf ibrutinibs og Lopinavir/Ritonavir Viatris getur aukið útsetningu fyrir ibrutinibi sem getur aukið hættuna á eiturverkun, þar með talið æxlislýsuheilkenni. Forðast skal gjöf ibrutinibs samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris. Ef ávinningurinn er talinn vega þyngra en áhættan og nauðsynlegt er að nota Lopinavir/Ritonavir Viatris, skal lækka skammt ibrutinibs í 140 mg og fylgjast vel með sjúklingnum með tilliti til eiturverkana.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Neratinib	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum ritonavirs.	Ekki má nota neratinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris samhliða vegna alvarlegra og/eða lífhættulegra hugsanlegra aukaverkana, þar með talið eiturvekanir á lifur (sjá kafla 4.3).
Venetoclax	Vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	<p>Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A-hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs sem leiðir til aukinnar hættu á æxlislýsuheilkenni við upphafsskammt og meðan á skammtaaukningartímabilinu stendur (sjá kafla 4.3 og lesið SmPC fyrir venetoclax).</p> <p>Hjá sjúklingum sem hafa lokið skammtaaukningartímabili og eru á föstum skammti daglega af venetoclaxi skal minnka skammt venetoclax um að minnsta kosti 75% þegar það er notað ásamt öflugum CYP3A-hemlum (sjá leiðbeiningar um skammta í SmPC fyrir venetoclax). Fylgjast skal náið með sjúklingum með tilliti til einkenna tengdum eiturvekunum venetoclax.</p>
<i>Seguvarnarlyf</i>		
Warfarin	Warfarin: Þéttni warfarins getur breyst við samhliða notkun með lopinaviri/ritonaviri vegna CYP2C9 örvunar.	Mælt er með því að fylgst sé með INR (international normalised ratio).
(Ritonavir 600 mg tvisvar á sólarhring)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Vegna CYP3A4 og P-gp hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Samhliða notkun rivaroxabans og Lopinavir/Ritonavir Viatris getur aukið útsetningu fyrir rivaroxaban sem getur leitt til aukinnar blæðingarhættu. Notkun rivaroxabans er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með Lopinaviri/Ritonavir Viatris (sjá kafla 4.4)

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Daigatran etexilat, Edoxaban: Þéttni í sermi getur aukist vegna P-gp hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Íhuga skal að viðhafa klínískt eftirlit og/eða minnka skammta segavarnarlyfja til inntöku með beina verkun þegar slík lyf sem flutt eru af P-gp en umbrotna ekki fyrir tilstilli CYP3A4, þ.á.m. dabigatran etexilat og edoxaban, eru gefin samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Vorapaxar	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki er mælt með samhliða gjöf vorapaxars og Lopinaviri/Ritonavir Viatris (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir vorapaxar).
<i>Flogaveikilyf</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Þéttni við jafnvægi var í meðallagi mikið lækkuð af völdum CYP2C9 og CYP2C19 örvunar vegna lopinavirs/ritonavirs.</p> <p>Lopinavir: Þéttni er minni af völdum CYP3A örvunar vegna fenytoins.</p>	<p>Gæta skal varúðar þegar fenytoin er gefið samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Fylgjast skal með þéttni fenytoins þegar það er notað samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Við samhliða gjöf með fenytoini má búast við að hækka þurfi skammta af Lopinavir/Ritonavir Viatris. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin. Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris einu sinni á sólarhring með fenytoini.</p>

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Carbamazepin og fenobarbital	<p>Carbamazepin: Sermispéttni getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.</p> <p>Lopinavir: Þéttni getur minnkað vegna CYP3A örvarunar af völdum carbamazepins og fenobarbitals.</p>	<p>Gæta skal varúðar þegar carbamazepin eða fenobarbital er gefið samhliða Lopinaviri/Ritonavir Viatris.</p> <p>Fylgjast skal með þéttni carbamazepins og fenobarbitals þegar þau eru notuð samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Við samhliða gjöf með carbamazepini eða fenobarbitali má búast við að hækka þurfi skammta af Lopinavir/Ritonavir Viatris. Aðlögun skammta hefur ekki verið klínískt metin. Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris einu sinni á sólarhring með carbamazepini og fenobarbitali.</p>
Lamotrigin og valpróat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Vegna örvarunar á samtengingu lamotrigins við glúkúronsýru (glucuronidation).</p> <p>Valpróat: ↓</p>	<p>Fylgjast skal vel með minnkun á áhrifum valpróinsýru hjá sjúklingum þegar Lopinavir/Ritonavir Viatris og valpróinsýra eða valpróat eru gefin samhliða.</p> <p><u>Sjúklingar sem byrja eða hætta að taka Lopinavir/Ritonavir á meðan þeir eru að taka viðhaldsskammt af lamotrigini:</u> Stækka gæti þurft lamotrigin skammtinn ef byrjað er að nota Lopinavir/Ritonavir Viatris eða minnka lamotrigin skammtinn ef notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris er hætt, þess vegna þarf að fylgjast með plasmagildum lamotrigins, sérstaklega áður en og í 2 vikur eftir að notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris er hafin eða stöðvuð, til þess að sjá hvort aðlaga þurfi lamotrigin skammtinn.</p> <p><u>Sjúklingar sem eru að taka Lopinavir/Ritonavir Viatris og byrja að taka lamotrigin:</u> Ekki er þörf á aðlögun á ráðlagðri skammtastækkun lamotrigins.</p>

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Punglyndislyf og kvíðastillandi lyf</i>		
Trazodon stakur skammtur (Ritonavir 200 mg tvisvar á sólarhring)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-falt Aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágbrýstingur og yfirlíð hafa sést við samhliða notkun trazodons og ritonavirs.	Ekki er þekkt hvort samsetningin Lopinavir/Ritonavir Viatris hefur í för með sér svipaða aukningu á útsetningu fyrir trazodoni. Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammt trazodons.
<i>Sveppalyf</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Þéttni í sermi getur aukist af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Ekki er mælt með notkun stórra skammta af ketoconazoli og itraconazoli (> 200 mg/sólarhring).
Voriconazol	Voriconazol: Þéttni getur verið minni.	Forðast skal samhliða notkun voriconazols og lítilla skammta af ritonaviri (100 mg tvisvar á sólarhring), þ.e. sá skammtur sem Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur, nema mat á ávinningi og áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.
Lyf við þvagsýrugigt		
Colchicin stakur skammtur (Ritonavir 200 mg tvisvar á sólarhring)	Colchicin: AUC: ↑ 3-falt C _{max} : ↑ 1,8-föld Vegna P-gp og/eða CYP3A4 hömlunar af völdum ritonavirs.	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris og colchicin samhliða hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi vegna hugsanlegrar aukningar alvarlegra og lífshættulegra aukaverkana eins og tauga-vöðva eiturveknum sem tengjast colchicini (m.a. rákvöðvalýsa) (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ef þörf er á meðferð með Lopinavir/Ritonavir Viatris hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi er mælt með að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferðinni. Vísað er til samantektar á eiginleikum colchicins.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Andhistamín</i>		
Astemizol Terfenadin	Sermispéttni getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris og astemizol eða terfenadin samhliða vegna þess að það getur aukið hættuna á alvarlegum hjartsláttartruflunum vegna þessara lyfja (sjá kafla 4.3).
<i>Sýkingalyf</i>		
Fúsidínsýra	Fúsidínsýra: Þéttin getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris og fúsidínsýru samhliða, þegar ábendingin er við húðsýkingum, vegna aukinnar hættu á aukaverkunum í tengslum við fúsidínsýru, einkum rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3). Þegar hún er notuð við bein- og liðsýkingum þar sem samhliða notkun er óhjákvæmileg er eindregið ráðlagt að fylgjast náið með aukaverkunum á vöðva (sjá kafla 4.4).
<i>Lyf við mycobakteríum</i>		
Bedaquilin (stakur skammtur) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring, endurteknir skammtar)	Bedaquilin: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Við samhliða gjöf til lengri tíma með lopinaviri/ritonaviri geta sést greinilegri áhrif á útsetningu bedaquilins í plasma. CYP3A4 hömlun líklega af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Vegna hættu á aukaverkunum tengdum bedaquilini á að forðast samhliða notkun bedaquilins og Lopinavir/Ritonavir Viatris. Ef ávinningur vegur þyngra en áhætta skal gæta varúðar við gjöf bedaquilins samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris. Mælt er með tíðara eftirliti með hjartalínuriti og eftirliti með transamínösom (sjá kafla 4.4 og samantekt á eiginleikum bedaquilins).
Delamanid (100 mg tvisvar á sólarhring) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (virkt umbrotsefni delamanids): AUC: ↑ 30% Við samhliða gjöf til lengri tíma með lopinaviri/ritonaviri geta sést greinilegri áhrif á útsetningu DM-6705.	Vegna hættu á QTc lengingu í tengslum við DM-6705 ef samhliða gjöf delamanids og Lopinavir/Ritonavir Viatris er talin nauðsynleg er mjög reglulegt eftirlit með hjartalínuriti allt delamanid meðferðartímabilið ráðlagt (sjá kafla 4.4 og samantekt á eiginleikum fyrir delamanid).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Rifabutin, 150 mg einu sinni á sólarhring	Rifabutin (virka efnið sjálft og virka 25-O-desasetýl umbrotsefnið): AUC: ↑ 5,7-falt C _{max} : ↑ 3,5-falt	Ráðlagður skammtur rifabutins þegar það er gefið ásamt Lopinavir/Ritonavir Viatris er 150 mg 3 sinnum í viku á ákveðnum dögum (t.d. mánudögum-miðvikudögum-föstudögum). Auka þarf eftirlit með aukaverkunum tengdum rifabutini m.a daufkyrningafæð og æðahjúpsbólgu þar sem gert er ráð fyrir aukinni útsetningu fyrir rifabutini. Frekari skammtaminnkun rifabutins í 150 mg 2 svar í viku á ákveðnum dögum er ráðlögð hjá sjúklingum sem þola ekki 150 mg 3 sinnum í viku. Hafa skal í huga að ekki er víst að útsetning fyrir rifabutini verði ákjósanleg eftir 150 mg 2 svar í viku og valdi þannig þoli fyrir rifabutani og meðferðarbresti. Skömmtum Lopinavir/Ritonavir Viatris þarf ekki að breyta.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Rifampicin	Lopinavir: Mikið minnkuð þéttni lopinavirs getur komið fram af völdum CYP3A örvunar vegna rifampicins.	Ekki er ráðlagt að nota rifampicin samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris því minnkuð þéttni lopinavirs getur dregið marktækt úr verkun lopinavirs. Með því að breyta skammti Lopinavir/Ritonavir Viatris í 400 mg/400 mg (þ.e. Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tvisvar sinnum á sólarhring má bæta upp fyrir hvetjandi áhrif rifampicins á CYP 3A4. Slík skammtabreyting getur þó tengst hækkun á ALT/AST og aukinni hættu á meltingarfæra-röskunum. Því skal forðast að nota þessi lyf samhliða nema það sé talið mjög nauðsynlegt. Ef ekki er hægt að komast hjá því að nota þessi lyf samhliða má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris skammtinn 400 mg/400 mg tvisvar sinnum á sólarhring samhliða rifampicini, undir nánu eftirliti með tilliti til öryggis og verkunar. Lopinavir/Ritonavir Viatris skammtinn skal auka smám saman, en einungis eftir að meðferð með rifampicini hefur verið hafin (sjá kafla 4.4).
<i>Gedrofslyf</i>		
Lurasidon	Vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs. er gert ráð fyrir aukinni þéttni lurasidons.	Ekki má gefa lopinavirs/ritonavirs og lurasidon samhliða (sjá kafla 4.3).
Pimozid	Vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs er gert ráð fyrir aukinni þéttni pimozids.	Ekki má gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris og pimozid samhliða vegna þess að það getur aukið hættuna á alvarlegum breytingum á blóðmynd eða öðrum alvarlegum aukaverkunum af völdum þessa lyfs (sjá kafla 4.3).
Quetiapín	Vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs er gert ráð fyrir aukinni þéttni quetiapíns.	Ekki á að gefa Lopinavir/Ritonavir Viatris og quetiapín samhliða þar sem það getur aukið quetiapíntengdar eiturverkanir.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Benzodiazepín</i>		
Midazolam	Midazolam til inntöku: AUC: ↑ 13-falt Midazolam gefið í æð: AUC: ↑ 4-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs	Lopinavir/Ritonavir Viatris má ekki nota samhliða midazolami til inntöku (sjá kafla 4.3) og gæta skal varúðar við samhliða notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris og midazolams sem gefið er í æð. Ef Lopinavir/Ritonavir Viatris er notað samhliða midazolami sem gefið er í æð skal það gert á gjörgæsludeild eða við sambærilegar aðstæður, sem tryggja náið klínískt eftirlit og viðeigandi úrræði ef öndunarbæling og/eða langvarandi slæving kemur fram. Íhuga skal að breyta skammti midazolams, einkum ef gefið er meira midazolam en stakur skammtur.
<i>Beta₂-örvi (langverkandi)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Gert er ráð fyrir aukinni þéttni vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Samsetningin getur aukið hættu á aukaverkunum á hjarta og æðar í tengslum við salmeterol m.a. QT lengingu, hjartsláttarónotum og sinus hraðslátt. Því er samhliða notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris og salmeterols ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
<i>Kalsíumgangalokar</i>		
Felodipín, nifedipín og nicardipín	Felodipín, nifedipín, nicardipín: Þéttni getur verkið aukin af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Klínískt eftirlit með verkun og aukaverkunum er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Lopinaviri/Ritonavir Viatris.
<i>Barksterar</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna dexamethasons.	Klínískt eftirlit með veiruhemjandi virkni er ráðlagt þegar þessi lyf eru gefin samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon, til innöndunar, inndælingar eða í nef	Fluticasonpropionat, 50 µg í nef 4 sinnum á sólarhring: Þéttni í plasma ↑ Kortisol gildi ↓ 86%	Búast má við meiri áhrifum þegar fluticasonpropionat er gefið til innöndunar. Greint hefur verið frá almennri (systemic) barksteraverkun, þ.m.t. Cushingsheilkenni og bælingu nýrnahettna, hjá sjúklingum sem nota ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef. Þetta gæti einnig gerst við notkun annarra barkstera sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A, t.d. budesonid og triamcinolon. Þar af leiðir er ekki mælt með samhliða notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris og þessara sykurstera, nema hugsanlegur ávinningur meðferðar vegi þyngra en áhætta af almennri barksteraverkun (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að minnka skammt sykurstera og fylgjast náið með staðbundum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem ekki er hvarfefni CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur kann svo að vera að ef hætta á notkun sykurstera þá verði slíkt að gerast smám saman á löngum tíma.
<i>Fosfodiesterasahemlar(PDE5)</i>		
Avanafil (600 mg ritonavir tvisvar á sólarhring)	Avanafil: AUC: ↑ 13-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	<u>Ekki á að nota avanafil samhliða Lopinaviri/Ritonavir Viatris (sjá kafla 4.3).</u>
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-falt Af völdum CYP3A4 hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	<u>Til meðferðar á lungnaháþrýstingi:</u> Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris samhliða sildenafili (sjá kafla

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} , C _{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	4.3). Ekki er mælt með samhliða gjöf Lopinavir/Ritonavir Viatris og tadalafils. <u>Við rístruflunum:</u> Gæta skal sérstakrar varúðar þegar sildenafili eða tadalafili er ávísað sjúklingum sem nota Lopinavir/Ritonavir Viatris og auka skal eftirlit með aukaverkunum þ.m.t. lágþrýstingur, yfirlíð, sjónbreytingar og langvarandi stinning (sjá kafla 4.4). Við samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris mega sildenafil skammtar ekki vera hærri en 25 mg á 48 klst og tadalafil skammtar mega ekki vera hærri en 10 mg á hverjum 72 klst.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Ekki má nota vardenafil samhliða lopinaviri/ritonaviri (sjá kafla 4.3).
<i>Ergotalkalóíðar</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin	Sermisþéttni getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris og ergotalkalóíða samhliða vegna þess að það getur leitt til bráðra eituráhrifa af völdum ergotalkalóíða m.a. æðakrampa og blóðþurrðar (sjá kafla 4.3).
<i>Lyf sem hraða magatæmingu</i>		
Cisaprid	Sermisþéttni getur aukist vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris og cisaprid samhliða vegna þess að það getur leitt til aukinnar hættu er á alvarlegum hjartsláttartruflunum af völdum þessa lyfs (sjá kafla 4.3).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Veirulyf með beina verkun á lifrabólgu C veiru</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg einu sinni á sólarhring)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-falt C _{max} : ↑ 1,87-falt C ₂₄ : ↑ 3,58-falt Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-falt C _{max} : ↑ 6,31-falt C ₂₄ : ↑ 20,70-falt (sambland verkunarháttanna þ. á. m. CYP3A-hömlun) Lopinavir: ↔	Ekki má nota elbasvir/grazoprevir samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris (sjá kafla 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Sermispéttni getur aukist vegna P-glykopróteins, BCRP og OATP1B hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki er mælt með samhliða notkun glecaprevirs/pibrentasvirs og Lopinavir/Ritonavir Viatris vegna aukinnar hættu á ALT hækkun í tengslum við aukna útsetningu fyrir glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg einu sinni á sólarhring + 400 mg tvisvar á sólarhring) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-falt C _{max} : ↑ 2,04-falt C _{trough} : ↑ 2,36-falt (hömlun á CYP3A/útflæðisferjum) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Ekki má nota lyfin samhliða. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring var gefið ásamt ombitasviri/ paritapreviri/ ritonaviri með eða án dasabuvirs. Áhrifin á veirulyf með beina verkun og lopinavir voru svipuð og þegar lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring var gefið (sjá kafla 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg einu sinni á sólarhring) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-falt C _{max} : ↑ 4,76-falt C _{trough} : ↑ 12,33-falt (hömlun á CYP3A/útflæðisferjum) Lopinavir: ↔	

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sermispéttni sofosbuvirs, velpatasvirs og voxilaprevirs getur aukist vegna P-glýkopróteins, BCRP og OATP1B1/3 hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs. Hinsvegar er einungis augin útsetning fyrir voxilapreviri talin klínískt marktæk.	Ekki er mælt með samhliða notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt (St John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Þéttni getur verið minni af völdum CYP3A örvunar vegna náttúrulyfsins jóhannesarjurtar.	Ekki má nota náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt, samhliða lopinaviri og ritonaviri. Ef sjúklingur notar jóhannesarjurt skal hætta þeirri notkun og ef unnt er skal mæla veirumagn. Vera má að þéttni lopinavirs og ritonavirs aukist þegar notkun jóhannesarjurtar er hætt. Vera má að breyta þurfi skammti Lopinavir/Ritonavir Viatris. Örvandi verkunin getur varað í að minnsta kosti 2 vikur eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt (sjá kafla 4.3). Öruggt er því að hefja notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris 2 vikum eftir að notkun jóhannesarjurtar er hætt.
<i>Ónæmisbælandi lyf</i>		
Ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Þéttni getur verið augin af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Mælt er með tíðari mælingum á þéttni, þar til plasmabéttni þessara lyfja hefur náð jafnvægi.
<i>Blóðfitulækkandi lyf</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Umtalsvert augin plasmabéttni af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Vegna þess að augin þéttni HMG-CoA reductasahemla getur leitt til vöðvakvilla (myopathy), þar með talið rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis), má ekki nota þessi lyf samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris (sjá kafla 4.3).
<i>Blóðfitutemprandi lyf</i>		
Lomitapid	CYP3A4 hemlar auka útsetningu lomitapids, öflugir hemlar auka útsetningu u.þ.b. 27-falt. Vegna CYP3A hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs er búist við að þéttni lomitapids aukist.	Samhliða notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris og lomitapids er ekki ráðlögð (sjá lyfjaupplýsingar fyrir lomitapid) (sjá kafla 4.3).

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-falt C _{max} : ↑ 4,7-falt Af völdum CYP3A hömlunar vegna lopinavirs/ritonavirs.	Notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris samhliða atorvastatini er ekki ráðlögð. Ef notkun atorvastatins er álitin bráðnauðsynleg skal nota minnsta mögulega skammt af atorvastatini og viðhafa nákvæmt eftirlit hvað varðar öryggi (sjá kafla 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg einu sinni á sólarhring	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-falt C _{max} : ↑ 5-falt Þó að rosuvastatin sé lítið umbrotið af CYP3A4, sást hækkun á plasmabéttni þess. Verkunarmáti þessarar milliverkunar getur verið af völdum hömlunar á flutningspróteinum.	Gæta skal varúðar og íhuga að minnka skammta þegar lopinavir/ritonavir er notað samhliða rosuvastatini (sjá kafla 4.4).
Fluvastatin eða pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Ekki er að vænta klínískt mikilvægra milliverkana. Pravastatin er ekki umbrotið af CYP450. Fluvastatin er að hluta umbrotið af CYP2C9.	Ef meðferð með HMG-CoA reductasahemli á við, er mælt með að notað sé pravastatin eða fluvastatin.
<i>Ópíóíðar</i>		
Buprenorphin 16 mg einu sinni á sólarhring	Buprenorphin: ↔	Ekki er þörf á aðlögun skammta.
Metadon	Metadon: ↓	Mælt er með því að fylgst sé með plasmabéttni metadons.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinyl estradiol	Etinyl estradiol: ↓	Ef Lopinavir/Ritonavir Viatris er notað samhliða getnaðarvarnarlyfjum sem innihalda etinyl estradiol (hvaða lyfjaform sem um er að ræða; t.d. lyfjaform til inntöku eða forðaplástrar) verður að nota viðbótar getnaðarvarnir.
<i>Lyf til að hætta reykingum</i>		
Bupropion	Bupropion og virka umbrotsefni þess, hydroxybupropion: AUC og C _{max} ↓ ~50% Þessi áhrif geta verið vegna örvarunar á umbroti bupropions.	Ef samhliða notkun Lopinavir/Ritonavir Viatris og bupropions er óhjákvæmileg skal viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit með virkni bupropions, án þess að nota hærri skammta en ráðlagðir eru, þrátt fyrir þessa örvarun.

Lyf gefið samhliða eftir verkunarsviði	Áhrif á gildi lyfs Breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C_{max}, C_{min} Milliverkunarleiðir	Klínískar ráðleggingar varðandi samhliða notkun með Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Uppbótarmeðferð með skjaldkirtilshormónum</i>		
Levothyroxin	Greint hefur verið frá tilfellum eftir markaðssetningu sem benda til hugsanlegra milliverkana milli lyfja sem innihalda ritonavir og levothyroxin.	Fylgjast á með stýrihormóni skjaldkirtils hjá sjúklingum sem fá meðferð með levothyroxini að minnsta kosti fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með lopinaviri/ritonaviri er hafin og/eða stöðvuð.
<i>Æðavíkkandi lyf</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Plasmabéttni lopinavirs/ritonavirs getur minnkað vegna CYP3A4 örvunar af völdum bosantan. Bosentan: AUC: ↑ 5-falt C _{max} : ↑ 6-föld <u>Upphaflegt bosentan</u> C _{min} : ↑ <u>u.p.b.</u> 48-föld. Vegna CYP3A4 hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Gæta skal varúðar þegar Lopinavir/Ritonavir Viatris er gefið samhliða bosentan. Þegar Lopinavir/Ritonavir Viatris er gefið samhliða bosentan þarf að fylgjast með áhrifum HIV meðferðarinnar og fylgjast þarf náið með sjúklingum með tilliti til eiturverkana bosentans, einkum fyrstu viku samhliða gjafar.
Riociguat	Þéttni í sermi getur aukist vegna CYP3A og P-gp hömlunar af völdum lopinavirs/ritonavirs.	Ekki er mælt með samhliða gjöf riociguats og Lopinavir/Ritonavir Viatris (sjá kafla 4.4 og SmPC fyrir riociguat).
<i>Önnur lyf</i>		
Á grundvelli þekktra umbrota er ekki gert ráð fyrir að Lopinavir/Ritonavir Viatris hafi klínískt marktækar milliverkanir við dapson, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromycin eða fluconazol.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Almennt gildir þegar notkun andretróveirulyfja við meðferð á HIV sýkingu á meðgöngu er ákveðin, til þess að draga úr hættu á að HIV smit berist til barnsins, að taka tillit til niðurstaðna úr dýrarannsóknunum sem og klínískrar reynslu á meðgöngu til þess að greina öryggi fósturs.

Lagt hefur verið mat á notkun lopinavirs/ritonavirs á meðgöngu hjá yfir 3.000 konum, þ.m.t. hjá yfir 1.000 konum á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Við eftirlit eftir markaðssetningu á notkun andretróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry), sem komið var á í janúar 1989, hefur ekki verið greint frá aukinni hættu á fæðingargöllum eftir útsetningu fyrir lopinaviri/ritonaviri hjá yfir 1.000 konum fyrstu þrjá mánuði meðgöngu. Tíðni fæðingargalla eftir hvaða þriðjung meðgöngu sem er, eftir útsetningu fyrir lopinaviri, var sambærileg og hjá almenningi. Ekkert mynstur fæðingargalla sem bendir til sameiginlegrar orsakar hefur komið í ljós. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Byggt á þeim upplýsingum sem nefndar hafa verið er hætta á vanskapnaði hjá mönnum ólíkleg. Lopinavir má nota á meðgöngu ef klínísk þörf er á.

Brjóstagjöf

Rannsóknir á rottum leiddu í ljós að lopinavir skilst út í mjólk. Ekki er vitað hvort þetta lyf skilst út í brjóstamjólk. Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Rannsóknir á dýrum hafa ekki sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi. Upplýsingar um áhrif lopinavirs/ritonavirs á frjósemi hjá mönnum eru ekki fyrir hendi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Upplýsa á sjúkling um að greint hefur verið frá ógleði við meðferð með lopinaviri/ritonaviri (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisþáttum

Öryggi lopinavirs/ritonavirs hefur verið rannsakað hjá fleiri en 2600 sjúklingum í II.-IV. stigs klínískum rannsóknum, þar sem fleiri en 700 hafa fengið skammtinn 800/200 mg skammt (6 hylki eða 4 töflur) einu sinni á sólarhring. Í sumum rannsóknum var lopinavir/ritonavir notað samhliða efavirenzi eða nevirapini, ásamt núkleósíð bakritahemlum.

Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við meðferð með lopinaviri/ritonaviri meðan á klínískum rannsóknum stóð var niðurgangur, ógleði, uppköst, blóðþríglyseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun. Hættan á niðurgangi getur verið meiri við skömmtun lopinavirs/ritonavirs einu sinni á sólarhring. Niðurgangur, ógleði og uppköst geta komið fram í upphafi meðferðar en blóðþríglyseríðahækkun og blóðkólesterólhækkun geta komið síðar. Aukaverkanir af völdum meðferðar leiddu til þess að 7% þátttakenda hættu þátttöku í II.-IV. stigs rannsóknum.

Mikilvægt er að hafa í huga að greint hefur verið frá brisbólgu hjá sjúklingum sem nota lopinavir/ritonavir, þar á meðal hjá þeim sem fengu blóðþríglyseríðahækkun. Ennfremur hefur verið greint frá sjaldgæfum tilvikum um lengingu PR-bils við meðferð með lopinaviri/ritonaviri (sjá kafla 4.4).

Samantekt á aukaverkunum í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á barnsaldri:

Eftirfarandi atriði hafa verið skilgreind sem aukaverkanir. Tíðniflokkunin nær til allra skráðra í meðallagi alvarlegra til alvarlegra aukaverkana, óháð einstaklingbundnu mati á orsakasamhengi. Aukaverkunum er raðað í samræmi við líffæraflokka. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum sjúklingum

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Sýkingar í efri öndunarvegi
	Algengar	Sýkingar í neðri öndunarvegi, húðsýkingar eins og húðbedsbólga (cellulitis), hárslíðursbólga og graftarkýli

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð, eitlastækkarir
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi þ.m.t. ofsakláði og ofsabjúgur
	Sjaldgæfar	Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reconstitution inflammatory syndrome)
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Kynkirtlavanseyting
Efnaskipti og næring	Algengar	Sjúkdómar tengdir blóðsykri þ.m.t. sykursýki, aukning þriglyseríða í blóði, aukið kólesteról í blóði, þyngdartap, minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	Þyngdaraukning, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði
	Sjaldgæfar	Óeðlilegar draumfarir, minnkuð kynhvöt
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur (þ.m.t. mígreni), taugakvilli (þ.m.t. útlægur taugakvilli), sundl, svefnleysi
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall, krampar, truflað bragðskyn, bragðskynsmisssir, skjálfti
Augu	Sjaldgæfar	Sjónskerðing
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Æðakölkun eins og hjartadrep, gáttasleglarof, vanstarfsemi þríblöðkuloku
Æðar	Algengar	Háþrýstingur
	Sjaldgæfar	Segamyndun í djúplægum bláæðum
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði
	Algengar	Brisbólga ¹ , uppköst, vélindabakflæði, maga- og garnabólga og ristilbólga, kviðverkur (ofarlega og neðarlega), þaninn kviður, meltingartruflun, gyllinæð, uppþemba
	Sjaldgæfar	Blæðingar í meltingarvegi þ.m.t. sár í meltingarvegi, skeifugarnarbólga, magabólga og blæðing frá endaparmi, munnbólga og sár í munni, lausheldni hægða, hægðatregða, munnþurrkur
Lifur og gall	Algengar	Lifrabólga þ.m.t. hækkun á AST, ALT og GGT
	Sjaldgæfar	Gula, fituhrörnun lifrar, lifrarstækkun, gallgangabólga, aukning á gallrauða í blóði
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, húðbólga/útbrot þ.m.t. exem og flöshúðbólga, nætursviti, kláði
	Sjaldgæfar	Hárlos, háræðabólga, æðabólga
	Mjög sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróðasótt
Stoðkerfi og stoðvefur	Algengar	Vöðvaverkir, verkir í stoðkerfi þ.m.t. liðverkir og bakverkur, vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar
	Sjaldgæfar	Rákvöðvalýsa, beindrep
Nýru og þvagsfæri	Sjaldgæfar	Kreatínín úthreinsun minnkuð, nýrnabólga, blóð í þvagi
	Tíðni ekki þekkt	Nýrnasteinar
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Ristruflanir, truflanir á tíðablæðingum, tíðateppa, asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta þ.m.t. þróttleysi

¹ Sjá kafla 4.4: Brisbólga og blóðfita

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá Cushings heilkenni hjá sjúklingum sem taka ritonavir og fluticasonpropionat sem gefið er með innöndun eða innúðun í nef; þetta gæti einnig komið fram með öðrum barksterum sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A umbrotsleiðarinnar t.d. budesonid (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Greint hefur verið frá hækkun á kreatínkínasa (CK), vöðvaverkjum, vöðvabólgu (myositis) og stöku snum rákvöðvalýsu (rhabdomyolysis) í tengslum við próteasahemla, einkum við samhliða notkun núkleósíð bakritahemla.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólga); tíminn sem greint hefur verið frá að líði þar til slíkt kemur fram er hins vegar breytilegri og getur þetta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Hjá börnum 2 ára og eldri er öryggi við notkun svipað og fyrir fullorðna (sjá töflu í hluta b).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Fram til þessa liggur takmörkuð reynsla fyrir af bráðri ofskömmun með lopinaviri/ritonaviri hjá mönnum.

Klínískar vísbendingar aukaverkana sem sést hafa hjá hundum eru m.a. aukið munnvatnsrennsli, uppköst og niðurgangur/óeðlilegar hægðir. Vísbendingar um eiturvefkanir sem sést hafa hjá músum, rottum eða hundum eru meðal annars minnkuð virkni, óreglulegar hreyfingar, megrun, ofþornun og skjálfti.

Ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmun með lopinaviri/ritonaviri. Meðferð á ofskömmun með lopinaviri/ritonaviri á að vera almenn stuðningsmeðferð, þar sem meðal annars er fylgst með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklings. Ef við á skal fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast, með því að framkalla uppköst eða með magaskolun. Einnig má gefa lyfjakol til að hjálpa til við að fjarlægja það af virka efninu sem ekki hefur frásogast. Þar sem lopinavir/ritonavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja virka efnið svo nokkru nemi með himnuskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar (systemic use), veirusýkingalyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur, ATC flokkur: J05AR10.

Verkunarháttur

Það er lopinavir sem veldur veiruhemjandi (antiviral) verkun lopinavirs/ritonavirs. Lopinavir er HIV-1 og HIV-2 próteasahemill. Hömlun á HIV próteasa kemur í veg fyrir klofning á *gag-pol* fjölpróteininu og leiðir þannig til myndunar óþroskaðra veira sem ekki valda sýkingu.

Áhrif á hjartalínurit

Í slembaðri, víxlaðri samanburðarrannsókn (moxifloxacin 400 mg einu sinni á sólarhring) með lyfleysu á 39 heilbrigðum fullorðnum með 10 mælingar á 12 klukkustundum á degi 3 var QTcF bil metið. Meðaltalshámark (95% efra öryggisbil) breytinga á QTcF bili miðað við lyfleysu var 3,6 (6,3) fyrir 400/100 mg tvisvar á sólarhring og 13,1 (15,8) fyrir háskammta 800/200 mg tvisvar á sólarhring af lopinaviri/ritonaviri. Aukning á QRS bili úr 6 ms í 9,5 ms við háskammta lopinavir/ritonavir (800/200 mg tvisvar á sólarhring) stuðlar að lengingu á QT bili. Báðar skammtastærðirnar sýndu útsetningu á degi 3 sem var u.þ.b. 1,5 og 3svar sinnum hærrí en það sem sást við ráðlagða skammta lopinavirs/ritonavirs einu sinni eða tvisvar sinnum á sólarhring við jafnvægi. Enginn þátttakenda fékk lengingu á QTcF um ≥ 60 ms frá upphafsgildi eða QTcF bil sem fór yfir 500 ms sem er mögulegur klínískur viðmiðunarþröskuldur.

Smávægileg lenging PR bils sást einnig hjá þátttakendum sem fengu lopinavir/ritonavir í sömu rannsókn á degi 3. Meðaltalsbreytingar frá upphafsgildi á PR bili voru frá 11,6 ms til 24,4 ms á 12 klukkustunda bili eftir skammt. Hámarks PR bil var 286 ms og annarrar eða þriðju gráðu gáttasleglarof (heart block) sást ekki (sjá kafla 4.4)

Veiruhemjandi virkni *in vitro*

Veiruhemjandi virkni lopinavirs *in vitro* gegn rannsóknastofu- og klínískum HIV stofnum var metin í nýsýktum eítílfrumulínum annars vegar og hins vegar í útlægum blóðeítílfrumum. Þar sem sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn fimm mismunandi HIV-1 rannsóknastofustofnum að meðaltali 19 nM. Þar sem 50% sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs gegn HIV-1_{IIB} í MT4 frumum að meðaltali 17 nM en 102 nM þegar 50% sermi úr mönnum var til staðar. Þegar sermi úr mönnum var ekki til staðar var IC₅₀ lopinavirs 6,5 nM að meðaltali gegn nokkrum HIV-1 klínískum stofnum.

Ónæmi

In vitro val á ónæmi

HIV-1 stofnar með minnkað næmi fyrir lopinaviri hafa verið valdir (selected) *in vitro*. HIV-1 hefur verið raðræktaður *in vitro* með lopinaviri einu sér og með lopinaviri að viðbættu ritonaviri í styrkleikahlutföllum sem svara til þeirra plasmáþéttihlutfalla sem sjást meðan á lopinavir/ritonavir meðferð stendur. Arfgerðar- (genotypic) og svipgerðargreiningar (phenotypic) á veirum sem útvaldar voru úr þessum raðræktunum (passages) benda til þess að ritonavir, í þessum styrkleikahlutföllum, hafi ekki mælanleg áhrif á val veira sem eru ónæmar fyrir lopinaviri. Á heildina litið benda *in vitro* sérkenni svipgerðarkrossónæmis milli lopinavirs og annarra próteasahemla til þess að minnkað næmi fyrir lopinaviri sé í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir ritonaviri og indinaviri, en sé ekki í nánu samhengi við minnkað næmi fyrir amprenaviri, saquinaviri og nelfinaviri.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretróveirulyf

Í klínískum rannsóknum þar sem takmarkaður fjöldi af veirustofnum var rannsakaður hefur val á ónæmi fyrir lopinaviri ekki sést hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður notað andretróveirulyf án

marktæks ónæmis fyrir próteasahemlum við upphaf rannsókna. Sjá nánar í ítarlegri lýsingu á klínísku rannsóknunum.

Greining á ónæmi hjá sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með próteasahemli

Val á ónæmi fyrir lopinaviri hjá sjúklingum sem um gildir að fyrri meðferð með próteasahemli virkaði ekki, einkenndist af greiningu á raðstofnum (analysing of the longitudinal isolates) frá 19 sjúklingum sem fengið höfðu meðferð með próteasahemli í tveimur II. stigs og einni III. stigs rannsókn, sem annað hvort sýndu ófullnægjandi veirufræðilega bælingu eða að sýkingin náði sér á strik að nýju eftir að hafa í upphafi svarað meðferð með lopinaviri/ritonaviri, og sem sýndu *in vitro* ónæmi í þrepum frá upphafi meðferðar þar til sýkingin náði sér á strik að nýju (skilgreint sem tilkoma nýrra stökkbreytinga eða 2-föld breyting á svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri). Stigvaxandi ónæmi var algengast hjá sjúklingum sem um gildir að stofnar frá þeim, eins og þeir voru í upphafi meðferðar, voru með nokkrar stökkbreytingar sem tengdust próteasahemlum, en < 40-falda minnkun á næmi fyrir lopinaviri í upphafi meðferðar. Stökkbreytingarnar V82A, I54V og M46I komu oftast fyrir. Einnig sáust stökkbreytingarnar L33F, I50V og V32I með I47V/A. Stofnarnir 19 sýndu 4,3-falda aukningu IC₅₀ samanborið við stofna við upphaf meðferðar (frá 6,2-43-föld, samanborið við villigerðarveiru).

Samsvarandi arfgerðir með minnkað svipgerðarnæmi fyrir lopinaviri í veirum sem hafa valist vegna annarra proteasahemla. Veiruhemjandi virkni lopinavirs var metin *in vitro* gegn 112 klínískum stofnum úr sjúklingum þar sem meðferð með einum eða fleiri próteasahemlum hafði brugðist. Innan þessa hóps voru eftirtaldar stökkbreytingar á HIV próteasa tengdar minnkuðu næmi gegn lopinaviri *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Miðgildi EC₅₀ lopinavirs gegn stofnum með 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar við ofanefndar amínósýrustöður var, talið í sömu röð, 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Þær 16 veirur sem sýndu > 20-falda breytingu á næmi höfðu allar stökkbreytingar í stöðu 10, 54 og 63 auk 82 og/eða 84. Þar að auki reyndist miðgildi vera 3 fyrir stökkbreytingar í amínósýrustöðu 20, 24, 46, 53, 71 og 90. Til viðbótar stökkbreytingum sem tilgreindar eru hér að framan, hafa sést V32I og I47A stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmar fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með lopinaviri/ritonaviri, sem hafa verið í meðferð með próteasahemli, einnig hafa sést I47A og L76V stökkbreytingar í stofnum eftir að sjúkdómurinn hefur náð sér á strik að nýju, sem eru minna næmir fyrir lopinaviri og fengnar úr sjúklingum í meðferð með lopinaviri/ritonaviri.

Niðurstöður varðandi mikilvægi einstakra stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs geta breyst með viðbótar gögnum og því er ráðlagt að fylgja alltaf nýjustu greiningarkerfum þegar niðurstöður úr ónæmisprófum eru túlkaðar.

Veiruhemjandi virkni lopinavirs/ritonavirs hjá sjúklingum þar sem meðferð með próteasahemli hefur ekki komið að gagni

Klínískt mikilvægi minnkaðs næmis fyrir lopinaviri *in vitro* hefur verið skoðað með því að meta veirufræðilega svörun við lopinavir/ritonavir meðferð með tilliti til upphaflegrar arfgerðar og svipgerðar veira hjá 56 sjúklingum þar sem meðferð með nokkrum próteasahemlum hafði ekki borið árangur. EC₅₀ lopinavirs gegn hinum 56 upphaflegu veirustofnum var frá 0,6 til 96-falt hærra en EC₅₀ gegn villigerð HIV. Eftir 48 vikna meðferð með lopinaviri/ritonaviri, efavirensi og núkleósíð bakritahemlum, var plasma HIV RNA ≤ 400 eintök/ml hjá 93% (25/27), 73% (11/15) og 25% (2/8) sjúklinga, við, talið í sömu röð, < 10-falt, 10 til 40-falt og > 40-falt minna næmi fyrir lopinaviri en í upphafi. Auk þess sást veirufræðileg svörun hjá 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) sjúklinga með, talið í sömu röð, 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 stökkbreytingar af framangreindum stökkbreytingum á HIV próteasa sem tengjast minnkuðu næmi fyrir lopinaviri *in vitro*. Vegna þess að þessir sjúklingar höfðu ekki áður fengið lopinavir/ritonavir eða efavirens, kann hluti þessarar svörunar að vera vegna veiruhemjandi verkunar efavirens, einkum hjá sjúklingum með veiru sem hefur mjög mikið næmi fyrir lopinaviri. Í rannsókninni var ekki samanburðarhópur sjúklinga sem ekki fékk lopinavir/ritonavir.

Krossónæmi

Verkun annarra próteasahemla gegn stofnum sem komu sér upp ónæmi í þrepum fyrir lopinaviri, eftir meðferð með lopinaviri/ritonaviri hjá sjúklingum sem höfðu verið í meðferð með proteasahemli:

Krossónæmi fyrir öðrum proteasahemlum var rannsakað hjá 18 stofnum þar sem sjúkdómurinn hafði náð sér á strik að nýju, og sem höfðu myndað ónæmi fyrir lopinaviri í þremur II. stigs og einni III. stigs rannsókn á lopinaviri/ritonaviri hjá sjúklingum sem höfðu áður notað próteasahemla. Miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir lopinavir, hjá þessum 18 stofnum við upphaf meðferðar var 6,9-föld og 63-föld þar til sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, samanborið við villigerðarveiru. Almenn séð gildir að stofnarnir frá því að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, annað hvort héldu (ef þær voru með krossónæmi í upphafi) eða komu sér upp marktæku krossónæmi fyrir indinaviri, squinaviri og atazanaviri. Hóflega skert verkun amprenavirs sást og var miðgildi aukningar IC₅₀ frá 3,7 til 8-föld fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, tilgreint í sömu röð. Stofnarnir voru áfram næmir fyrir tipranaviri og var miðgildi aukningar IC₅₀ fyrir stofna frá upphafi meðferðar og stofna eftir að sjúkdómurinn náði sér á strik að nýju, 1,9 og 1,8-föld, tilgreint í sömu röð, samanborið við villigerðarveiru. Vísað er til samantektar á eiginleikum Aptivus hvað varðar viðbótarupplýsingar um notkun tipranavirs, þ.m.t. hvað varðar forspá arfgerðar, í meðferð við HIV-1 sýkingu sem er ónæmi fyrir lopinaviri.

Klínískar niðurstöður

Áhrif lopinavirs/ritonavirs (ásamt öðrum andretróveirulyfjum) á líffræðilegar mælingar (plasma HIV RNA gildi og CD4+ T-frumu fjölda) hafa verið könnuð í samanburðarrannsóknum með lopinaviri/ritonaviri á 48 til 360 vikna tímabili.

Notkun hjá fullorðnum

Sjúklingar sem höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð

Rannsókn M98-863 var tvíblind slembivalsrannsókn hjá 653 sjúklingum sem höfðu ekki áður fengið andretróveirumeðferð og í henni var lopinavir/ritonavir (400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring) borið saman við nelfinavir (750 mg þrisvar sinnum á sólarhring) að viðbættu stavudini og lamivudini. Fjöldi CD4+ T-frumna var í upphafi að meðaltali 259 frumur/mm³ (á bilinu 2 til 949 frumur/mm³) og upphafsgildi HIV RNA í plasma var að meðaltali 4,9 log₁₀ eintök/ml (á bilinu 2,6 til 6,8 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 1

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-863		
	Lopinavir/ritonavir (N = 326)	Nelfinavir (N = 327)
HIV RNA < 400 eintök/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 eintök/ml*†	67%	52%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	207	195

* meðferðar-ákvörðunar greining (intent to treat analysis) þar sem litið var svo á að ef gildi vantaði fyrir sjúklinga hefði meðferð mistekist hjá þeim

† p < 0,001

Meðan á meðferð stóð, frá viku 24 út viku 96, voru 113 sjúklingar sem fengu meðferð með nelfinaviri og 74 sjúklingar sem fengu meðferð með lopinaviri/ritonaviri, með HIV RNA yfir 400 eintök/ml. Af þessum sjúklingum tókst að magna upp stofna til ónæmismælinga frá 96 sjúklingum sem fengu meðferð með nelfinaviri og 51 sjúklingi sem fékk meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Ónæmi fyrir nelfinaviri, skilgreint sem D30N eða L90M stökkbreyting á próteasa, kom fyrir hjá 41/96 (43%) sjúklingum. Ónæmi fyrir lopinaviri, skilgreint sem tilvist einhverrar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virku seti próteasa (sjá hér fyrir framan), kom fyrir hjá 0/51 (0%) sjúklingum. Staðfest var með svipgerðargreiningu að ekki hefði komið fram ónæmi fyrir lopinaviri.

Rannsókn M05-730 var slembuð, opin, fjölsetra rannsókn þar sem meðferð með lopinaviri/ritonaviri 800/200 mg einu sinni á sólarhring ásamt tenofoviri DF og emtricitabini var borin saman við meðferð með lopinaviri/ritonaviri 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt tenofoviri DF og emtricitabini hjá 664 sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð. Miðað við milliverkanir vegna

lyfjahvarfa milli lopinavirs/ritonavirs og tenofovirs (sjá kafla 4.5) er ekki víst að hægt sé að yfirfæra niðurstöður þessarar rannsóknar þegar önnur stuðningsmeðferð er notuð með lopinaviri/ritonaviri. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 með tilliti til hvort þeir fengu lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring (n = 333) eða lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 331). Frekari lagskipting innan hvors hóps var 1:1 (tafla annars vegar og mjúkt hylki hins vegar). Sjúklingar fengu annaðhvort töflu eða mjúkt hylki í 8 vikur, eftir það fengu allir sjúklingar töflur einu sinni á sólarhring eða tvisvar á sólarhring það sem eftir var af rannsókninni. Sjúklingar fengu emtricitabin 200 mg einu sinni á sólarhring og tenofovir DF 300 mg einu sinni á sólarhring. Samkvæmt skilgreiningu rannsóknaráætlunar var sýnt fram á jafngildi (non-inferiority) skömmtunar einu sinni á sólarhring samanborið við skömmtun tvisvar sinnum á sólarhring ef lægri mörk 95% öryggisbils fyrir mismun á hlutfalli sjúklinga sem svöruðu meðferð (einu sinni á sólarhring mínus tvisvar á sólarhring) færu út fyrir -12% við viku 48. Meðalaldur sjúklinga sem voru skráðir var 39 ára (bil: 19 til 71), 75% voru af hvíta kynstofninum og 78% voru karlar. Meðal CD4+ T-frumufjöldi í upphafi var 216 frumur/mm³ (bil: 20 til 775 frumur/mm³) og meðal HIV-1 RNA í plasma í upphafi var 5,0 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,7 til 7,0 log₁₀ eintök/ml).

Tafla 2

Veirusvörun þátttakenda í rannsókn við viku 48 og 96						
	Vika 48			Vika 96		
	einu sinni á sólarhring	tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]	einu sinni á sólarhring	tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]
NC= meðferð mistókst	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]
Niðurstöður	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]
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi í CD4+ T-frumufjölda (frumur/mm ³)	186	198		238	254	

Eftir 96 vikna meðferð lágu niðurstöður prófana á arfgerð ónæmis fyrir hjá 25 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring og 26 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring sem sýndu ófullkomna veirufræðilega svörun. Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring kom ónæmi fyrir lopinaviri ekki fram hjá neinum og í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring kom ónæmi fyrir lopinaviri fram í rannsókninni hjá einum sjúklingi sem hafði marktækt ónæmi fyrir próteasahemli við upphaf rannsóknar.

Langvarandi veirufræðileg svörun við lopinaviri/ritonaviri (í samsetningu með núkleosíð/núklotíð bakritahemlum) hefur einnig sést í lítilli II. stigs rannsókn (M97-720) í 360 vikna meðferð. Í rannsókninni fengu 100 sjúklingar í upphafi meðferð með lopinaviri/ritonaviri (51 sjúklingur fékk 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring og 49 sjúklingar fengu annaðhvort 200/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 400/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring). Allir sjúklingarnir tóku síðan þátt í opinni rannsókn þar sem lopinavir/ritonavir 400/100 mg var gefið tvisvar sinnum á sólarhring frá viku 48 til viku 72. Þrjátíu og níu sjúklingar (39%) hættu í rannsókninni, þar á meðal voru 16 (16%) sem hættu vegna aukaverkana, þar af dró aukaverkun einn sjúkling til dauða. 61 sjúklingur lauk rannsókninni (35 sjúklingar fengu ráðlagða skammtinn 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring út alla rannsóknina).

Tafla 3

Niðurstöður við viku 360: Rannsókn M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N = 100)
HIV RNA < 400 eintök/ml	61%
HIV RNA < 50 eintök/ml	59%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	501

Meðan á 360 vikna meðferð stóð heppnaðist arfgerðargreining á veirustofnum hjá 19 af 28 sjúklingum sem voru með staðfest HIV RNA yfir 400 eintök/ml og leiddi ekki í ljós neinar grunnstökkbreytingar eða stökkbreytingar á virkum setum próteasa (amínósýrur í stöðu 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eða svipgerðarónæmi gegn próteasahemlum.

Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð

M06-802 var opin slembivalrannsókn þar sem borið var saman öryggi, þolanleiki og veiruhemjandi verkun við skömmtun einu sinni á sólarhring og skömmtun tvisvar á sólarhring á lopinavir/ritonavir töflum hjá 599 þátttakendum með greinanlegan veirufjölda þegar þeir fengu núverandi veiruhemjandi meðferð. Sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð með lopinaviri/ritonaviri. Þeim var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort lopinavir/ritonavir 800/200 mg einu sinni á sólarhring (n = 300) eða lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring (n = 299). Sjúklingar fengu að minnsta kosti tvo núkleósíð/núkleótíð bakritahemla sem valdir voru af rannsakandanum. Fyrri notkun próteasahemla var í meðallagi mikil hjá rannsóknarhópnum þar sem meira en helmingur sjúklinga hafði aldrei áður fengið próteasahemil og u.þ.b. 80% sjúklinga voru með veirustofn með minna en 3 stökkbreytingar tengdar próteasahemlum. Meðalaldur sjúklinga í rannsókninni var 41 ár (bil: 21 til 73); 51% voru af hvíta kynstofninum og 66% voru karlkyns. Meðal CD4+ T-frumufjöldi í upphafi var 254 frumur/mm³ (bil: 4 til 952 frumur/mm³) og meðal HIV-1 RNA í plasma var 4,3 log₁₀ eintök/ml (bil: 1,7 til 6,6 log₁₀ eintök/ml). Um það bil 85% sjúklinga hafði veirufjölda < 100.000 eintök/ml.

Tafla 4

Veirusvörun þátttakenda í rannsókn við viku 48, rannsókn 802			
	Einu sinni á sólarhring	Tvisvar sinnum á sólarhring	Mismunur [95% öryggisbil]
NC= meðferð mistókst	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%; 11,1%]
Niðurstöður	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%; 11,9%]
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	135	122	

Eftir 48 vikna meðferð lágu niðurstöður prófana á arfgerð ónæmis fyrir hjá 75 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring og 75 sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring sem sýndu ófullkomna veirufæðilega svörun. Í hópnum sem fékk lyfið einu sinni á sólarhring komu fram nýjar grunnstökkbreytingar gegn próteasahemlum (tákn 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) hjá 6/75 (8%) sjúklingum sem og hjá 12/77 (16%) sjúklingum í hópnum sem fékk lyfið tvisvar sinnum á sólarhring.

Notkun hjá börnum

M98-940 var opin rannsókn á lopinaviri/ritonaviri í fljótandi lyfjaformi hjá 100 sjúklingum (börnum) sem höfðu ýmist ekki áður fengið (44%) eða fengið (56%) andretróveirulyf. Enginn sjúklinganna hafði áður fengið bakritahemil sem ekki er núkleósíð. Með slembivali fengu sjúklingarnir annað hvort 230 mg af lopinaviri/57,5 mg af ritonaviri á m² eða 300 mg af lopinaviri/75 mg af ritonaviri á m².

Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðhöndlun fengu einnig núkleósíð bakritahemil. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð fengu nevirapin og auk þess allt að tvo núkleósíð bakritahemla. Öryggi, verkun og lyfjahvörf þessara tveggja skömmtunaraðferða var metið eftir 3 vikna meðferð hvers sjúklings. Þaðan í frá var öllum sjúklungunum gefinn 300/75 mg skammtur á m². Aldur sjúklinga var að meðaltali 5 ár (frá 6 mánaða til 12 ára) og voru 14 sjúklinganna yngri en 2 ára og 6 sjúklingar árs gamlir eða yngri. Upphafsfjöldi CD4+ T-frumna var að meðaltali 838 frumur/mm³ og upphaflegt plasma HIV-1 RNA var að meðaltali 4,7 log₁₀ eintök/ml.

Tafla 5

Niðurstöður við viku 48: Rannsókn M98-940		
	Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið andretróveirumeðferð (N = 44)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð (N = 56)
HIV RNA < 400 eintök/ml	84%	75%
Aukning að meðaltali frá upphafsgildi á CD4+ T-frumu fjölda (frumur/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 er framskyggn fjölsetra, slembuð, opin rannsókn þar sem metin voru lyfjahvörf, virkni og öryggi skömmtunar tvisvar á sólarhring samanborið við skömmtun einu sinni á sólarhring með lopinaviri/ritonaviri 100 mg/25 mg töflum sem voru skammtaðar eftir þvingd sem hluti af samsettri andretróveirumeðferð hjá veirufraðilega bældum HIV-1 sýktum börnum (n = 173). Börn voru rannsóknarhæf ef þau voru < 18 ára, ≥ 15 kg þung, fengu samsetta andretróveirumeðferð sem innihélt lopinavir/ritonavir, með HIV-1 ríbósakjarnsýru (RNA) < 50 eintök/ml í a.m.k. 24 vikur og gátu gleypst töflur. Í viku 48 var virkni og öryggi við skömmtun tvisvar á sólarhring (n = 87), hjá börnunum sem fengu lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg töflur, sambærilegt við niðurstöður um virkni og öryggi í fyrri rannsóknum á fullorðnum og börnum þar sem notað var lopinavir/ritonavir tvisvar á sólarhring. Hlutfall sjúklinga þar sem staðfest var að sýkingin náði sér á strik að nýju með ≥ 50 eintökum/ml meðan á 48 vikna eftirfylgni stóð var hærra hjá börnum sem fengu lopinavir/ritonavir töflur einu sinni á sólarhring (88,2%) en hjá börnum sem fengu tvo skammta á sólarhring (8%, p = 0,19), aðallega vegna minni aðhaldni (e. adherence) hjá hópnum sem fékk skömmtun einu sinni á sólarhring. Virkniniðurstöðurnar sem styðja skömmtun tvisvar á sólarhring eru enn frekar styrktar með mismun á lyfjavarfagildum sem er marktækt hagstæður fyrir skömmtun tvisvar á sólarhring (sjá kafla 5.2).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf lopinavirs þegar það er gefið ásamt ritonaviri hafa verið metin hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og hjá HIV sjúklingum; enginn umtalsverður munur kom í ljós milli þessara tveggja hópa. Lopinavir umbrotnar nánast að fullu fyrir tilstilli CYP3A. Ritonavir hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með þétni lopinavirs í plasma. Í öllum rannsóknum, leiðir notkun 400/100 mg af lopinaviri/ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring til þess að þétni lopinavirs í plasma við stöðuga þétni er að meðaltali 15 til 20-falt meiri en þétni ritonavirs hjá HIV sjúklingum. Plasmáþétni ritonavirs er innan við 7% af þeirri þétni sem fæst þegar notaðir eru 600 mg skammtar af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring. Veiruhemjandi EC₅₀ gildi lopinavirs *in vitro* er um 10-falt lægra en fyrir ritonavir. Veiruhemjandi áhrif lopinavirs/ritonavirs eru því af völdum lopinavirs.

Frásög

Við endurtekna 400/100 mg skammta af lopinaviri/ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring í 2 vikur og án takmörkunar á fæðuneyslu varð ± SD hámarksþétni (C_{max}) lopinavirs í plasma að meðaltali 12,3 ± 5,4 µg/ml, sem náðist um 4 klst. eftir lyfjagjöf. Lágmarksþétni í jafnvægi (steady-state), áður en morgunskammtur var gefinn, var að meðaltali 8,1 ± 5,7 µg/ml. AUC lopinavirs yfir 12 klst. skammtabil var að meðaltali 113,2 ± 60,5 µg·klst./ml. Heildaraðgengi (absolute bioavailability) lopinavirs í lyfjaformi með ritonaviri hefur ekki verið staðfest í mönnum.

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Gjöf staks skammts af lopinavir/ritonavir töflum 400/100 mg með mat (fituríkur, 872 kkal., 56% úr fitu), samanborið við gjöf á fastandi maga, tengdist ekki neinum marktækum breytingum á C_{max} og AUC_{∞} . Því má taka lopinavir/ritonavir töflur með mat eða án. Einnig hefur verið sýnt fram á minni breytileika lyfjahvarfa fyrir lopinavir/ritonavir töflur, við öll máltíðarskilyrði, samanborið við lopinavir/ritonavir mjúk hylki.

Dreifing

Við stöðuga þéttni er lopinavir um 98 - 99% próteinbundið í sermi. Lopinavir binst við bæði alfa-1-sýruglykóprótein (AAG) og albúmín, en hefur hins vegar meiri sækni í AAG. Við stöðuga þéttni helst próteinbinding lopinavirs stöðug við þá þéttni sem fæst þegar 400/100 mg af lopinaviri/ritonaviri er gefið tvisvar sinnum á sólarhring og er svipuð bæði hjá heilbrigðum og HIV-jákvæðum sjúklingum.

Umbrot

Rannsóknir *in vitro* á lifrarfrymisögnum (hepatic microsomes) úr mönnum benda til þess að umbrot lopinavirs byggist fyrst og fremst á oxun. Lopinavir umbrotnar mikið, fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins í lifur, nánast eingöngu fyrir tilstilli ísóensímsins CYP3A. Ritonavir er öflugur CYP3A hemill sem hamlar umbrotum lopinavirs og eykur þar með plasmáþéttni lopinavirs. Rannsókn í mönnum með ^{14}C -lopinaviri, sýndi að 89% af geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af lopinaviri/ritonaviri var vegna virka efnisins sjálfs. Að minnsta kosti 13 umbrotsefni lopinavirs sem myndast hafa við oxun hafa greinst hjá mönnum. Epímerparið 4-oxó- og 4-hýdroxýumbrotsefnin eru aðalumbrotsefnin með veirueyðandi verkun, en eru einungis örlítill hluti af heildargeislavirkninni í plasma. Sýnt hefur verið fram á að ritonavir hvetur umbrotsensím og hefur þannig hvetjandi áhrif á eigið umbrot og líklega einnig á umbrot lopinavirs. Við endurtekna lyfjagjöf minnkar þéttni lopinavirs fyrir skömmun með tímanum og verður stöðug eftir um 10 daga til 2 vikur.

Brotthvarf

Eftir 400/100 mg skammt af ^{14}C -lopinaviri/ritonaviri finnast um $10,4 \pm 2,3\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í þvagi og um $82,6 \pm 2,5\%$ af gefnum ^{14}C -lopinavirskammti í hægðum. Um 2,2% af gefnum lopinavirskammti komu fram í þvagi á óbreyttu formi og um 19,8% komu fram á óbreyttu formi í hægðum. Eftir endurtekna skammta skiljast innan við 3% af lopinavirskammtinum út í þvagi á óbreyttu formi. Virkur (hámarks til lágmarks) helmingunartími lopinavirs á 12 klst. skammtabili var að meðaltali 5-6 klst. og sýnileg (apparent) úthreinsun (CL/F) lopinavirs eftir inntöku er 6-7 l/klst.

Skömmun einu sinni á sólarhring: Lyfjahvörf lopinavirs/ritonavirs einu sinni á sólarhring hafa verið metin hjá HIV-sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg var gefið í samsetningu með emtricitabini 200 mg og tenofoviri DF 300 mg sem hluti af skammtaáætlun einu sinni á sólarhring. Endurteknir skammtar 800/200 mg af lopinaviri/ritonaviri einu sinni á sólarhring í 2 vikur án takmarkana á fæðuinntöku ($n = 16$) leiddi í ljós meðal \pm SD hámarksþéttni lopinavirs í plasma (C_{max}) $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, sem kom fram u.þ.b. 6 klst eftir lyfjagjöf. Meðallágmarksþéttni í jafnvægi (steady state) fyrir morgunskammt var $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. AUC fyrir lopinavir yfir 24 klst. skammtabil var að meðaltali $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g klst./ml}$.

Samanborið við skömmun tvisvar á sólarhring er skömmun einu sinni á sólarhring tengd lækkun á C_{min}/C_{trough} gildum um u.þ.b. 50%.

Sérstakir hópar

Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá börnum yngri en 2 ára. Lyfjahvörf lopinavir/ritonavir mixtúru, lausnar eftir 300/75 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring og 230/57,5 mg/m² skammt tvisvar sinnum á sólarhring hafa verið rannsökuð hjá alls 53 sýktum börnum, á aldrinum frá 6 mánaða til 12 ára. Við stöðuga þéttni var AUC fyrir lopinavir að meðaltali 72,6 ± 31,1 µg·klst./ml, C_{max} var 8,2 ± 2,9 µg/ml og C_{min} var 3,4 ± 2,1 µg/ml þegar lopinavir/ritonavir mixtúra, lausn var gefin í 230/57,5 mg/m² skammti tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins (n=12) og þessi gildi voru, talið í sömu röð, 85,8 ± 36,9 µg · klst./ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml og 3,6 ± 3,5 µg/ml eftir gjöf 300/75 mg/m² skammts tvisvar sinnum á sólarhring, ásamt nevirapini (n=12). Með 230/57,5 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins og með 300/75 mg/m² skömmtum tvisvar sinnum á sólarhring með nevirapini fékkst sambærileg þéttni lopinavirs í plasma og sú sem fékkst hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring án nevirapins

Kyn, kynþáttur og aldur

Lyfjahvörf lopinavirs/ritonavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum. Enginn munur tengdur aldri eða kyni hefur sést á lyfjahvörfum hjá fullorðnum sjúklingum. Munur á lyfjahvörfum eftir kynþætti hefur ekki sést.

Meðganga og eftir fæðingu

Tólf HIV-sýktar, þungaðar konur sem gengnar voru skemur en 20 vikur og voru á samsettri andretróveirumeðferð fengu í upphafi lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (tvær 200/50 mg töflur) tvisvar sinnum á sólarhring fram að 30. viku meðgöngu í opinni lyfjahvarfarannsókn. Á 30. viku meðgöngu var skammturinn aukinn í 500/125 mg (tvær 200/50 mg töflur auk einnar 100/25 mg töflu) tvisvar á sólarhring þar til 2 vikum eftir fæðingu. Þéttni lopinavirs í plasma var mælt á fjórum 12 klst. tímabilum á öðrum þriðjungi (20-24 vikna meðganga), þriðja þriðjungi áður en skammtur var aukinn (30 vikna meðganga), þriðja þriðjungi eftir að skammtur var aukinn (32 vikna meðganga) og 8 vikum eftir fæðingu. Skammtaaukningin leiddi ekki til marktækt aukinnar þéttni lopinavirs í plasma.

Í annarri opinni lyfjahvarfarannsókn fengu 19 HIV-sýktar, þungaðar konur lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring í samsetningu með andretróveirumeðferð á meðgöngu allt frá því fyrir getnað. Blóðsýnum var safnað fyrir lyfjagjöf og reglulega á 12 klst. tímabilum á öðrum þriðjungi og þriðja þriðjungi, við fæðingu og 4–6 vikum eftir fæðingu (hjá konum sem fengu áframhaldandi meðferð eftir fæðingu) til lyfjahvarfagreininga á heildarþéttni og óbundinni þéttni (e. unbound level) lopinavirs í plasma.

Í töflu 6 (sjá kafla 4.2) koma fram upplýsingar um lyfjahvörf hjá HIV-1 sýktum, þunguðum konum sem fengu lopinavir/ritonavir töflur 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring.

Tafla 6

Meðalgildi (% fráviksstuðull) lyfjahvarfabreyta lopinavirs við jafnvægi hjá HIV-sýktum, þunguðum konum			
Lyfjahvarfabreytur	2. þriðjungi n = 17*	3. þriðjungi n = 23	Eftir fæðingu n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg·klst./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 _{fyrir lyfjagjöf} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

* n = 18 fyrir C_{max}
** n = 16 fyrir C_{fyrir lyfjagjöf}

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf lopinavirs/ritonavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; þar sem úthreinsun lopinavirs um nýru er óveruleg er hins vegar ekki búist við minnkun á heildarúthreinsun líkamans hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf lopinavirs, við jafnvægi, hjá HIV-sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi, voru borin saman við lyfjahlvörf hjá HIV-sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, í rannsókn á endurteknum skömmtum lopinavirs/ritonavirs 400/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Sést hefur takmörkuð aukning á heildarþéttni lopinavirs, eða um það bil 30%, en ekki er gert ráð fyrir að þetta skipti klínísku máli (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkunum í nagdýrum og hundum við endurtekna skammta eru lifur, nýru, skjaldkirtill, milta og rauðkorn í blóðrás helstu marklíffærin. Breytingar á lifur bentu til frumustækkana með staðbundinni hrönnun. Enda þótt útsetning sem leiddi til þessara breytinga væri sambærilegt við eða minna en klínísk útsetning hjá mönnum voru skammtar hjá dýrunum meira en 6-faldir ráðlagðir klínískir skammtar. Lítilsháttar rýrnun á nýrnapiplum var staðfest hjá músum sem urðu fyrir að minnsta kosti tvöföldu því álagi sem mælt er með hjá mönnum; engin áhrif urðu á nýru í rottum og hundum. Minnkað týroxín í sermi olli aukinni losun á TSH með þeirri afleiðingu að skjaldkirtilsbúsfrumur (follicular cell) í rottum stækkuðu. Þessar breytingar gengu til baka þegar hætt var að gefa virka efnið og þær sáust ekki hjá músum og hundum. Coombs-neikvæð mismunandi stór rauð blóðkorn (anisocytosis) og afmynduð rauðkorn í blóði (poikilocytosis) sáust hjá rottum, en hvorki hjá músum né hundum. Stækkuð milta með traffrumnageri (histiocytosis) sáust hjá rottum en ekki hjá öðrum dýrategundum. Kólesteról í sermi jókst hjá nagdýrum en ekki í hundum, en aðeins í músum varð aukning á þríglýseríðum.

Í *in vitro* rannsóknum kom fram 30% hömlun á einræktuðum kalíumgöngum mannshjarta (HERG) við mestu þéttni lopinavirs/ritonavirs sem rannsökuð var, sem hvað lopinavir varðar jafngildir 7-faldri heildarþéttni í plasma og 15-faldri hámarksþéttni óbundins lopinavirs í plasma, sem næst hjá mönnum við stærsta ráðlagðan skammt. Öfugt við þetta leiddi sambærileg þéttni lopinavirs/ritonavirs ekki til neinnar seinkunar á endurskautun í Purkinjeþráðum í hundshjarta. Lægri þéttni lopinavirs/ritonavirs leiddi ekki til marktækrar hömlunar á rafstraumi um kalíumgöng (HERG). Rannsóknir á dreifingu í vefi, sem gerðar voru í rottum, bentu ekki til þess að virka efnið safnist marktækt upp í hjarta. Eftir 72 klst. var AUC fyrir hjarta um það bil 50% af mældu AUC fyrir plasma. Þess vegna er réttmætt að gera ráð fyrir því að þéttni lopinavirs í hjarta sé ekki marktækt meiri en þéttni í plasma.

Hjá hundum hafa áberandi U bylgjur sést á hjartarafriti og verið tengdar lengdu PR bili og hægslætti. Talið er að þessi áhrif stafi af truflunum á söltum.

Klínískt mikilvægi þessara forklínísku upplýsinga er ekki þekkt en hins vegar er ekki unnt að útiloka hugsanleg áhrif þessa lyfs á mannshjartað (sjá einnig kafla 4.4 og 4.8).

Hjá rottum komu fram eiturverkanir á fósturvísi og fóstur (missir allra fóstura, skertur lífvænleiki fóstura, skert fósturþyngd, aukin tíðni afbrigðileika í beinagrind) og eiturverkanir á þroska eftir fæðingu (aukinn ungasauði) við skammta sem ollu eiturverkunum hjá móðurinni. Almenn (systemic) útsetning fyrir lopinaviri/ritonaviri við skammta sem ollu eiturverkunum á móðurina og skammta sem ollu eiturverkunum á þroska, var minni en sú útsetning sem að er stefnt við meðferð hjá mönnum.

Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lopinavirs/ritonavirs í músum sýndu mítósuveldandi hvötun lifraræxla, án eiturverkana á erfðaeefni, sem almennt er talin skipta litlu máli fyrir áhættu hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum leiddu engin slík áhrif í ljós. Lopinavir/ritonavir reyndist hvorki hafa í för með sér stökkbreytingar né litningaskemmdir í safni *in vitro* og *in vivo* prófa þar sem meðal annars var notað Ames sýklapróf fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames bacterial

reverse mutation assay), próf með eitolfrumum úr músum, músasmákjarnapróf og próf fyrir litningaskemmdum í eitolfrumum manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu:

Sorbitanlaurat
Vatnsfrí kísilkvoða
Copovidon
Natríumsterylumarat

Filmuhúð:

Hypromellósi
Títantvíoxíð (E171)
Macrogól
Hýdroxýprópýlsellulósi
Talkúm
Vatnsfrí kísilkvoða
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

HDPE-glas: Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymsluskilyrði eftir opnun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur

OPA/ál/PVC-álþynnupakkning. Pakkningastærðir:

- 60 (2 öskjur með 30 eða 2 öskjur með 30 x 1 skammtaeiningum) filmuhúðaðar töflur.

HDPE-glas með hvítum, ógegnsæjum skrúftappa úr pólýprópýleni með álinnsigliog þurrkefni.

Pakkningastærðir:

- 1 glas með 60 filmuhúðuðum töflum.

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur

OPA/ál/PVC-álþynnupakkning. Pakkningastærðir:

- 120 (4 öskjur með 30 eða 4 öskjur með 30 x 1 skammtaeiningum) eða 360 (12 öskjur með 30) filmuhúðaðar töflur.

HDPE-glas með hvítum, ógegnsæjum skrúftappa úr pólýprópýleni með álinnsigli og þurrkefni.
Pakkningastærðir:

- 1 glas með 120 filmuhúðuðum töflum.
- Fjölpakkning sem inniheldur 360 (3 glös með 120) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14 Janúar 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. Nóvember 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt

Mylan Hungary Kft
H2900 Komárom, Mylan utca 1
Ungverjaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem ábyrgur er fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í útprentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA MEÐ ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Filmuhúðuð tafla

120 (4 pakkar með 30) filmuhúðaðar töflur

120 x 1 (4 pakkar með 30 x 1) filmuhúðaðar töflur

360 (12 pakkar með 30) filmuhúðaðar töflur

5. LYFJAFORM OG INNIHALD

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA MEÐ ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

30 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/004 - 120 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1067/006 - 120x1 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1067/005 - 360 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (GLAS)

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/008

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA MEÐ FJÖLPAKKNINGU MEÐ GLÖSUM (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

Fjölpaðning: 360 (3 glös með 120) filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA MEÐ FJÖLPAKKNINGU MEÐ GLÖSUM (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

120 filmuhúðaðar töflur

Hluti fjölpakkingar, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Ekki má gleypa þurrkefnið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS (MERKIMÍÐI)

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 200 mg ásamt ritonaviri 50 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

120 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA MEÐ ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur lopinavir 100 mg ásamt ritonaviri 25 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla

60 (2 pakkar með 30) filmhúðaðar töflur
60 x 1 (2 pakkar með 30 x 1) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA MEÐ ÞYNNUM

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 100 mg ásamt ritonaviri 25 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

30 filmuhúðaðar töflur

30 x 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/001 - 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/15/1067/002 - 60 x 1 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (GLAS)

1. HEITI LYFS

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 100 mg ásamt ritonaviri 25 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.
Ekki má gleypa þurrkefnið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 100 mg/25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**GLAS (MERKIMÍÐI)****1. HEITI LYFS**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur
lopinavir/ritonavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur lopinavir 100 mg ásamt ritonaviri 25 mg sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

60 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

Eftir opnun skal nota lyfið innan 120 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1067/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur lopinavir/ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig eða barnið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota eða fyrir barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lopinavir/Ritonavir Viatris og við hverju það er notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en þú eða barnið þitt tekur Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Hvernig nota á Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lopinavir/Ritonavir Viatris og við hverju það er notað

- Læknirinn hefur ávísað lopinaviri/ritonaviri til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni. Það gerir lopinavir/ritonavir með því að hægja á útbreiðslu sýkingarinnar í líkamanum.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris lækna hvorki HIV sýkingu né alnæmi (AIDS).
- Lopinavir/ritonavir er ætlað börnum 2 ára eða eldri, unglingum og fullorðnum, sem eru sýkt af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (AIDS).
- Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur virku efnin lopinavir og ritonavir. Lopinavir/ritonavir er retróveirueyðandi lyf. Það tilheyrir hópi lyfja sem eru kölluð próteasahemlar.
- Lopinavir/ritonavir er ætlað til notkunar með öðrum veirueyðandi lyfjum. Læknirinn mun ræða við þig og ákveða hvaða lyf henta best.

2. Það sem þú þarft að vita áður en þú eða barnið þitt tekur Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir lopinavir, ritonavir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:

- astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fánleg án lyfseðils);
- midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam (notuð við kvíða og/eða svefntruflunum);
- pimozid (notað til meðferðar við geðklofa);
- quetiapin (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi);
- lurasidon (notað við þunglyndi);
- ranolazin (notað við langvarandi brjóstverk [hjartaöng]);
- cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin (notuð við höfuðverk);
- amiodaron, dronedaron (notað við óeðlilegum hjartslætti);
- lovastatin, simvastatin (notað til að lækka kólesteról í blóði);
- lomitapid (notað til að lækka kólesteról í blóði);
- alfuzosin (notað hjá körlum við einkennum góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils);

- fúsidínsýra (notuð við sýkingum í húð af völdum Staphylococcus baktería t.d. kossageit og húðbólga með sýkingu. Þegar fúsidínsýra er notuð við langvinnum sýkingum í beinum og liðum má nota hana undir eftirliti læknis (sjá kaflann „**Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris**“);
- colchicin not(notað við þvagsýrugigt) ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- elbasvir/grazoprevir (notuð við langvinnri sýkingu með lifrabólgu C veiru [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir með eða án dasabuvirs (notuð við langvinnri sýkingu með lifrabólgu C veiru [HCV]);
- neratinib (notað við brjóstakrabbameini);
- avanafil eða vardenafil (notað við rístruflunum);
- sildenafil notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi (hár blóðþrýstingur í lungnaslagæð). Sildenafil notað við rístruflunum má nota undir eftirliti læknis (sjá kaflann „**Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris**“.
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessurunna, St John's wort, *Hypericum perforatum*).

Lesið lista yfir lyf í kaflanum hér fyrir neðan „Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris“ til að fá upplýsingar um ákveðin önnur lyf sem gæta þarf varúðar við notkun á.

Ef þú notar eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum um nauðsynlegar breytingar á annaðhvort meðferð við öðrum sjúkdómum eða andretróveirulyfjameðferðinni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafraeðingi áður en Lopinavir/Ritonavir Viatris er notað.

Mikilvægar upplýsingar

- Sjúklingar á meðferð með lopinaviri/ritonaviri geta eftir sem áður fengið sýkingar eða önnur veikindi sem fylgja HIV sýkingu og alnæmi. Því er mikilvægt að vera undir eftirliti læknis meðan á töku lopinavirs/ritonavirs stendur.

Láttu læknum vita ef þú eða barnið þitt hefur/hefur haft:

- **Dreyrasýki** af flokki A og B þar sem lopinavir/ritonavir getur aukið hættu á blæðingum.
- **Sykursýki** þar sem greint hefur verið frá hækkuðum blóðsykri hjá sjúklingum sem nota lopinavir/ritonavir.
- Sögu um **lifrarsjúkdóma** en sjúklingar með sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C eru í aukinni hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum á lifur.

Láttu læknum vita ef þú eða barnið þitt finnur fyrir:

- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum, öndunarerfiðleikum og miklu máttleysi í vöðvum í fótleggjum og handleggjum en þessi einkenni geta bent til hækkaðs gildis mjólkursýru.
- Þorsta, tíðum þvaglátum, þokusýn eða þyngdartapi en þetta getur bent til hækkaðra blóðsykursgilda.
- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum en mikil aukning þríglýseríða (blóðfitu) hefur verið talinn áhættuþáttur í brisbólgu og þessi einkenni geta einmitt bent til brisbólgu.
- Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Auk tækifærissýkinga, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) komið fram eftir að meðferð með lyfjum við HIV sýkingu er hafin. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Komi fram

einhver einkenni um sýkingu eða önnur einkenni svo sem vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færast upp líkamann, hjartsláttarónot, skjálfti eða ofvirkni, á strax að hafa samband við lækinn til að fá nauðsynlega meðferð.

- **Stúfleika, verkjum og sársauka í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar en sumir sjúklingar, sem taka þessi lyf, geta fengið sjúkdóm í bein sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). M.a. eru lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hækkaður líkamsþyngdarstuðull (BMI) nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms.
- **Verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum** sérstaklega í samsetningu með þessum lyfjum. Stöku sinnum hafa þessir vöðvasjúkdómar verið alvarlegir.
- Einkennum um sundl, svima, yfirlið eða ef þér finnst hjartsláttur vera óeðlilegur. Lopinavir/ritonavir getur valdið breytingum á hjartslætti og rafvirkni hjartans. Þessar breytingar geta sést á hjartarafriti.

Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- sýklalyf (t.d. rifabutin, rifampicin og claritromycin);
- krabbameinslyf (t.d. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, flestir tyrosín kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin);
- segavarnarlyf (t.d. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin),
- þunglyndislyf (t.d. trazodon og bupropion);
- flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valpróat);
- sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol);
- lyf við þvagsýrugigt (t.d. colchicin). Þú mátt ekki nota Lopinavir/Ritonavir Viatris með colchicini ef þú ert með vandamál tengd nýrum og/eða lifur (sjá einng **Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris** hér að ofan);
- lyf við berklum (bedaquilin, delamanid);
- veirueyðandi lyf sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lifrabólgu C veirusýkingu (HCV) hjá fullorðnum (t.d. glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lyf við rístruflunum (t.d. sildenafil og tadalafil);
- fúsidínsýra notuð við langvarandi sýkingum í beinum og liðum (t.d. bein – og mergbólga);
- hjartalyf þar á meðal:
 - dígoxín
 - kalsíumgangalokar (t.d. felodipin, nifedipin og nicardipin);
 - lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. bepridil, lidocain til almennrar notkunar og kinidin);
- HIV CCR5-hemlar (t.d. maraviroc);
- HIV-1 integrasahemlar (t.d. raltegravir);
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla fækkun blóðflagna (t.d. fostamatínib);
- levothyroxin (notað til meðferðar á sjúkdómum í skjaldkirtli)
- lyf sem minnka kólesteról í blóði (t.d. atorvastatin, lovastatin, simvastatin eða rosuvastatin);
- lyf við astma og öðrum vandamálum sem tengjast lungum eins og langvinnur teppusjúkdómur í lungum (t.d. salmeterol);
- lyf við lungnaháþrýstingi (hár blóðþrýstingur í lungnaslagæð) (t.d. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus);
- lyf sem eru notuð til að hætta reykingum (t.d. bupropion);
- verkjalyf (t.d. fentanyl);
- morfínlík lyf (t.d. metadon);
- bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI) (t.d. efavirenz, nevirapin);
- getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra (sjá kafla um **Getnaðarvarnir**);
- próteasahemlar (t.d. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- róandi lyf (t.d. midazolam sem gefið er með inndælingu);
- sterar (t.d. budesonid, dexametason, fluticasonpropionat, etinylestradiol, og triamcinolon).

Lestu lyfjalistann hér fyrir ofan „Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja“ til að fá upplýsingar um lyfin sem þú mátt ekki taka með lopinaviri/ritonaviri.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf við rístruflunum (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ekki taka lopinavir/ritonavir** ef þú ert að taka avanafil eða vardenafil.
- Þú mátt ekki taka lopinavir/ritonavir með sildenafili til meðferðar á lungnaháþrýstingi (hár blóðþrýstingur í lungnaslagæð) (sjá einnig kaflann hér fyrir ofan **Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris**).
- Ef þú ert að taka sildenafil eða tadalafil samhliða lopinaviri/ritonaviri getur verið hætt á aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og stinngu getnaðarlíms í meira en 4 klst. Ef stinnging varir lengur en 4 klst skaltu leita til læknis **strax** til að koma í veg fyrir varanlegar skemmdir á getnaðarlím. Læknirinn getur útskýrt þessi einkenni fyrir þér.

Getnaðarvarnir

- Ef þú notar getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra, til að koma í veg fyrir þungun, skal nota viðbótargetnaðarvörn eða annarskonar getnaðarvörn (t.d. verjur) því lopinavir/ritonavir getur dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku og getnaðarvarnarlyfja á formi forðaplástra.

Meðganga og brjóstgjöf

- Láttu lækninn vita **strax** ef þungun er fyrirhuguð, ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.
- Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sérstaklega rannsakað hvort lopinavir/ritonavir geti haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla. Ef þú færð aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla (t.d. ógleði) skaltu ekki aka bifreið eða stjórna vélum. Hafðu þess í stað sambandi við lækninn.

Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Lopinavir/Ritonavir Viatris

Mikilvægt er að Lopinavir/Ritonavir Viatris töflur séu gleyptar heilar og ekki tuggðar, brotnar né muldar. Sjúklingar sem eiga erfitt með að gleypta töflurnar þurfa að athuga hvort hentugri lyfjaform eru fáanleg.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið Lopinavir/Ritonavir Viatris á að taka og hvenær?

Notkun hjá fullorðnum

- Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 400 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring þ.e. á 12 klst fresti, samhliða öðrum lyfjum gegn HIV. Fullorðnir sjúklingar, sem ekki hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf, geta einnig tekið 800 mg/200 mg skammt af lopinavir/ritonavir töflum einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun ráðleggja um hve margar töflur á að taka. Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf geta tekið 800 mg/200 mg skammt af lopinavir/ritonavir töflum einu sinni á sólarhring ef læknirinn ákveður að það eigi við.
- Lopinavir/ritonavir má ekki taka einu sinni á sólarhring samhliða efavirenzi, nevirapini, carbamazepini, fenobarbitali og fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir töflur má taka með eða án matar.

Notkun hjá börnum

- Læknir mun ákvarða rétta skammtinn (fjölda taflna) fyrir börn út frá hæð og líkamsþyngd barnsins.
- Lopinavir/ritonavir töflur má taka með eða án matar.

Lopinavir/ritonavir fæst einnig sem 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur.

Ef tekinn er stærri skammtur af Lopinavir/Ritonavir Viatris en mælt er fyrir um

- Ef það hendir að meira er notað af lopinaviri/ritonaviri en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækninn.
- Ef ekki næst í lækninn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ef þú tekur lopinavir/ritonavir tvisvar sinnum á sólarhring

- Takir þú eftir því innan 6 klst. frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu taka skammtinn eins fljótt og hægt er og halda síðan notkuninni áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.
- Takir þú eftir því að 6 klst. eða lengri tíma liðnum frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu sleppa því að taka skammtinn sem gleymdist. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú tekur lopinavir/ritonavir einu sinni á sólarhring

- Takir þú eftir því innan 12 klst. frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu taka skammtin eins fljótt og hægt er og halda síðan notkuninni áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.
- Takir þú eftir því að 12 klst. eða lengri tíma liðnum frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu sleppa því að taka skammtinn sem gleymdist. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Ekki hætta að taka lopinavir/ritonavir eða breyta skömmtum nema að höfðu samráði við lækninn.

- Taka á lopinavir/ritonavir á hverjum degi til að hjálpa við að hafa hemil á HIV sýkingunni og skiptir engu hve miklu betri líðanin kann að vera.
- Inntaka lopinavirs/ritonavirs samkvæmt fyrirmælum gefur besta möguleikann á að hægja á myndun ónæmis gegn lyfinu.
- Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að þú takir lopinavir/ritonavir samkvæmt notkunarfyrirmælum skaltu strax hafa samband við lækinn.
- Hafðu alltaf nóg af lopinaviri/ritonaviri við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið lopinavir/ritonavir meðferðis að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.
- Halda á notkun þessa lyfs áfram þar til lækinn ákveður annað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur lopinavir/ritonavir valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Erfitt getur verið að greina á milli aukaverkana af völdum lopinavirs/ritonavirs og þeirra sem stafa af öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða eða stafa af fylgikvillum HIV sýkingarinnar.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem nota lyfið. Segðu læknum strax frá þessum sem og öðrum einkennum. Ef ástandið helst óbreytt eða versnar skaltu leita lækniástoðar.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- niðurgangur;
- ógleði;
- sýking í efri öndunarvegi

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- brisbólga;
- uppköst, þaninn kviður, verkir ofarlega og neðarlega í kviðarholi, vindgangur, meltingartruflanir, minnkuð matarlyst, bakflæði frá maga til vélinda sem getur valdið sársauka;
 - **Láttu lækninn vita** ef þú færð ógleði, uppköst eða kviðverki vegna þess að það getur bent til brisbólgu.
- þroti eða bólga í maga, þörmum og ristli;
- hækkun gildi kólesteróls í blóði, aukning á þríglýseríðum (fituteygund) í blóði, hár blóðþrýstingur;
- skert hæfni líkamans til að þola sykurl. s. m. sykursýki, þyngdartap;
- fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun hvítra blóðfrumna sem eru yfirleitt notaðar til að berjast gegn sýkingum;
- útbrot, exem, flasa;
- sundl, kvíði, svefnerfiðleikar;
- þreytutilfinning, þróttleysi og máttleysi, höfuðverkur þ.m.t. mígreni;
- gyllinæð;
- bólga í lifur þ.m.t. hækkun lifrarentsímá;
- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsakláði og bólga í munni;
- sýking í neðri öndunarvegi;
- eitlastækkanir;
- getuleysi, óeðlilega miklar eða langar tíðablæðingar eða tíðateppa;
- vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar, verkir í liðum, vöðvum og baki;
- skemmdir á taugum í úttaugakerfinu;

- nætursviti, kláði, útbrot þar á meðal upphleyptir nabbar á húð, sýking í húð, bólga í húð eða háirsekkjum, uppsöfnun vökva í frumur eða vefi.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- óeðlilegir draumar;
- missir eða breyting bragðskyns;
- hárlos;
- frávik á hjartarafriti sem kallast gáttasleglarof;
- uppsöfnun innan í slagæðum sem gæti leitt til hjartaáfalls og heilablóðfalls;
- bólga í æðum og háræðum;
- bólga í gallgöngum;
- skjálfti í líkamanum sem ekki er stjórn á:
- hægðatregða;
- bólga í djúplægum bláæðum sem tengist blóðtappa;
- munnþurrkur;
- erfiðleikar við að hafa stjórn á hægðum;
- bólga í fyrsta hluta smágirnis rétt fyrir neðan magann, sár eða fleiður í meltingarvegi, blæðing frá þörmum eða endaþarmi;
- rauðar blóðfrumur í þvagi;
- gullitun húðar eða augnhvítu (gula);
- fituútfellingar í lifur, lifrarstækkun;
- vanstarfsemi í eistum;
- einkenni sem blossa upp tengd óvirkri sýkingu í líkamanum (ónæmisenduruppbygging);
- aukin matarlyst;
- óeðlilega mikið magn gallrauða í blóði (litarefni sem verður til við niðurbrot rauðra blóðkorna);
- minnkuð kynhvöt;
- bólga í nýra;
- beindrep vegna lélegs blóðflæðis til svæðisins;
- sár eða fleiður í munn, maga- og garnabólga;
- nýrnabilun;
- niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar vöðvarauða (niðurbrotsefni vöðvaþráða) í blóðrásina;
- suð fyrir öðru eða báðum eyrum, eins og niður, hringing eða blístur;
- skjálfti;
- óeðlileg lokun á einni af hjartalokunum (þríblöðkuloka í hjartanu);
- svimi (tilfinning að allt snúist);
- augnkvilli, óeðlileg sjón;
- þyngdaraukning.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg eða lífshættuleg útbrot eða blöðrur á húð (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

- nýrnasteinar.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt**

fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lopinavir/Ritonavir Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir plastflát, notið innan 120 daga frá opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru lopinavir og ritonavir.
- Önnur innihaldsefni eru sorbitanlaurat, vatnsfrí kísilkvoða, copovidone, natríumsteryl fumarat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), macrogól, hýdroxýprópýlsellulósi, talkúm, pólýsorbat 80.

Lýsing á útliti Lopinavir/Ritonavir Viatris og pakkningastærðir:

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga, tvíkúptar, sniðskornar töflur merktar með „MLR3“ á annarri hlið töflunnar og ómerktar á hinn hliðinni.

Þær eru fáanlegar í fjölpakkningum með þynnum sem innihalda 120, 120 x 1 (4 öskjur með 30 eða 30 x 1) eða 360 (12 öskjur með 30) filmuhúðaðar töflur og í plastglösum (innihalda þurrkefni, sem **ekki** má borða) með 120 filmuhúðuðum töflum og fjölpakkningu sem inniheldur 360 (3 glös með 120) filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Viatris Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

Viatris Hungary Kft
H-2900 Komárom, Viatris utca 1
Ungverjaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Eesti

Viartis OÜ

Tel: +372 6363 052

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viartis Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Viartis BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Viartis Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Viartis, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Viatri IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur lopinavir/ritonavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir þig eða barnið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota eða fyrir barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lopinavir/Ritonavir Viatris og við hverju það er notað
2. Það sem þú þarft að vita áður en þú eða barnið þitt tekur Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Hvernig nota á Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lopinavir/Ritonavir Viatris og við hverju það er notað

- Læknirinn hefur ávísað lopinaviri/ritonaviri til að hjálpa til við að hafa hemil á HIV sýkingunni. Það gerir lopinavir/ritonavir með því að hægja á útbreiðslu sýkingarinnar í líkamanum.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris lækna hvorki HIV sýkingu né alnæmi (AIDS).
- Lopinavir/ritonavir er ætlað börnum 2 ára eða eldri, unglingum og fullorðnum, sem eru sýkt af HIV, veirunni sem veldur alnæmi (AIDS).
- Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur virku efnin lopinavir og ritonavir. Lopinavir/ritonavir er retróveirueyðandi lyf. Það tilheyrir hópi lyfja sem eru kölluð próteasahemlar.
- Lopinavir/ritonavir er ætlað til notkunar með öðrum veirueyðandi lyfjum. Læknirinn mun ræða við þig og ákveða hvaða lyf henta best.

2. Það sem þú þarft að vita áður en þú eða barnið þitt tekur Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir lopinavir, ritonavir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6);
- þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm.

Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja:

- astemizol eða terfenadin (algeng ofnæmislyf - vera má að þessi lyf séu fánleg án lyfseðils).
- midazolam sem gefið er með inntöku og triazolam (notuð við kvíða og/eða svefntruflunum).
- pimozid (notað til meðferðar við geðklofa).
- quetiapin (notað við geðklofa, geðhvörfum og alvarlegu þunglyndi).
- lurasidon (notað við þunglyndi).
- ranolazin (notað við langvarandi brjóstverk [hjartaöng]).
- cisaprid (notað til að slá á ákveðin magavandamál).
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og metylergonovin (notuð við höfuðverk).
- amiodaron, dronedaron (notað við óeðlilegum hjartslætti).
- lovastatin, simvastatin (notað til að lækka kólesteról í blóði).
- lomitapid (notað til að lækka kólesteról í blóði);
- alfuzosin (notað hjá körlum við einkennum góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils).

- fúsidínsýra (notuð við sýkingum í húð af völdum Staphylococcus baktería t.d. kossageit og húðbólga með sýkingu. Þegar fúsidínsýra er notuð við langvinnum sýkingum í beinum og liðum má nota hana undir eftirliti læknis (sjá kaflann „**Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris**“);
- colchicin (notað við þvagsýrugigt) ef þú ert með nýrna- og/eða lifrarkvilla (sjá kaflann **Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- elbasvír/grazóprevír (notuð við langvinnri sýkingu með lifrabólgu C veiru [HCV]);
- ombitasvír/paritaprevír/rítónavír með eða án dasabúvírs (notuð við langvinnri sýkingu með lifrabólgu C veiru [HCV]);
- neratinib (notað við brjóstakrabbameini);
- avanafil eða vardenafil (notað við rístruflunum);
- sildenafil notað til meðferðar á lungnaháþrýstingi (hár blóðþrýstingur í lungnaslagæð). Sildenafil notað við rístruflunum má nota undir eftirliti læknis (sjá kaflann „**Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris**“);
- lyf sem innihalda jóhannesarjurt (jónsmessuruna, St John's wort, *Hypericum perforatum*).

Lesið lista yfir lyf í kaflanum hér á neðan „Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris“ til að fá upplýsingar um ákveðin önnur lyf sem gæta þarf varúðar við notkun á.

Ef þú notar eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum um nauðsynlegar breytingar á annaðhvort meðferð við öðrum sjúkdómum eða andretróveirulyfjameðferðinni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Lopinavir/Ritonavir Viatris er notað.

Mikilvægar upplýsingar

- Sjúklingar á meðferð með lopinaviri/ritonaviri geta eftir sem áður fengið sýkingar eða önnur veikindi sem fylgja HIV sýkingu og alnæmi. Því er mikilvægt að vera undir eftirliti læknis meðan á töku lopinavírs/ritonavírs stendur.

Láttu læknum vita ef þú eða barnið þitt hefur/hefur haft

- **Dreyrasýki** af flokki A og B þar sem lopinavir/ritonavir getur aukið hættu á blæðingum.
- **Sykursýki** þar sem greint hefur verið frá hækkuðum blóðsykri hjá sjúklingum sem nota lopinavir/ritonavir.
- Sögu um **lifrarsjúkdóma** en sjúklingar með sögu um lifrarsjúkdóma, þar á meðal langvinna lifrabólgu B eða C eru í aukinni hættu á alvarlegum og jafnvel lífshættulegum aukaverkunum á lifur.

Láttu læknum vita ef þú eða barnið þitt finnur fyrir

- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum, öndunarerfiðleikum og miklu máttleysi í vöðvum í fótleggjum og handleggjum en þessi einkenni geta bent til hækkaðs gildis mjólkursýru.
- Þorsta, tíðum þvaglátum, þokusýn eða þyngdartapi en þetta getur bent til hækkaðra blóðsykursgilda.
- Ógleði, uppköstum, kviðverkjum en mikil aukning þríglýseríða (blóðfitu) hefur verið talinn áhættuþáttur í brisbólgu og þessi einkenni geta einmitt bent til brisbólgu.
- Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um tækifærissýkingar geta einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.
- Auk tækifærissýkinga, geta sjálfsofnæmissjúkdómar (ástand þar sem ónæmiskerfið ræðst gegn heilbrigðum líkamsvef) komið fram eftir að meðferð með lyfjum við HIV sýkingu er hafin. Sjálfsofnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst. Komi fram einhver einkenni um sýkingu eða önnur einkenni svo sem vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í

- höndum og fótum og færast upp líkamann, hjartsláttarónot, skjálfti eða ofvirkni, á strax að hafa samband við lækinn til að fá nauðsynlega meðferð.
- **Stífleika, verkjum og sársauka í liðum** (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikum með hreyfingar en sumir sjúklingar, sem taka þessi lyf, geta fengið sjúkdóm í bein sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). M.a. eru lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hækkaður líkamspýngdarstuðull (BMI) nokkrir af mörgum áhættuþáttum fyrir myndun þessa sjúkdóms.
 - **Verkjum, eymslum eða máttleysi í vöðvum** sérstaklega í samsetningu með þessum lyfjum. Stöku sinnum hafa þessir vöðvasjúkdómar verið alvarlegir.
 - Einkennum um sundl, svima, yfirlið eða ef þér finnst hjartsláttur vera óeðlilegur. Lopinavir/ritonavir getur valdið breytingum á hjartslætti og rafvirkni hjartans. Þessar breytingar geta sést á hjartarafriti.

Notkun annarra lyfja samhliða Lopinavir/Ritonavir Viatris

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð:

- sýklalyf (t.d. rifabutin, rifampicin og claritromycin);
- krabbameinslyf (t.d. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, flestir tyrosin kínasa hemlar eins og dasatinib og nilotinib, einnig vincristin og vinblastin);
- segavarnarlyf (t.d. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin);
- þunglyndislyf (t.d. trazodon og bupropion);
- flogaveikilyf (t.d. carbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valpróat);
- sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol og voriconazol);
- lyf við þvagsýrugigt (t.d. colchicin). Þú mátt ekki nota Lopinavir/Ritonavir Viatris með colchicini ef þú ert með vandamál tengd nýrum og/eða lifur (sjá einnig **Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris** hér að ofan);
- lyf við berklum (bedaquilin, delamanid);
- veirueyðandi lyf sem notuð eru til að meðhöndla langvinna lifrabólgu C veirusýkingu (HCV) hjá fullorðnum (t.d. glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- lyf við ristruflunum (t.d. sildenafil og tadalafil);
- fúsidínsýra notuð við langvarandi sýkingum í beinum og liðum (t.d. bein – og mergbólga);
- hjartalyf þar á meðal:
 - dígoxín;
 - kalsíumgangalokar (t.d. felodipin, nifedipin og nicardipin);
 - lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. bepridil, lidocain til almennrar notkunar og kinidin);
- HIV CCR5-hemlar (t.d. maraviroc);
- HIV-1 integrasahemlar (t.d. raltegravir);
- lyf sem eru notuð til að meðhöndla fækkun blóðflagna (t.d. fostamatínib);
- levothyroxin (notað til meðferðar á sjúkdómum í skjaldkirtli);
- lyf sem minnka kólesteról í blóði (t.d. atorvastatin, lovastatin, simvastatin eða rosuvastatin);
- lyf við astma og öðrumvandamálum sem tengjast lungum eins og langvinnur teppusjúkdómur í lungum (t.d. salmeterol);
- lyf við lungnaháprýstingi (hár blóðþrýstingur í lungnaslagæð) (t.d. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (t.d. ciclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus);
- lyf sem eru notuð til að hætta reykingum (t.d. bupropion);
- verkjalyf (t.d. fentanyl);
- morfínlík lyf (t.d. metadon);
- bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI) (t.d. efavirenz, nevirapin);
- getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra (sjá kafla um **Getnaðarvarnir**);
- próteasahemlar (t.d. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- róandi lyf (t.d. midazolam sem gefið er með inndælingu);
- sterar (t.d. budesonid, dexametason, fluticasonpropionat, etinylestradiol, og triamcinolon).

Lestu lyfjalistann hér fyrir ofan „Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris ef þú notar einnig eitthvert eftirtalinna lyfja“ til að fá upplýsingar um lyfin sem þú mátt ekki taka með lopinaviri/ritonaviri.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Lyf við ristuflunum (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Ekki taka lopinavir/ritonavir** ef þú ert að taka avanafil eða vardenafil.
- Þú mátt ekki taka lopinavir/ritonavir með sildenafili til meðferðar á lungnaháprýstingi (hár blóðþrýstingur í lungnaslagæð) (sjá einnig kaflann hér fyrir ofan **Ekki má nota Lopinavir/Ritonavir Viatris**).
- Ef þú ert að taka sildenafil eða tadalafil samhliða lopinaviri/ritonaviri getur verið hætt á aukaverkunum eins og lágþrýstingi, yfirliði, sjóntruflunum og stinningu getnaðarlíms í meira en 4 klst. Ef stinning varir lengur en 4 klst. skaltu leita til læknis **strax** til að koma í veg fyrir varanlegar skemmdir á getnaðarlím. Læknirinn getur útskýrt þessi einkenni fyrir þér.

Getnaðarvarnir

- Ef þú notar getnaðarvarnalyf til inntöku eða getnaðarvarnarlyf á formi forðaplástra, til að koma í veg fyrir þungun, skal nota viðbótargetnaðarvörn eða annarskonar getnaðarvörn (t.d. verjur) því lopinavir/ritonavir getur dregið úr virkni getnaðarvarnalyfja til inntöku og getnaðarvarnarlyfja á formi forðaplástra.

Meðganga og brjóstgjöf

- Láttu lækninn vita **strax** ef þungun er fyrirhuguð, ef þú ert þunguð, heldur að þú sért þunguð eða ef þú ert með barn á brjósti.
- Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.
- Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Akstur og notkun véla

Ekki hefur verið sérstaklega rannsakað hvort lopinavir/ritonavir geti haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla. Ef þú færð aukaverkanir sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs bifreiða eða notkunar véla (t.d. ógleði) skaltu ekki aka bifreið eða stjórna vélum. Hafðu þess í stað sambandi við lækninn.

Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Lopinavir/Ritonavir Viatris

Mikilvægt er að Lopinavir/Ritonavir Viatris töflur séu gleyptar heilar og ekki tuggðar, brotnar né muldar. Sjúklingar sem eiga erfitt með að gleypta töflurnar þurfa að athuga hvort hentugri lyfjaform eru fáanleg.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið Lopinavir/Ritonavir Viatris á að taka og hvenær?

Notkun hjá fullorðnum

- Venjulegur skammtur fyrir fullorðna er 400 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring þ.e. á 12 klst fresti, samhliða öðrum lyfjum gegn HIV. Fullorðnir sjúklingar, sem ekki hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf, geta einnig tekið 800 mg/200 mg skammt af lopinavir/ritonavir töflum einu sinni á sólarhring. Læknirinn mun ráðleggja um hve margar töflur á að taka. Fullorðnir sjúklingar sem hafa áður tekið önnur veirueyðandi lyf geta tekið 800 mg/200 mg skammt af lopinavir/ritonavir töflum einu sinni á sólarhring ef læknirinn ákveður að það eigi við.
- Lopinavir/ritonavir má ekki taka einu sinni á sólarhring samhliða efavirenzi, nevirapini, carbamazepini, fenobarbitali og fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir töflur má taka með eða án matar.

Notkun hjá börnum 2 ára og eldri

- Læknir mun ákvarða rétta skammtinn (fjölda taflna) fyrir börn út frá hæð og líkamsþyngd barnsins.
- Lopinavir/ritonavir töflur má taka með eða án matar.

Lopinavir/ritonavir er einnig fáanlegt sem 200 mg/50 mg filmhúðaðar töflur. Önnur form lyfsins gætu hentað börnum betur, leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef tekinn er stærri skammtur af Lopinavir/Ritonavir Viatris en mælt er fyrir um

- Ef það hendir að meira er notað af lopinaviri/ritonaviri en til var ætlast, skal tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Ef ekki næst í lækinn skal leita til sjúkrahúss.

Ef gleymist að taka Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ef þú tekur lopinavir/ritonavir tvisvar sinnum á sólarhring

- Takir þú eftir því innan 6 klst. frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu taka skammtinn eins fljótt og hægt er og halda síðan notkuninni áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.
- Takir þú eftir því að 6 klst. eða lengri tíma liðnum frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu sleppa því að taka skammtinn sem gleymdist. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú tekur lopinavir/ritonavir einu sinni á sólarhring

- Takir þú eftir því innan 12 klst. frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu taka skammtinn eins fljótt og hægt er og halda síðan notkuninni áfram eins og læknirinn hefur mælt fyrir um.
- Takir þú eftir því að 12 klst. eða lengri tíma liðnum frá því að taka átti skammt að hann hafi gleymst skaltu sleppa því að taka skammtinn sem gleymdist. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Ekki hætta að taka lopinavir/ritonavir eða breyta skömmtum nema að höfðu samráði við lækinn.
- Taka á lopinavir/ritonavir á hverjum degi til að hjálpa við að hafa hemil á HIV sýkingunni og skiptir engu hve miklu betri líðanin kann að vera.
- Inntaka lopinavirs/ritonavirs samkvæmt fyrirmælum gefur besta möguleikann á að hægja á myndun ónæmis gegn lyfinu.
- Ef aukaverkun kemur í veg fyrir að þú takir lopinavir/ritonavir samkvæmt notkunarfyrirmælum skaltu strax hafa samband við lækinn.
- Hafðu alltaf nóg af lopinaviri/ritonaviri við höndina þannig að það þrjóti ekki. Á ferðalögum eða við dvöl á sjúkrahúsi skal hafa það mikið lopinavir/ritonavir meðferðis að það endist þar til unnt er að endurnýja birgðirnar.
- Halda á notkun þessa lyfs áfram þar til lækinn ákveður annað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur lopinavir/ritonavir valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Erfitt getur verið að greina á milli aukaverkana af völdum lopinavirs/ritonavirs og þeirra sem stafa af öðrum lyfjum sem notuð eru samhliða eða stafa af fylgikvillum HIV sýkingarinnar.

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum hjá sjúklingum sem nota lyfið. Segðu læknum strax frá þessum sem og öðrum einkennum. Ef ástandið helst óbreytt eða versnar skaltu leita læknisaðstoðar.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- niðurgangur;
- ógleði;
- sýking í efri öndunarvegi

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- brisbólga;
- uppköst, þaninn kviður, verkir ofarlega og neðarlega í kviðarholi, vindgangur, meltingartruflanir, minnkuð matarlyst, bakflæði frá maga til vélinda sem getur valdið sársauka;
- **Láttu lækinn vita** ef þú færð ógleði, uppköst eða kviðverki vegna þess að það getur bent til brisbólgu.
- þroti eða bólga í maga, þörmum og ristli;
- hækkuð gildi kólesteróls í blóði, aukning á þríglýseríðum (fitutegund) í blóði, hár blóðþrýstingur;
- skert hæfni líkamans til að þola sykurl. s. m. sykursýki, þyngdartap;
- fækkun rauðra blóðfrumna, fækkun hvítra blóðfrumna sem eru yfirleitt notaðar til að berjast gegn sýkingum;
- útbrot, exem, flasa;
- sundl, kvíði, svefnerfiðleikar;
- þreytutilfinning, þróttleysi og máttleysi, höfuðverkur þ.m.t. mígreni;
- gyllinæð;
- bólga í lifur þ.m.t. hækkuð lifrarentsína;
- ofnæmisviðbrögð þ.m.t. ofsakláði og bólga í munni;
- sýking í neðri öndunarvegi;

- eitlastækkarnir;
- getuleysi, óeðlilega miklar eða langar tíðablæðingar eða tíðateppa;
- vöðvakvillar eins og slappleiki og krampar, verkir í liðum, vöðvum og baki;
- skemmdir á taugum í úttaugakerfinu;
- nætursviti, kláði, útbrot þar á meðal upphleyptir nabbar á húð, sýking í húð, bólga í húð eða háarsekkjum, uppsöfnun vökva í frumur eða vefi.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- óeðlilegir draumar;
- missir eða breyting bragðskyns;
- hárlos;
- frávik á hjartarafriti sem kallast gáttasleglarof;
- uppsöfnun innan í slagæðum sem gæti leitt til hjartaáfalls og heilablóðfalls;
- bólga í æðum og háæðum;
- bólga í gallgöngum;
- skjálfti í líkamanum ekki er stjórn á:
- hægðatregða;
- bólga í djúplægum bláæðum sem tengist blóðtappa;
- munnþurrkur;
- erfiðleikar við að hafa stjórn á hægðum;
- bólga í fyrsta hluta smágirnis rétt fyrir neðan magann, sár eða fleiður í meltingarvegi, blæðing frá þörmum eða endaþarmi;
- rauðar blóðfrumur í þvagi;
- gulllitun húðar eða augnhvítu (gula);
- fituútfellingar í lifur, lifrarstækkun;
- vanstarfsemi í eistum;
- einkenni sem blossa upp tengd óvirkri sýkingu í líkamanum (ónæmisenduruppbygging);
- aukin matarlyst;
- óeðlilega mikið magn gallrauða í blóði (litarefni sem verður til við niðurbrot rauðra blóðkorna);
- minnkuð kynhvöt;
- bólga í nýra;
- beindrep vegna lélegs blóðflæðis til svæðisins;
- sár eða fleiður í munni, maga- og garnabólga;
- nýrnabilun;
- niðurbrot vöðvaþráða sem leiðir til losunar vöðvarauða (niðurbrotsefni vöðvaþráða) í blóðrásina;
- suð fyrir öðru eða báðum eyrum, eins og niður, hringing eða blístur;
- skjálfti;
- óeðlileg lokun á einni af hjartalokunum (þríblóðkuloka í hjartanu);
- svimi (tilfinning að allt snúist);
- augnkvilli, óeðlileg sjón;
- þyngdaraukning.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg eða lífshættuleg útbrot eða blöðrun á húð (Stevens-Johnson heilkenni og regnbogaróðasótt).

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- nýrnasteinar.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef vart verður við aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli eða ef aukaverkanir sem taldar eru upp reynast alvarlegar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lopinavir/Ritonavir Viatris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Fyrir plastflát, notið innan 120 daga frá opnun.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lopinavir/Ritonavir Viatris inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru lopinavir og ritonavir.
- Önnur innihaldsefni eru sorbitanlaurat, vatnsfrí kísilkvoða, copovidone, natríumsterylfulmarat, hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), macrogol, hýdroxýprópýlsellulósi, talkúm, polysorbat 80.

Lýsing á útliti Lopinavir/Ritonavir Viatris og pakkningastærðir

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, filmuhúðaðar, sporöskjulaga, tvíkúptar, sniðskornar töflur merktar með „MLR4“ á annarri hlið töflunnar og ómerktar á hinni hliðinni.

Þær eru fánlegar í fjölpakkningum með þynnum sem innihalda 60 eða 60 x 1 (2 öskjur með 30 eða 30 x 1) filmuhúðaðar töflur og í plastglösum (innihalda þurrkefni, sem **ekki** má borða) með 60 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Írland

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Viartis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH

Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ

Tel: +372 6363 052

Norge

Viartis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

España

Viartis Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Mylan s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Viatri Italia S.r.l

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland

Viatri Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.