

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane
Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "MLR4" na jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 15,0 mm x 8,0 mm.

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "MLR3" na jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie, o wymiarach około 18,8 mm x 10,0 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lopinawir z rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat.

Wybór lopinawiru z rytonawirem do leczenia pacjentów zakażonych HIV-1, leczonych uprzednio inhibitorami proteazy, powinien opierać się na indywidualnych badaniach oporności wirusa oraz analizie prowadzonego w przeszłości leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Lopinawir z rytonawirem powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażeń HIV.

Tabletki lopinawiru z rytonawirem należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać lub rozkruszać.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież

Zazwyczaj zalecana dawka lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek wynosi 400/100 mg (dwie tabletki po 200/50 mg) podawane dwa razy na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia. U dorosłych pacjentów, gdy podczas leczenia konieczne jest podawanie pacjentowi leku raz na dobę, tabletki lopinawiru z rytonawirem można stosować w dawce 800/200 mg (cztery tabletki po 200/50 mg) raz na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia. Podawanie produktu raz na dobę należy ograniczyć tylko do dorosłych pacjentów z bardzo małą liczbą mutacji opornych na inhibitor proteazy (PI) (tzn. mniej niż 3 mutacje odporne na PI zgodnie z wynikami badań klinicznych, pełna charakterystyka populacji patrz punkt 5.1) oraz należy liczyć się z ryzykiem słabszego utrzymania się zahamowania replikacji wirusa (patrz punkt 5.1) oraz większym ryzykiem wystąpienia biegunki (patrz punkt 4.8) niż podczas zalecanego zwykle dawkowania dwa razy na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku 2 lat i powyżej)

Dawka tabletek lopinawiru z rytonawirem (400/100 mg dwa razy na dobę), stosowana u dorosłych, może być podana dzieciom o masie ciała 40 kg lub większej lub o powierzchni ciała (pc.)* większej niż 1,4 m². Dawkowanie u dzieci o masie ciała mniejszej niż 40 kg lub o powierzchni ciała od 0,5 do 1,4 m², które są zdolne do połykania tabletek, patrz zalecenia dawkowania w tabeli poniżej. Na podstawie aktualnie dostępnych danych, lopinawiru z rytonawirem nie należy stosować raz na dobę u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1).

Przed zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem w dawce 100/25 mg w postaci tabletek, niemowlęta i małe dzieci należy ocenić pod kątem zdolności do połknięcia tabletki. U niemowląt i małych dzieci, które nie są w stanie połknąć tabletek, należy sprawdzić dostępność bardziej odpowiednich postaci farmaceutycznych zawierających lopinawir/rytonawir.

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania tabletek lopinawiru z rytonawirem 100/25 mg, w zależności od masy i powierzchni ciała.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną*		
Masa (kg)	Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecana liczba tabletek 100/25 mg dwa razy na dobę
15 do 25	≥ 0,5 do < 0,9	2 tabletki (200/50 mg)
> 25 do 35	≥ 0,9 do < 1,4	3 tabletki (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletki (400/100 mg)

* zalecenia dotyczące dawkowania w odniesieniu do masy ciała są oparte na ograniczonych danych

Jeśli jest to wygodniejsze dla pacjentów, tabletki lopinawiru z rytonawirem 200/50 mg mogą być stosowane same lub w połączeniu z tabletkami lopinawiru z rytonawirem 100/25 mg w celu osiągnięcia zalecanej dawki.

* Powierzchnię ciała (pc.) można obliczyć za pomocą następującego wzoru:

$$pc. (m^2) = \sqrt{[\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)} / 3600]}$$

Dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności lopinawiru z rytonawirem u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Leczenie skojarzone: efawirenz lub newirapina

Tabela poniżej zawiera zalecenia dotyczące dawkowania tabletek lopinawiru z rytonawirem w zależności od powierzchni ciała, gdy stosowany jest w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną u dzieci.

Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w przypadku stosowania w skojarzeniu z efawirenzem lub nevirapiną	
Powierzchnia ciała (m ²)	Zalecane dawkowanie lopinawiru z rytonawirem (mg) dwa razy na dobę. Właściwe dawkowanie można uzyskać stosując tabletki lopinawir/rytonawir w obu dostępnych dawkach – 100/25 mg i 200/50 mg*
≥ 0,5 do < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 do < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 do < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Tabletek nie wolno żuć, łamać lub rozkruszać.

Niewydolność wątroby

U pacjentów zakażonych HIV z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano około 30% zwiększenie AUC lopinawiru, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 5.2). Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Lopinawiru z rytonawirem nie należy stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Ciąża i okres po porodzie

- W okresie ciąży i po porodzie nie ma konieczności zmiany dawkowania lopinawiru z rytonawirem.
- Kobietom w ciąży nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem raz na dobę ze względu na brak danych farmakokinetycznych i klinicznych.

Sposób podawania

Lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek należy podawać doustnie. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, łamać lub rozkruszać. Tabletki lopinawiru z rytonawirem można stosować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Produkt leczniczy Lopinavir/Ritonavir Viatrix zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawiru z rytonawirem nie należy podawać jednocześnie z lekami, których klirens w znacznym stopniu zależy od izoenzymu CYP3A, a podwyższenie stężenia tych leków w osoczu może spowodować poważne i (lub) zagrażające życiu zdarzenia niepożądane. Do leków tych zalicza się:

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Zwiększenie stężenia jednocześnie podawanego produktu leczniczego		
Antagonista receptora adrenergicznego α_1	Alfuzosyna	Zwiększone stężenia alfuzosyny w osoczu mogą doprowadzić do ciężkiego niedociśnienia tętniczego. Jednoczesne podawanie z alfuzosyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwdławicowe	Ranolazyna	Zwiększone stężenia ranolazyny w osoczu, które mogą wzmacniać potencjalne ciężkie i (lub) zagrażające życiu działania (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwwarytmiczne	Amiodaron Dronedaron	Zwiększone stężenia amiodaronu i dronedaronu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka zaburzeń rytmu serca lub innych ciężkich działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
Antybiotyki	Kwas fusydowy	Zwiększone stężenia kwasu fusydowego w osoczu. W zakażeniach dermatologicznych jednoczesne podawanie z kwasem fusydowym jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwnowotworowe	Neratynib	Zwiększone stężenia neratynibu w osoczu mogą zwiększyć potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5).
	Wenetoklaks	Zwiększone stężenia wenetoklaksu w osoczu. Zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.5).
Leki przeciw dnie moczanowej	Kolchicyna	Zwiększenie stężenia kolchicyny w osoczu. Możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki przeciwhistaminowe	Astemizol, terfenadyna	Zwiększone stężenia astemizolu i terfenadyny w osoczu. Z tego powodu zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez te produkty (patrz punkt 4.5).
Leki przeciwpsychotyczne, leki neuroleptyczne	Lurazydon	Zwiększone stężenia lurazydonu w osoczu może zwiększać potencjalne ryzyko ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań (patrz punkt 4.5).
	Pimozyd	Zwiększone stężenia pimozydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń hematologicznych lub ciężkich działań niepożądanych wywołanych przez ten produkt.
	Kwetiapina	Zwiększone stężenia kwetiapiny w osoczu, co może prowadzić do śpiączki. Równoczesne podawanie kwetiapiny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Alkaloidy sporyszu	Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększone stężenia pochodnych sporyszu w osoczu prowadzące do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń i niedokrwienia (patrz punkt 4.5).
Lek pobudzający perystaltykę	Cyzapryd	Zwiększone stężenia cyzaprydu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka ciężkich zaburzeń rytmu serca wywołanych przez ten produkt (patrz punkt 4.5).
Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C	Elbaswir/grazoprewir	Podwyższone ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
	Ombitaswir/parytaprewir /rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru	Zwiększone stężenia parytaprewiru w osoczu, a tym samym podwyższenie ryzyka zwiększenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (patrz punkt 4.5).
Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi Inhibitory reduktazy HMG-CoA Inhibitor mikrosomalnego białka transportującego triglicerydy (MTTP)	Lowastatyna, symwastatyna Lomitapid	Zwiększone stężenia symwastyny i lowastatyny w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka miopatii, w tym rabdomiolizy (patrz punkt 4.5). Zwiększone stężenie lomitapidu w osoczu (patrz punkt 4.5).
Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)	Awanafil	Zwiększone stężenia awanafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
	Syldenafil	Przeciwwskazany wyłącznie w przypadku, gdy stosowany jest w leczeniu nadciśnienia płucnego (ang. <i>pulmonary artery hypertension</i> , PAH). Zwiększone stężenia syldenafilu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie możliwości wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem syldenafilu (do których zalicza się niedociśnienie tętnicze i omdlenie). Podawanie w skojarzeniu z syldenofilem u pacjentów z zaburzeniami erekcji, patrz punkt 4.4 i punkt 4.5.
	Wardenafil	Zwiększone stężenia wardenafilu w osoczu (patrz punkty 4.4 i 4.5).
Leki uspokajające, leki nasenne	Podawany doustnie midazolam, triazolam	Zwiększone stężenia podawanego doustnie midazolamu i triazolamu w osoczu. Z tego powodu, zwiększenie ryzyka skrajnej sedacji i depresji oddechowej wywołanej przez te środki. Zachowanie ostrożności podczas pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5.

Grupa farmakoterapeutyczna	Produkty lecznicze w danej grupie	Uzasadnienie
Zmniejszenie stężenia produktów leczniczych zawierających lopinawir + rytonawir		
Preparaty ziołowe	Dziurawiec zwyczajny	Preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężeń w osoczu i osłabienia działania klinicznego lopinawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci ze współistniejącymi schorzeniami

Niewydolność wątroby

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lopinawiru z rytonawirem u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby. Lopinawir z rytonawirem jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, leczonych podawanymi w skojarzeniu lekami przeciwretrowirusowymi, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i groźących zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia przeciwwirusowego z powodu zapalenia wątroby typu B lub C należy zapoznać się z odpowiednią informacją o stosowanych produktach leczniczych.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym zapaleniem wątroby, nieprawidłowości czynności wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwwirusowego występują częściej i dlatego należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi schematami postępowania. Jeśli u pacjentów tych wystąpią objawy nasilenia się choroby wątroby, należy rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

U pacjentów zakażonych wyłącznie HIV-1 oraz u osób leczonych profilaktycznie po narażeniu już po 7 dniach po rozpoczęciu leczenia lopinawirem z rytonawirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi notowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wraz ze zwiększonym stężeniem bilirubiny lub bez takiego zwiększenia stężenia. W niektórych przypadkach zaburzenia czynności wątroby były poważne.

Przed rozpoczęciem leczenia lopinawirem z rytonawirem należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne, a podczas leczenia prowadzić dokładną kontrolę.

Niewydolność nerek

Klirens nerkowy lopinawiru i rytonawiru jest nieistotny i dlatego nie oczekuje się zwiększenia ich stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek. Lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiążą się z białkami i dlatego jest mało prawdopodobne, że będą w znacznym stopniu usunięte z organizmu podczas hemodializy lub dializy otrzewnowej.

Hemofilia

U pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteazy, informowano o występowaniu zwiększonego krwawienia, w tym samoistnych wylewów krwi do skóry i do jam stawowych. Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków kontynuowano lub wznowiono leczenie inhibitorami proteazy, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Przepuszczalnie istnieje związek przyczynowy, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy uprzedzić o możliwości wystąpienia zwiększonego krwawienia.

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem opisywano przypadki zapalenia trzustki, występującego także u pacjentów, u których rozwinęła się hipertriglicydemia. W większości tych przypadków pacjenci przebyli w przeszłości zapalenie trzustki i (lub) byli równocześnie leczeni innymi lekami, których podawanie wiązano z zapaleniem trzustki. Znaczne zwiększenie stężenia triglicerydów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia trzustki. U pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV może występować zwiększone ryzyko podwyższenia stężenia triglicerydów i wystąpienia zapalenia trzustki.

W przypadku wystąpienia objawów klinicznych (nudności, wymioty, bóle brzucha) lub nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych (podwyższona aktywność lipazy lub amylazy w surowicy) należy uwzględnić możliwość wystąpienia zapalenia trzustki. Pacjentów, u których wystąpią te objawy przedmiotowe lub podmiotowe, należy zbadać, a jeśli zapalenie trzustki zostanie rozpoznane, zaprzestać podawania lopinawiru z rytonawirem (patrz punkt 4.8).

Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (ang. *combination antiretroviral therapy*, cART) wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia cART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia.

W stanach rekonstrukcji immunologicznej, informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Wydłużenie odstępu PR

Wykazano, że lopinawir z rytonawirem powodują u niektórych zdrowych dorosłych osób niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR. U pacjentów z podstawową organiczną chorobą serca lub stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami układu przewodzenia oraz u pacjentów przyjmujących leki o stwierdzonym działaniu wydłużającym odstęp PR (takie jak werapamil lub atazanawir) otrzymujących lopinawir z rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III°. Należy zachować ostrożność podczas stosowania lopinawiru z rytonawirem u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te

wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy w krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Lopinawir/Ritonawir Viatris zawiera lopinawir i rytonawir, które są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększać stężenia w osoczu leków, które są metabolizowane głównie z udziałem izoenzymu CYP3A. Takie zwiększenie w osoczu stężeń leków podawanych w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem może nasilać lub wydłużać ich działanie lecznicze i działania niepożądane (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Silne inhibitory CYP3A4, takie jak inhibitory proteazy, mogą zwiększać narażenie na bedakilinę, co potencjalnie może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z bedakiliną. Z tego powodu należy unikać stosowania bedakiliny w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Jeśli jednak korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakilinę w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakiliny).

Jednoczesne podawanie delamanidu z silnym inhibitorem CYP3A (takim jak lopinawir i rytonawir) może zwiększać narażenie na metabolit delamanidu, co wiązano z wydłużeniem odstępu QTc. Dlatego też, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lopinawirem i rytonawirem, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.5 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla delamanidu).

U pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A, takimi jak rytonawir, informowano o występowaniu zagrażających życiu i powodujących zgon interakcji leków. Jednoczesne stosowanie z kolchicyną jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5).

Podawanie lopinawiru z rytonawirem w skojarzeniu z:

- tadalafil, wskazanym w leczeniu nadciśnienia płucnego, nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- riocyguatem, nie jest wskazane (patrz punkt 4.5)
- worapaksarem, nie jest wskazane (patrz punkt 4.5)
- kwasem fusydowym w leczeniu zakażeń kostno-stawowych nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- salmeterolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5);
- rywaroksabanem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania lopinawiru z rytonawirem w skojarzeniu z atorwastatyną. Jeśli stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania. Należy także zachować ostrożność i rozważyć zmniejszenie dawki, jeśli lopinawir i rytonawir jest podawany jednocześnie z rozuwastatyną. Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie prawastatyny lub fluwastatyny (patrz punkt 4.5).

Inhibitory fosfodiesterazy typu 5

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil w celu leczenia zaburzeń erekcji pacjentom stosującym lopinawir i rytonawir. W przypadku podawania w skojarzeniu lopinawiru z rytonawirem z tymi produktami, należy oczekiwać znacznego zwiększenia ich stężeń, co może spowodować wystąpienie związanych z tym działań niepożądanych takich, jak obniżenie ciśnienia tętniczego, omdlenie, zaburzenia widzenia i wydłużenie czasu wzwodu (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie awanafilu lub wardenafilu z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne przyjmowanie z lopinawirem i rytonawirem syldenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować szczególną ostrożność przepisując lopinawir z rytonawirem i leki, o których wiadomo, że powodują wydłużenie odstępu QT takie, jak chlorfeniramina, chinidyna, erytromycyna, klarytromycyna. Lopinawir z rytonawirem może zwiększać stężenie tych leków, powodując nasilenie ich działań niepożądanych na serce. O działaniach niepożądanych na serce informowano w badaniach przedklinicznych lopinawiru i rytonawiru. Nie można zatem obecnie wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych lopinawiru z rytonawirem na serce (patrz punkty 4.8 i 5.3).

Nie zaleca się podawania lopinawiru z rytonawirem w skojarzeniu z ryfampicyną. Ryfampicyna stosowana jednocześnie z lopinawirem i rytonawirem powoduje znaczne zmniejszenie stężenia lopinawiru, co z kolei może prowadzić do istotnego osłabienia działania leczniczego lopinawiru. Odpowiedni całkowity wpływ lopinawiru z rytonawirem na organizm można osiągnąć stosując wyższą dawkę lopinawiru z rytonawirem, ale wiąże się to z większym ryzykiem toksycznego działania na wątrobę i układ pokarmowy. Należy zatem unikać podawania w skojarzeniu, chyba że jest to uznane za bezwzględnie konieczne (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania lopinawiru z rytonawirem i flutykazonu lub innych glikokortykosteroidów, które są metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP3A4, takich jak budezonid i triamcynolon, o ile spodziewane korzyści z leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Inne

Lopinawir z rytonawirem nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV lub AIDS. U osób przyjmujących lopinawir z rytonawirem nadal występować mogą zakażenia lub inne choroby związane z chorobą wywołaną przez HIV lub z AIDS.

Lopinavir/Ritonavir Viatrix zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Lopinavir/Ritonavir Viatrix zawiera lopinawir i rytonawir, które *in vitro* są inhibitorami izoenzymu CYP3A cytochromu P450. Podawanie lopinawiru z rytonawirem razem z lekami metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A może powodować zwiększenie stężeń w osoczu tych leków, co może nasilić lub wydłużyć ich działania lecznicze i niepożądane. W stężeniach mających znaczenie kliniczne, lopinawir i rytonawir nie hamuje izoenzymów CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 lub CYP1A2 (patrz punkt 4.3).

Wykazano, że *in vivo* lopinawir z rytonawirem indukuje swój własny metabolizm oraz zwiększa biotransformację niektórych leków metabolizowanych z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (w tym CYP2C9 i CYP2C19) oraz w wyniku sprzęgania z kwasem glukuronowym. Może to spowodować obniżenie w osoczu stężeń leków podawanych jednocześnie i zmniejszenie ich skuteczności.

Produkty lecznicze, których jednoczesne podawanie z lopinawirem i rytonawirem jest przeciwwskazane ze względu na spodziewane znaczne interakcje oraz ciężkie działania niepożądane, wymieniono w punkcie 4.3.

Wszystkie badania interakcji, jeśli nie podano inaczej, zostały wykonane z użyciem kapsułek lopinawiru z rytonawirem, który zapewnia o około 20% mniejszą ekspozycję na lopinawir niż 200/50 mg tabletki.

Znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i innymi produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi przedstawiono w tabeli poniżej. Ta lista nie jest zamknięta ani wyczerpująca. Należy korzystać z odpowiednich Charakterystyk Produktów Leczniczych.

Tabela interakcji

Interakcje lopinawiru z rytonawirem z podawanymi w skojarzeniu produktami leczniczymi podano w tabeli poniżej (zastosowano następujące symbole: zwiększenie ↑, zmniejszenie ↓, brak zmiany ↔).

Jeśli nie podano inaczej, w badaniach opisanych poniżej stosowano zalecaną dawkę lopinawiru z rytonawirem, tzn. 400/100 mg dwa razy na dobę.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Leki przeciwretrowirusowe		
<i>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Stawudyna, lamiwudyna	Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Abakawir, zydowudyna	Abakawir, zydowudyna: stężenia mogą zmniejszyć się w wyniku zwiększenia przez lopinawir i rytonawir sprzęgania z kwasem glukuronowym.	Znaczenie kliniczne zmniejszenia się stężeń abakawiru i zydowudyny nie jest znane.
Tenofowir, 300 mg raz na dobę	Tenofowir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania. Zwiększone stężenia tenofowiru mogą nasilać działania niepożądane związane z jego stosowaniem, w tym zaburzenia czynności nerek.
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)</i>		
Efawirenz, 600 mg raz na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Dawkę tabletek leku Lopinawir/Ritonawir Viatris należy zwiększyć do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawany jest w skojarzeniu z efawirenzem.
Efawirenz, 600 mg raz na dobę (Lopinawir i rytonawir 500/125 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: ↔ (w porównaniu do dawki 400/100 mg dwa razy na dobę w monoterapii)	Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Viatris raz na dobę w skojarzeniu z efawirenzem.
Newirapina, 200 mg dwa razy na dobę	Lopinawir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Dawkę tabletek leku Lopinawir/Ritonawir Viatris należy zwiększyć do 500/125 mg dwa razy na dobę, kiedy podawany jest w skojarzeniu z newirapiną. Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Viatris raz na dobę w skojarzeniu z newirapiną.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Etrawiryna (Lopinawir i rytonawir tabletki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Etrawiryna: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Rylpiwiryna (Lopinawir i rytonawir kapsułki 400/100 mg dwa razy na dobę)	Rylpiwiryna: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinawir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (hamowanie aktywności enzymów CYP3A)	Jednoczesne stosowanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z rylpiwiryną powoduje zwiększenie stężenia rylpiwiryny w osoczu, ale nie jest konieczna zmiana dawkowania.
<i>Antagonista receptora CCR5 HIV</i>		
Marawirok	Marawirok: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Dawkę marawiroku należy zmniejszyć do 150 mg dwa razy na dobę podczas podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris 400/100 mg dwa razy na dobę.
<i>Inhibitor integrazy</i>		
Raltegrawir	Raltegrawir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Stosowanie w skojarzeniu z innymi inhibitorami proteazy HIV</i> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.		
Fozamprenawir i rytonawir (700/100 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę) lub Fozamprenawir (1 400 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 533/133 mg dwa razy na dobę)	Fozamprenawir: istotne zmniejszenie stężeń amprenawiru.	W porównaniu do stosowania fozamprenawiru z rytonawirem w standardowych dawkach, podawanie zwiększonych dawek fozamprenawiru (1400 mg dwa razy na dobę) w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem (533/133 mg dwa razy na dobę) pacjentom leczonym uprzednio inhibitorami proteazy, powodowało częstsze występowanie działań niepożądanych ze strony żołądka i jelit oraz zwiększenie stężenia triglicerydów podczas leczenia skojarzonego, bez zwiększenia skuteczności działania przeciwwirusowego. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Viatris raz na dobę w skojarzeniu z amprenawirem.
Indynawir, 600 mg dwa razy na dobę	Indynawir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-krotne C _{max} : ↓ (w porównaniu do stosowania indynawiru 800 mg trzy razy na dobę w monoterapii) Lopinawir: ↔ (w porównaniu do danych uzyskanych w przeszłości)	Nie ustalono odpowiedniego dawkowania tego połączenia leków, uwzględniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.
Sakwinawir 1000 mg dwa razy na dobę	Sakwinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Typranawir i rytonawir (500/100 mg dwa razy na dobę)	Lopinawir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.
<i>Leki hamujące wydzielanie kwasu solnego</i>		
Omeprazol (40 mg raz na dobę)	Omeprazol: ↔ Lopinawir: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Ranitydyna (150 mg pojedyncza dawka)	Ranitydyna: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Antagonista receptora adrenergicznego α₁</i>		
Alfuzosyna	Alfuzosyna: ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń alfuzosyny.	Równoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i alfuzosyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3), ponieważ toksyczność związana ze stosowaniem alfuzosyny, w tym niedociśnienie tętnicze, może się zwiększyć.
<i>Leki przeciwbólowe</i>		
Fentanył	Fentanył: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych (depresja oddechowa, sedacja) spowodowane zwiększeniem stężeń w osoczu w wyniku hamowania przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A4.	Podczas jednoczesnego podawania fentanylu i leku Lopinawir/Ritonawir Viatris zaleca się dokładne monitorowanie działań niepożądanych (zwłaszcza depresji oddechowej oraz sedacji).
<i>Leki przeciwdławicowe</i>		
Ranolazyna	Ze względu na hamowanie przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń ranolazyny.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z ranolazyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki przeciwarytmiczne</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamują CYP3A4.	Jednoczesne stosowanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z amiodaronem lub dronedaronem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) ponieważ może zwiększyć się ryzyko arytmii lub innych ciężkich działań niepożądanych
Digoksyna	Digoksyna: stężenia w osoczu mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje glikoproteinę P. W miarę indukcji Pgp zwiększone stężenia digoksyny mogą z czasem zmniejszyć się.	Podczas jednoczesnego podawania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris oraz digoksyny, należy zachować ostrożność oraz zaleca się, jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń digoksyny w czasie terapii. Należy zachować szczególną ostrożność przepisując lek Lopinawir/Ritonawir Viatris pacjentom już stosującym digoksynę, ponieważ można się spodziewać silnego, hamującego działania rytonawiru na Pgp, które istotnie zwiększy stężenia digoksyny. Rozpoczęcie stosowania digoksyny u pacjentów już przyjmujących lek Lopinawir/Ritonawir Viatris prawdopodobnie spowoduje mniejsze od oczekiwanego zwiększenie stężeń digoksyny.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Beprydyl, działająca układowo lidokaina i chinidyna	Beprydyl, działająca układowo lidokaina, chinidyna: stężenia mogą być zwiększone, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem.	Zaleca się zachowanie ostrożności i jeśli to możliwe, monitorowanie stężeń leczniczych.
<i>Antybiotyki</i>		
Klarytromycyna	Klarytromycyna: oczekuje się umiarkowanego zwiększenia AUC klarytromycyny, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min.) należy rozważyć zmniejszenie dawki klarytromycyny (patrz punkt 4.4). Należy zachować ostrożność podając klarytromycynę z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.
<i>Leki przeciwnowotworowe i inhibitory kinaz</i>		
Abemacyklib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir.	Należy unikać jednoczesnego podawania abemacyklibu i produktu Lopinawir/Ritonawir Viatris. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL abemacyklibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem abemacyklibu.
Apalutamid	Apalutamid jest umiarkowanym do silnego induktorem CYP3A4, co może prowadzić do zmniejszenia narażenia na lopinawir + rytonawir. Stężenia apalutamidu w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Zmniejszone narażenie na produkt Lopinawir/Ritonawir Viatris może spowodować potencjalną utratę odpowiedzi wirusologicznej. Ponadto, jednoczesne podawanie produktu Lopinawir/Ritonawir Viatris z apalutamidem może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych, w tym drgawek spowodowanych większymi stężeniami apalutamidu. Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinawir/Ritonawir Viatris z apalutamidem.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Afatynib (Rytonawir 2 razy 200 mg na dobę)	Afatynib AUC: ↑ C _{max} : ↑ Stopień zwiększenia zależy od czasu podania rytonawiru W wyniku hamowania białka odporności raka piersi – BCRP (ang. <i>Breast cancer resistance protein</i> , BCRP/ABCG2) i silnego hamowania glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Należy zachować ostrożność podczas podawania afatynibu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL afatynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem afatynibu.
Cerytynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Należy zachować ostrożność podczas podawania cerytynibu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dostosowania dawki w ChPL cerytynibu. Należy monitorować działania niepożądane związane ze stosowaniem cerytynibu.
Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotynib, winkrystyna, winblastyna	Większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna: zwiększenie ryzyka działań niepożądanych spowodowane zwiększeniem stężeń w surowicy w wyniku hamowania przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A4.	Dokładne monitorowanie tolerancji leków przeciwnowotworowych.
Enkorafenib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir	Podawanie enkorafenibu jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększać narażenie na enkorafenib, co może zwiększać ryzyko toksyczności, w tym ryzyko ciężkich działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. Należy unikać podawania enkorafenibu jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Lopinawir/Ritonawir Viatris musi być podany, należy dokładnie kontrolować pacjentów pod kątem bezpieczeństwa.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Fostamatynib	Zwiększenie ekspozycji na metabolit fostamatynibu R406	Podawanie fostamatynibu jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększać ekspozycję na metabolit fostamatynibu R406, powodując zależne od dawki działania niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, neutropenia, nadciśnienie tętnicze lub biegunka. W razie wystąpienia takich działań, patrz zalecenia dotyczące zmniejszania dawki w ChPL fostamatynibu.
Ibrutnib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększać narażenie na ibrutynib, co może powodować zwiększone ryzyko toksyczności, w tym ryzyko zespołu rozpadu guza. Należy unikać podawania ibrutynibu w skojarzeniu z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Jeżeli uważa się, że korzyści przewyższają ryzyko i produkt Lopinawir/Ritonawir Viatris musi być podany, dawkę ibrutynibu należy zmniejszyć do 140 mg i dokładnie kontrolować pacjenta w celu wykrycia toksyczności.
Neratynib	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez rytonawir	Jednoczesne stosowanie neratynibu z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris jest przeciwwskazane ze względu na ciężkie i (lub) zagrażające życiu potencjalne reakcje, w tym hepatotoksyczności (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Wenetoklaks	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir + rytonawir, powodując zwiększone ryzyko zespołu rozpadu guza w momencie rozpoczynania podawania dawki i podczas fazy stopniowego zwiększania dawki (patrz punkt 4.3 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu).</p> <p>U pacjentów, którzy ukończyli fazę stopniowego zwiększania dawki i przyjmują stałą dobową dawkę wenetoklaksu, dawkę wenetoklaksu należy zmniejszyć o co najmniej 75%, jeśli jest stosowany jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A (instrukcje odnośnie dawkowania, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla wenetoklaksu). Należy dokładniej kontrolować pacjentów, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe toksyczności wenetoklaksu.</p>
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Warfaryna	Warfaryna: stężenia mogą ulec zmianie, gdy lek ten podawany jest z lopinawirem i rytonawirem, w wyniku indukcji izoenzymu CYP2C9.	Zaleca się monitorowanie INR (ang. <i>international normalised ratio</i>).
Rywaroksaban (Rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Rywaroksaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Podawanie w skojarzeniu rywaroksabanu i leku Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększyć narażenie na działanie rywaroksabanu, co może zwiększyć ryzyko krwawienia. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów leczonych jednocześnie lopinawirem i rytonawirem (patrz punkt 4.4).
Dabigatranu eteksylan, Edoksaban	Dabigatranu eteksylan, Edoksaban: Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania P-gp przez lopinawir + rytonawir.	Należy rozważyć monitorowanie kliniczne i (lub) zmniejszenie dawki bezpośrednich doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. <i>direct oral anticoagulants</i> , DOAC), jeśli DOAC transportowane przez P-gp, ale nie metabolizowane przez CYP3A4, w tym dabigatranu eteksylan i edoksaban, są podawane jednocześnie z produktem Lopinawir/Ritonawir Viatris.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Worapaksar	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się podawania worapaksaru w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris (patrz punkt 4.4 oraz ChPL worapaksaru).
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Fenytoina	<p>Fenytoina: stężenia w stanie stacjonarnym mogą umiarkowanie zmniejszyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir indukuje izoenzymy CYP2C9 i CYP2C19.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą zmniejszyć się, ponieważ fenytoina indukuje izoenzym CYP3A.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając fenytoinę z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris .</p> <p>Należy monitorować stężenia fenytoiny, gdy lek ten podawany jest w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris.</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z fenytoiną, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki leku Lopinawir/Ritonawir Viatris. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Viatris raz na dobę w skojarzeniu z fenytoiną.</p>
Karbamazepina i fenobarbital	<p>Karbamazepina: stężenia w surowicy mogą się zwiększać, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.</p> <p>Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszać ponieważ karbamazepina i fenobarbital indukują izoenzym CYP3A.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podając karbamazepinę lub fenobarbital z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris</p> <p>Należy monitorować stężenia karbamazepiny i fenobarbitalu, gdy leki te podawane są w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris</p> <p>Podczas podawania w skojarzeniu z karbamazepiną lub fenobarbitalem, należy rozważyć konieczność zwiększenia dawki leku Lopinawir/Ritonawir Viatris. Zmiany dawki nie oceniano w praktyce klinicznej.</p> <p>Nie podawać leku Lopinawir/Ritonawir Viatris raz na dobę w skojarzeniu z karbamazepiną i fenobarbitalem.</p>

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Lamotrygina i walproinianiany	<p>Lamotrygina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Ze względu na indukcję glukuronidacji lamotryginy.</p> <p>Walproinianiany: ↓</p>	<p>U pacjentów stosujących leku Lopinawir/Ritonawir Viatris jednocześnie z kwasem walproinowym lub jego solami, należy dokładnie kontrolować, czy nie zmniejszyła się skuteczność kwasu walproinowego.</p> <p><u>U pacjentów, którzy rozpoczynają lub przerywają przyjmowanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris w okresie jednoczesnego stosowania lamotryginy w dawce podtrzymującej:</u> może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy, jeśli dodaje się lek Lopinawir/Ritonawir Viatris lub zmniejszenie dawki, jeśli zaprzestaje się stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris. Z tego względu zaleca się regularne oznaczanie stężenia lamotryginy w osoczu, szczególnie przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris, w celu ustalenia czy jest konieczna modyfikacja dawki lamotryginy.</p> <p><u>U pacjentów, którzy przyjmują lek Lopinawir/Ritonawir Viatris i rozpoczynają stosowanie lamotryginy:</u> nie jest konieczna zmiana zalecanego stopniowego zwiększania dawki lamotryginy.</p>
<i>Leki przeciwdepresyjne i przeciwłękowe</i>		
Trazodon pojedyncza dawka (Rytonawir, 200 mg dwa razy na dobę)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-krotne</p> <p>Po podaniu w skojarzeniu trazodonu i rytonawiru obserwowano działania niepożądane takie, jak nudności, zawroty głowy, niedociśnienie i omdlenie.</p>	<p>Nie wiadomo, czy jednoczesne podawanie z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris powoduje podobne zwiększenie narażenia na działanie trazodonu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania takiego leczenia skojarzonego oraz rozważyć stosowanie mniejszych dawek trazodonu.</p>
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol i itraconazol	Ketokonazol, itraconazol: stężenia w surowicy mogą się zwiększać, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Nie zaleca się stosowania dużych dawek ketokonazolu i itraconazolu (>200 mg na dobę).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Worykonazol	Worykonazol: stężenia mogą się zmniejszać.	Należy unikać podawania w skojarzeniu worykonazolu i rytonawiru w małych dawkach (100 mg dwa razy na dobę), takich jak w tabletkach leku Lopinawir/Ritonawir Viatris jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka nie uzasadnia stosowania worykonazolu.
<i>Leki przeciw dnie moczanowej</i>		
Kolchicina pojedyncza dawka (Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę)	Kolchicina: AUC: ↑ 3-krotne C _{max} : ↑ 1,8-krotne W wyniku hamowania Pgp i (lub) izoenzymu CYP3A4 przez rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z kolchicyną pacjentom z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby jest przeciwwskazane ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych związanych z kolchicyną, takich jak toksyczne działanie na układ nerwowo-mięśniowy (w tym rhabdomyoliza) (patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną, jeśli konieczne jest leczenie lopinawirem z rytonawirem. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego kolchicyny.
<i>Leki przeciwhistaminowe</i>		
Astemizol Terfenadyna	Zwiększenie stężeń w osoczu wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i astemizolu lub terfenadyny jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez te leki (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Leki przeciw zakażeniom</i>		
Kwas fusydowy	Kwas fusydowy: stężenia mogą się zwiększyć wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z kwasem fusydowym stosowanym we wskazaniach dermatologicznych jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko działań niepożądanych kwasu fusydowego, szczególnie rabdomiolizy (patrz punkt 4.3). W przypadku jego stosowania w zakażeniach kostnowstawowych, kiedy jednoczesne podawanie jest nieuniknione, bezwzględnie zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną działań niepożądanych ze strony mięśni (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciw mykobakteriom</i>		
Bedakwilina, pojedyncza dawka (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę, dawka wielokrotna)	Bedakwilina: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Bardziej zaznaczoną ekspozycję osoczną na bedakwilinę można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem. Hamowanie CYP3A4 jest prawdopodobnie spowodowane przez lopinawir + rytonawir.	Ze względu na ryzyko działań niepożądanych związanych z bedakwiliną, należy unikać stosowania skojarzenia bedakwiliny z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Jeśli korzyści przewyższają ryzyko, należy zachować szczególną ostrożność podając bedakwilinę w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Zaleca się częstsze wykonywanie badań EKG oraz oznaczania aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego bedakwiliny).
Delamanid (100 mg dwa razy na dobę) (Lopinawir i rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę)	Delamanid AUC: ↑ 22% Metabolit DM-6705 (czynny metabolit delamanidu) AUC: ↑ 30% Bardziej zaznaczoną ekspozycję na metabolit DM-6705 można zaobserwować podczas dłuższego stosowania w skojarzeniu z lopinawirem i rytonawirem	Ze względu na ryzyko wydłużenia odstępu QTc związane z metabolitem DM-6705, jeśli uzna się za konieczne jednoczesne podawanie delamanidu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris, zaleca się bardzo częste badanie EKG przez cały okres leczenia delamanidem (patrz punkt 4.4 oraz Charakterystyka Produktu Leczniczego delamanidu).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris
Ryfabutyna, 150 mg raz na dobę	Ryfabutyna (substancja czynna i czynny metabolit 25-O-deacetyloryfabutyna): AUC: ↑ 5,7-krotne C _{max} : ↑ 3,5-krotne	Jeśli ryfabutyna stosowana jest z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris, zalecana dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu, podawana w wyznaczone dni (np. poniedziałek - środa - piątek). W związku ze spodziewanym zwiększeniem narażenia na ryfabutynę, zaleca się szczególnie dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ryfabutyny, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg 3 razy w tygodniu zaleca się dalsze zmniejszenie dawki ryfabutyny do 150 mg dwa razy w tygodniu, podawanej w wyznaczone dni. Należy pamiętać, że dawka 150 mg dwa razy w tygodniu może być niewystarczająca dla zapewnienia optymalnego narażenia na ryfabutynę, co wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności na ryfabutynę i niepowodzeniem leczenia. Nie jest konieczna zmiana dawkowania leku Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Ryfampicyna	Lopinawir: może wystąpić znaczne zmniejszenie stężeń lopinawiru, ponieważ ryfampicyna indukuje izoenzym CYP3A.	Nie zaleca się podawania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris w skojarzeniu z ryfampicyną, ponieważ zmniejszenie się stężeń lopinawiru może prowadzić do istotnego osłabienia jego działania leczniczego. Modyfikacja dawki leku Lopinawir/Ritonawir Viatris 400 mg/400 mg (tzn. lopinawir i rytonawir 400/100 mg + rytonawir 300 mg) dwa razy na dobę umożliwia skompensowanie działania ryfampicyny indukującego izoenzym CYP3A4. Taka modyfikacja dawki może się jednak wiązać ze zwiększeniem aktywności ALAT i AspAT oraz nasileniem zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Należy zatem unikać takiego leczenia skojarzonego, jeśli nie jest ono bezwzględnie konieczne. Jeśli uważa się, że takie leczenie skojarzone jest konieczne, zwiększoną dawkę leku Lopinawir/Ritonawir Viatris 400 mg/400 mg dwa razy na dobę można podawać w skojarzeniu z ryfampicyną, monitorując bezpieczeństwo stosowania i działanie lecznicze. Dawkę leku Lopinawir/Ritonawir Viatris należy zwiększyć dopiero po rozpoczęciu stosowania ryfampicyny (patrz punkt 4.4).
<i>Leki przeciwpsychotyczne</i>		
Lurazydon	Ze względu na hamowanie przez lopinawir i rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lurazydonu.	Równoczesne podawanie lurazydonu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Pimozyd	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń pimozydu.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i pimozydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych zaburzeń parametrów hematologicznych lub innych poważnych działań niepożądanych tych leków (patrz punkt 4.3).
Kwetiapina	W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir należy oczekiwać zwiększenia stężeń kwetiapiny.	Równoczesne stosowanie lopinawiru i rztonawiru i kwetiapiny jest przeciwwskazane, ponieważ może zwiększyć się działanie toksyczne kwetiapiny.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Pochodne benzodiazepiny</i>		
Midazolam	Midazolam podawany doustnie: AUC: ↑ 13-krotne Midazolam podawany pozajelitowo: AUC: ↑ 4-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir i rytonawir.	Leku Lopinawir/Ritonawir Viatris nie należy stosować w skojarzeniu z midazolamem podawanym doustnie (patrz punkt 4.3), a podczas stosowania w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo należy zachować ostrożność. Jeśli leku Lopinawir/Ritonawir Viatris stosuje się w skojarzeniu z midazolamem podawanym pozajelitowo, leczenie należy prowadzić na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM) lub w podobnych warunkach umożliwiających monitorowanie stanu klinicznego i zastosowanie odpowiedniego postępowania w przypadku depresji oddechowej i (lub) przedłużającej się sedacji. Należy rozważyć modyfikację dawki midazolamu zwłaszcza wtedy, gdy podaje się więcej niż pojedynczą dawkę midazolamu.
<i>Agonista receptora adrenergicznego β₂ (długodziałający)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: należy oczekiwać zwiększenia stężeń wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Podawanie w skojarzeniu może spowodować zwiększenie ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego związanych ze stosowaniem salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania serca i częstoskurczu zatokowego. Z tego względu, nie zaleca się jednoczesnego podawania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z salmeterolem (patrz punkt 4.4).
<i>Leki hamujące kanał wapniowy</i>		
Felodypina, nifedypina I nikardypina	Felodypina, nifedypina, nikardypina: stężenia w surowicy mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się kliniczne monitorowanie działań leczniczych i działań niepożądanych, gdy leki te są podawane w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris.
<i>Kortykosteroidy</i>		
Deksametazon	Lopinawir: stężenia mogą zmniejszyć się, ponieważ deksametazon indukuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się monitorowanie kliniczne skuteczności działania przeciwwirusowego, gdy leki te są podawane z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris
Propionian flutykazonu, budezonid, triamcynolon wziewny, do wstrzykiwań lub donosowy	Propionian flutykazonu 50 µg donosowo 4 razy na dobę: Stężenia w osoczu: ↑ Stężenia kortyzolu: ↓ 86%	Podczas stosowania propionianu flutykazonu w postaci wziewnej należy oczekiwać nasilenia jego działania. Zgłaszano występowanie układowego działania kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy, u pacjentów otrzymujących rytonawir jednocześnie z propionianem flutykazonu podawanym wziewnie lub donosowo; takie działanie może występować również w przypadku innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem P450 3A, np. budezonidu i triamcynolonu. Dlatego też, nie zaleca się jednoczesnego podawania leku Lopinavir/Ritonavir Viatris i tych glikokortykosteroidów, o ile spodziewane korzyści leczenia nie przewyższają potencjalnego ryzyka układowego działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glikokortykosteroidów i dokładnie monitorować leczenie dokładnie kontrolować ich działania miejscowe i układowe lub zmienić glikokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np. beklometazon). Ponadto, podczas odstawiania glikokortykosteroidów może być konieczne stopniowe zmniejszanie dawki przez dłuższy okres.
<i>Inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5)</i>		
Awanafil (rytonawir 600 mg dwa razy na dobę)	Awanafil: AUC: ↑ 13-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Stosowanie leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z awanofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	W leczeniu nadciśnienia płucnego: podawanie leku Lopinavir/Ritonavir Viatris jednocześnie z syldenofilem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Podawanie lopinawiru

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Syldenafil	Syldenafil: AUC: ↑ 11-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	i rytonawiru jednocześnie z tadalafilem nie jest zalecane. <u>W zaburzeniach erekcji:</u> należy zachować szczególną ostrożność przepisując syldenafil lub tadalafil pacjentom otrzymującym lek Lopinawir/Ritonawir Viatris oraz nasilić ich kontrolę ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, w tym niedociśnienia, omdleń, zaburzeń widzenia i wydłużenia czasu trwania wzwodu (patrz punkt 4.4). Podczas jednoczesnego stosowania z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris nie należy podawać syldenafilu w dawkach większych niż 25 mg w ciągu 48 godzin, a tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg co 72 godziny.
Wardenafil	Wardenafil: AUC: ↑ 49-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir i rytonawir.	Stosowanie wardenafilu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Pochodne sporyszu</i>		
Dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina	Zwiększenie stężeń w surowicy wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i pochodnych sporyszu jest przeciwwskazane, ponieważ prowadzi do ostrego zatrucia sporyszem, w tym skurczu naczyń obwodowych i niedokrwienia (patrz punkt 4.3).
<i>Lek pobudzający perystaltykę przewodu pokarmowego</i>		
Cyzapryd	Zwiększenie stężeń w surowicy wskutek hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir + rytonawir.	Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i cyzaprydu jest przeciwwskazane, ponieważ powoduje zwiększenie ryzyka poważnych arytmii wywołanych przez ten lek (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Leki działające bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C</i>		
<p>Elbaswir/grazoprewir (50/200 mg raz na dobę)</p>	<p>Elbaswir: AUC: ↑ 2,71-krotnie C_{max}: ↑ 1,87-krotnie C₂₄: ↑ 3,58-krotnie</p> <p>Grazoprewir: AUC: ↑ 11,86-krotnie C_{max}: ↑ 6,31-krotnie C₂₄: ↑ 20,70-krotnie</p> <p>(połączenie mechanizmów, w tym hamowanie przez CYP3A)</p> <p>Lopinawir: ↔</p>	<p>Jednoczesne podawanie leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i elbaswiru/grazoprewiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Glekaprewir/pibrentaswir</p>	<p>Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B przez lopinawir + rytonawir.</p>	<p>Jednoczesne podawanie glekaprewiru/pibrentaswiru i produktu Lopinawir/Ritonawir Viatris jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko zwiększenia aktywności ALAT związanego ze zwiększoną ekspozycją na glekaprewir.</p>
<p>Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir + dazabuwir (25/150/100 mg raz na dobę + 400 mg dwa razy na dobę)</p> <p>Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę</p>	<p>Ombitaswir: ↔</p> <p>Parytaprewir: AUC: ↑ 2,17-krotnie C_{max}: ↑ 2,04-krotnie C_{trough}: ↑ 2,36-krotnie</p> <p>(hamowanie CYP3A/transporterów błonowych (efflux transporters))</p> <p>Dazabuwir: ↔</p> <p>Lopinawir: ↔</p>	<p>Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.</p> <p>Lopinawir + rytonawir w dawce 800/200 mg raz na dobę był podawany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Działanie leków działających bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C i lopinawiru było podobne do obserwowanego podczas podawania lopinawiru + rytonawiru w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.3).</p>
<p>Ombitaswir/parytaprewir/rytonawir (25/150/100 mg raz na dobę)</p> <p>Lopinawir/rytonawir 400/100 mg dwa razy na dobę</p>	<p>Ombitaswir: ↔</p> <p>Parytaprewir: AUC: ↑ 6,10-krotnie C_{max}: ↑ 4,76-krotnie C_{trough}: ↑ 12,33-krotnie</p> <p>(hamowanie CYP3A/ transporterów błonowych (efflux transporters))</p> <p>Lopinawir: ↔</p>	<p>Jednoczesne podawanie jest przeciwwskazane.</p> <p>Lopinawir + rytonawir w dawce 800/200 mg raz na dobę był podawany z ombitaswirem/parytaprewirem/rytonawirem z dazabuwirem lub bez dazabuwiru. Działanie leków działających bezpośrednio na wirus zapalenia wątroby typu C i lopinawiru było podobne do obserwowanego podczas podawania lopinawiru + rytonawiru w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 4.3).</p>

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
Sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir	Stężenia w surowicy sofosbuwiru, welpataswiru i woksylaprewiru mogą być zwiększone w wyniku hamowania glikoproteiny P, BCRP i OATP1B1/3 przez lopinawir + rytonawir. Jednak tylko zwiększenie ekspozycji na woksylaprewir jest uważane za istotne klinicznie.	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu Lopinawir/Ritonawir Viatris i sofosbuwiru/welpataswiru/woksylaprewiru.
<i>Preparaty ziołowe</i>		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinawir: stężenia mogą się zmniejszyć, ponieważ preparaty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny indukują izoenzym CYP3A.	Nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny razem z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris. Jeśli pacjent stosuje już preparat zawierający dziurawiec zwyczajny, należy odstawić ten preparat i jeśli to możliwe, oznaczyć poziom wiremii. Stężenia leku Lopinawir/Ritonawir Viatris mogą się zwiększyć po zaprzestaniu stosowania dziurawca i może być konieczne ponowne dobranie dawki leku Lopinawir/Ritonawir Viatris. Działanie indukujące może się utrzymywać przez co najmniej 2 tygodnie po zaprzestaniu stosowania dziurawca (patrz punkt 4.3). Dlatego rozpoczęcie przyjmowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris 2 tygodnie od zaprzestania stosowania dziurawca jest bezpieczne.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna) i takrolimus	Cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus: stężenia mogą zwiększyć się, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Zaleca się częstsze kontrolowanie stężeń terapeutycznych tych leków w osoczu, aż do ich ustabilizowania.
<i>Leki obniżające stężenie lipidów w osoczu</i>		
Lowastatyna i symwastatyna	Lowastatyna, symwastatyna: znaczne zwiększenie stężeń w osoczu, ponieważ lopinawir i rytonawir hamuje izoenzym CYP3A.	Ponieważ zwiększenie stężeń inhibitorów reduktazy HMG-CoA może powodować miopatię, w tym rhabdomiolizę, podawanie tych produktów leczniczych razem z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C_{max}, C_{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Leki modyfikujące stężenie lipidów we krwi</i>		
Lomitapid	Inhibitory izoenzymu CYP3A4 zwiększają narażenie na lomitapid, a silne inhibitory zwiększają narażenie około 27 razy. Ze względu na hamowanie przez lopinawir + rytonawir izoenzymu CYP3A należy oczekiwać zwiększenia stężeń lomitapidu.	Jednoczesne stosowanie produktu Lopinawir/Ritonawir Viatris z lomitapidem jest przeciwwskazane (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla lomitapidu) (patrz punkt 4.3).
Atorwastatyna	Atorwastatyna: AUC: ↑ 5,9-krotne C _{max} : ↑ 4,7-krotne W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A przez lopinawir i rytonawir.	Nie zaleca się podawania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris razem z atorwastatyną. Jeśli uważa się, że stosowanie atorwastatyny jest bezwzględnie konieczne, należy podawać najmniejszą możliwą dawkę atorwastatyny i dokładnie monitorować bezpieczeństwo stosowania (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna, 20 mg raz na dobę	Rozuwastatyna: AUC: ↑ 2-krotne C _{max} : ↑ 5-krotne Chociaż metabolizm rozuwastatyny zasadniczo nie zależy od izoenzymu CYP3A4, obserwowano zwiększenie stężeń rozuwastatyny w osoczu. Mechanizm tej interakcji może wynikać z działania hamującego na białka transportowe.	Należy zachować ostrożność i rozważyć podawanie zmniejszonych dawek, gdy lek Lopinawir/Ritonawir Viatris stosowany jest jednocześnie z rozuwastatyną (patrz punkt 4.4).
Fluwastatyna lub prawastatyna	Fluwastatyna, prawastatyna: nie należy oczekiwać istotnych pod względem klinicznym interakcji. Metabolizm prawastatyny nie zależy od izoenzymu CYP450. Metabolizm fluwastatyny częściowo zależy od izoenzymu CYP2C9.	Jeśli wskazane jest leczenie inhibitorem reduktazy HMG-CoA, zaleca się stosowanie fluwastatyny lub prawastatyny.
<i>Opioidy</i>		
Buprenorfina, 16 mg raz na dobę	Buprenorfina: ↔	Nie jest konieczna zmiana dawkowania.
Metadon	Metadon: ↓	Zaleca się monitorowanie stężenia metadonu w osoczu.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol	Etynyloestradiol: ↓	Podczas jednoczesnego stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris ze środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi etynyloestradiol (niezależnie od postaci farmaceutycznej, np. środki doustne lub plastry przezskórne), konieczne jest stosowanie dodatkowych metod zapobiegania ciąży.

Podawany w skojarzeniu lek wg grupy farmakoterapeutycznej	Wpływ na stężenia leku Średnia geometryczna (%) zmiana AUC, C _{max} , C _{min} Mechanizm interakcji	Zalecenie kliniczne dotyczące podawania w skojarzeniu z lekiem Lopinawir/Ritonawir Viatris
<i>Środki stosowane w leczeniu uzależnienia od nikotyny</i>		
Bupropion	Bupropion i jego czynny metabolit, hydroksybupropion: AUC i C _{max} : ↓ ~ 50% Działanie to może być spowodowane indukcją metabolizmu bupropionu.	Jeśli podawanie w skojarzeniu leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z bupropionem uzna się za konieczne, leczenie należy prowadzić dokładnie monitorując skuteczność kliniczną bupropionu, nie przekraczając zalecanych dawek, mimo zaobserwowanej indukcji metabolizmu.
<i>Terapia zastępcza hormonami tarczycy</i>		
Lewotyroksyna	Po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano przypadki wskazujące na możliwe interakcje pomiędzy produktami zawierającymi rytonawir a lewotyroksyną.	Należy kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (ang. <i>thyroid-stimulating hormone</i> , TSH) u pacjentów leczonych lewotyroksyną co najmniej przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu i (lub) zakończeniu leczenia lopinawirem i rytonawirem.
<i>Leki rozszerzające naczynia</i>		
Bozentan	Lopinawir + rytonawir: stężenia lopinawiru + rytonawiru w osoczu mogą się zmniejszyć wskutek indukcji izoenzymu CYP3A4 przez bozentan. Bozentan: AUC: ↑ 5-krotne C _{max} : ↑ 6-krotne Początkowo, C _{min} bozentanu: ↑ około 48-krotne. W wyniku hamowania izoenzymu CYP3A4 przez lopinawir + rytonawir.	Należy zachować ostrożność stosując lek Lopinawir/Ritonawir Viatris z bozentanem. Gdy lopinawir i rytonawir podaje się jednocześnie z bozentanem, należy monitorować skuteczność leczenia zakażenia HIV, a pacjentów dokładnie obserwować w kierunku objawów toksyczności bozentanu, zwłaszcza w pierwszym tygodniu jednoczesnego podawania.
Riocyguat	Stężenia w surowicy mogą być zwiększone w wyniku hamowania CYP3A i glikoproteiny P przez lopinawir z rytonawirem.	Nie zaleca się podawania riocyguatu w skojarzeniu z lekami Lopinawir/Ritonawir Viatris (patrz punkt 4.4 oraz ChPL riocyguatu).
<i>Inne produkty lecznicze</i>		
W oparciu o analizę znanych profili metabolicznych, nie oczekuje się istotnych klinicznie interakcji leku Lopinawir/Ritonawir Viatris z dapsonem, trimetoprymem z sulfametoksazolem, azytromycyną lub flukonazolem.		

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zgodnie z ogólną zasadą, kiedy podejmowana jest decyzja o zastosowaniu u kobiet w ciąży leków przeciwretrowirusowych w celu leczenia zakażenia HIV, a w konsekwencji w celu zmniejszenia ryzyka wertykalnego przeniesienia HIV na noworodka, aby określić bezpieczeństwo dla płodu, należy uwzględnić dane uzyskane w badaniach na zwierzętach oraz doświadczenia kliniczne u kobiet w ciąży.

Stosowanie lopinawiru z rytonawirem oceniano u ponad 3000 kobiet w ciąży, w tym u ponad 1000 w I trymestrze.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, na podstawie danych z rejestru stosowania leków przeciwretrowirusowych w okresie ciąży (ang. *Antiretroviral Pregnancy Registry*), prowadzonego od stycznia 1989 roku, u ponad 1000 kobiet, u których stosowano produkt w I trymestrze ciąży, nie odnotowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych w związku z narażeniem na lopinawir i rytonawir. Częstość występowania wad wrodzonych po narażeniu na lopinawir w którymkolwiek trymestrze ciąży była porównywalna do częstości występowania obserwowanej w populacji ogólnej. Nie zaobserwowano modelu wad rozwojowych świadczącego o wspólnej etiologii. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ze wspomnianych danych wynika, że ryzyko wad rozwojowych u ludzi jest mało prawdopodobne. Lopinawir można stosować w okresie ciąży, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazały, że lopinawir wydziela się z mlekiem. Nie wiadomo, czy lek ten wydziela się z mlekiem kobiecym. Zgodnie z ogólną zasadą zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność. Brak danych dotyczących wpływu lopinawiru z rytonawirem na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenta należy poinformować, że podczas leczenia lopinawirem z rytonawirem zgłaszano występowanie nudności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych fazy II-IV badano bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem u ponad 2 600 pacjentów. Ponad 700 z nich otrzymywało dawkę 800/200 mg (6 kapsułek lub 4 tabletki) raz na dobę. Obok nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI), w niektórych badaniach, lopinawir i rytonawir stosowano w skojarzeniu z efawirenzem lub newirapiną.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem lopinawirem i rytonawirem podczas badań klinicznych były biegunka, nudności, wymioty, hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia. Ryzyko biegunki może być większe, gdy lopinawir i rytonawir podaje się raz na dobę. Biegunka, nudności i wymioty mogą występować w początkowym okresie leczenia, a hipertriglicerydemia i hipercholesterolemia mogą wystąpić później. W badaniach fazy II-IV działania niepożądane związane z leczeniem doprowadziły do przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu 7% pacjentów.

Należy podkreślić, że w grupie pacjentów otrzymujących lopinawir i rytonawir odnotowano przypadki zapalenia trzustki, w tym także u chorych, u których wystąpiła hipertriglicerydemia. Ponadto, w czasie leczenia lopinawirem i rytonawirem w rzadkich przypadkach informowano o wydłużeniu odcinka PR (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane stwierdzone u dorosłych pacjentów i dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Ustalono, że następujące reakcje niepożądane były działaniami niepożądanymi. W kolumnie „Częstość występowania” umieszczono wszystkie notowane działania niepożądane o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, bez względu na ocenę związku przyczynowego w poszczególnych przypadkach. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane u dorosłych pacjentów stwierdzone w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Często	Zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, w tym zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie mieszków włosowych i czyrak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
	Niezbyt często	Zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Hipogonadyzm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Zaburzenia związane z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi, w tym cukrzyca, hipertriglicerydemia, hipercholesterolemia, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia
	Niezbyt często	Zwiększenie masy ciała, zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne	Często	Niepokój
	Niezbyt często	Niezwykłe sny, osłabienie popędu płciowego
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy (w tym migrena), neuropatia (w tym neuropatia obwodowa), zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, bezsenność
	Niezbyt często	Udar mózgu, drgawki, zaburzenia smaku, brak smaku, drżenie mięśniowe
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne, zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zaburzenia spowodowane zmianami miażdżycowymi, takie jak zawał mięśnia sercowego, blok przedsionkowo-komorowy, niedomykalność zastawki trójdzielnej
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności
	Często	Zapalenie trzustki ¹ , wymioty, choroba refluksowa przełyku, zapalenie żołądka i jelit oraz zapalenie jelita grubego, bóle brzucha (w nadbrzuszu i dole brzucha), poszerzenie obwodu brzucha, niestrawność, żylaki odbytu, wzdęcia z oddawaniem gazów
	Niezbyt często	Krwotok z przewodu pokarmowego, w tym wrzód żołądka i dwunastnicy, zapalenie dwunastnicy, zapalenie żołądka i krwotok z odbytnicy, zapalenie jamy ustnej i owrzodzenie w jamie ustnej, nietrzymanie kału, zaparcia, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności AspAT, AlAT i GGT
	Niezbyt często	Żółtaczka, stłuszczenie wątroby, hepatomegalia, zapalenie dróg żółciowych, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka plamkowo-grudkowa, zapalenie skóry z wysypką, w tym wyprysk i łojotokowe zapalenie skóry, poty nocne, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, zapalenie naczyń włosowatych, zapalenie naczyń krwionośnych
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym ból stawów i ból pleców, zaburzenia mięśni, takie jak osłabienie siły mięśni i skurcze
	Niezbyt często	Rabdomioliza, martwica kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Zmniejszenie klirensu kreatyniny, zapalenie nerek, krwiomocz
	Nieznana	Kamica nerkowa
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji, zaburzenia miesiączkowania - brak miesiączki, krwotok miesiączkowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Uczucie zmęczenia, w tym astenia

¹patrz punkt 4.4: zapalenie trzustki i lipidy

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów otrzymujących rytonawir oraz propionian flutykazonu podawany drogą wziewną lub donosowo notowano zespół Cushinga. Może on również wystąpić podczas podawania innych kortykosteroidów metabolizowanych z udziałem izoenzymu CYP3A, np. budezonidu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Podczas leczenia inhibitorami proteazy, zwłaszcza w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, informowano o zwiększaniu się aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK), bólach mięśni, zapaleniu mięśni oraz, rzadko, o rabdomiolizie.

Parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART), wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Informowano również o wystąpieniu zaburzeń autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Czas pojawienia się tych zaburzeń jest jednak bardziej zróżnicowany i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddawanych długotrwałej złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART). Częstość występowania nie jest znana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 2 lat i starszych, profil bezpieczeństwa jest zbliżony do obserwowanego u dorosłych (patrz Tabela w punkcie b).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Dotychczas zebrane doświadczenia na temat ostrego przedawkowania lopinawiru i rytonawiru u ludzi są ograniczone.

Niepożądane objawy kliniczne obserwowane u psów, to: ślinotok, wymioty oraz biegunka lub nieprawidłowe stolce. Objawy działania toksycznego obserwowane u myszy, szczurów i psów, to: zmniejszenie aktywności, ataksja, wyniszczenie, odwodnienie i drżenia mięśniowe.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania lopinawiru i rytonawiru. Postępowanie po przedawkowaniu lopinawiru i rytonawiru polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowania czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Jeśli to wskazane, należy usunąć niewchłonięty lek przez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Podanie węgla aktywowanego również może pomóc w eliminacji niewchłoniętego leku. Ponieważ lopinawir i rytonawir w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła odgrywać istotną rolę w usuwaniu leku z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki złożone stosowane w leczeniu zakażeń HIV, kod ATC: J05AR10.

Mechanizm działania

Lopinawir warunkuje działanie przeciwwirusowe lopinawiru i rytonawiru. Lopinawir jest inhibitorem proteazy HIV-1 i HIV-2. Hamowanie proteazy HIV zapobiega rozszczepieniu kompleksu poliproteinowego *gag-pol*, wskutek czego dochodzi do powstawania niedojrzałych cząsteczek wirusa, niezdolnych do zakażenia.

Wpływ na elektrokardiogram

Odstęp QTcF oceniano u 39 zdrowych dorosłych w randomizowanym badaniu krzyżowym z udziałem grup kontrolnych otrzymujących placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg raz na dobę) wykonując w 3. dniu 10 pomiarów w ciągu 12 godzin. Maksymalne średnie różnice QTcF (górną granicą 95% przedziału ufności) w porównaniu do placebo wynosiły 3,6 (6,3) i 13,1 (15,8) odpowiednio w grupie otrzymującej LPV/r 400/100 mg dwa razy na dobę i w grupie otrzymującej większą od leczniczej dawkę 800/200 mg dwa razy na dobę. Wydłużenie zespołu QRS, wynoszące od 6 ms do 9,5 ms, wywołane podawaniem lopinawiru z rytonawirem w dużej dawce (800/200 mg dwa razy na dobę), przyczynia się do wydłużenia odstępu QT. Obydwa schematy dawkowania powodowały, że narażenie w 3. dniu było około 1,5 i 3-krotnie większe od obserwowanego w stanie stacjonarnym po podawaniu zalecanych dawek LPV/r raz na dobę lub dwa razy na dobę. U żadnego z uczestników badania nie zaobserwowano zwiększenia QTcF ≥ 60 ms w porównaniu do wartości początkowej lub odstępu QTcF przekraczającego potencjalnie istotną z klinicznego punktu widzenia wartość progową 500 ms.

W tym samym badaniu, w 3. dniu zaobserwowano również niewielkie wydłużenie odstępu PR u osób otrzymujących lopinawir z rytonawirem. Średnia zmiana wartości początkowych odcinka PR wynosiła od 11,6 ms do 24,4 ms w okresie 12 godzin po podaniu dawki. Maksymalna wartość odstępu PR wynosiła 286 ms i nie obserwowano przypadków bloku serca II° lub III° (patrz punkt 4.4).

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Działanie przeciwwirusowe *in vitro* lopinawiru przeciw laboratoryjnym i klinicznym szczepom HIV oceniano w liniach komórek limfoblastycznych w stanie ostrego zakażenia oraz w limfocytach krwi obwodowej. Bez ludzkiej surowicy wartość średniego stężenia skutecznego (IC₅₀) lopinawiru przeciw pięciu różnym laboratoryjnym szczepom HIV-1 wynosiła 19 nM. Bez ludzkiej surowicy lub w obecności 50% ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw HIV-1_{III}B w komórkach MT4 wynosiła odpowiednio 17 nM i 102 nM. Bez ludzkiej surowicy średnia wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw kilku różnym izolatom klinicznym HIV-1 wynosiła 6,5 nM.

Oporność

*Selekcja oporności *in vitro**

In vitro wyselekcjonowano izolaty HIV-1 o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir. Dokonano pasażu HIV-1 *in vitro* z użyciem wyłącznie lopinawiru oraz lopinawiru i rytonawiru w stosunku stężeń odpowiadającym zakresowi stężeń w osoczu podczas leczenia lopinawirem i rytonawirem. Genotypowa i fenotypowa analiza wirusów wyselekcjonowanych w tych pasażach świadczy o tym, że rytonawir w opisanych stężeniach nie wpływa istotnie na selekcję opornych na lopinawir wirusów. Podsumowując, z charakterystyki *in vitro* fenotypowej oporności krzyżowej między lopinawirem i innymi inhibitorami proteazy wynika, że zmniejszona wrażliwość na lopinawir ściśle koreluje ze zmniejszeniem wrażliwości na rytonawir i indynawir, ale nie koreluje ściśle ze zmniejszoną wrażliwością na amprenawir, sakwinawir i nelfinawir.

Analiza oporności u pacjentów nie poddawanych uprzednio leczeniu przeciwretrowirusowemu

W badaniach klinicznych, w których analizowano ograniczoną liczbę wyizolowanych szczepów, nie obserwowano selekcji oporności na lopinawir u nieleczonych uprzednio pacjentów bez istotnej początkowej oporności na inhibitory proteazy. Dodatkowe informacje, patrz szczegółowy opis badań klinicznych.

Analiza oporności u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy

Selekcję oporności na lopinawir u pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia inhibitorem proteazy, charakteryzowano na podstawie analizy kolejnych izolatów od 19 pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy w dwóch badaniach fazy II i jednym badaniu fazy III. U pacjentów tych wystąpiła niepełna supresja wirusologiczna lub nawrót wirerii po początkowej odpowiedzi na leczenie lopinawirem i rytonawirem i wykazywali oni narastającą oporność *in vitro*, gdy porównywano wartości początkowe i wartości po nawrocie wirerii (zdefiniowana jako pojawienie się nowych mutacji lub dwukrotne zwiększenie fenotypowej oporności na lopinawir). Narastająca oporność występowała najczęściej u osób, u których izolaty wyjściowe wykazywały kilka mutacji związanych ze stosowaniem inhibitora proteazy, ale ich wrażliwość na lopinawir była zmniejszona mniej niż 40-krotnie. Najczęściej pojawiały się mutacje V82A, I54V i M46I. Obserwowano również mutacje L33F, I50V i V32I w połączeniu z I47V/A. 19 izolatów wykazało 4,3-krotne zwiększenie wartości IC₅₀ w porównaniu do izolatów wyjściowych (6,2 do 43-krotne w porównaniu do wirusów typu dzikiego).

Genotypowe korelacje zmniejszonej wrażliwości fenotypowej na lopinawir w wirusach wyselekcjonowanych przez inne inhibitory proteazy. *In vitro* oceniano działanie przeciwwirusowe lopinawiru przeciw 112 izolatom klinicznym pochodzącym od pacjentów leczonych bez powodzenia jednym lub kilkoma inhibitorami proteazy. Wśród tych izolatów następujące mutacje proteazy HIV związane były ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V i L90M. Mediana wartości IC₅₀ lopinawiru przeciw izolatom z mutacjami 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 i 8 - 10 w powyższych pozycjach aminokwasów była odpowiednio 0,8; 2,7; 13,5 i 44,0-krotnie większa od wartości IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. W szesnastu wirusach, które wykazywały > 20-krotną zmianę wrażliwości, mutacje wystąpiły w pozycjach 10, 54, 63 plus 82 i (lub) 84. Ponadto, wirusy te zawierały średnio 3 mutacje w pozycjach aminokwasów 20, 24, 46, 53, 71 i 90. Poza mutacjami opisanymi powyżej, mutacje V32I i I47A obserwowano w wyizolowanych po nawrocie wirerii wirusach ze zmniejszoną wrażliwością na lopinawir, pochodzących od pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy i otrzymujących aktualnie lopinawir i rytonawir. Natomiast mutacje I47A i L76V stwierdzono w izolatach o zmniejszonej wrażliwości na lopinawir, uzyskanych po nawrocie wirerii od pacjentów leczonych produktem lopinawirem i rytonawirem.

Wnioski dotyczące znaczenia poszczególnych mutacji lub schematów mutacji mogą ulec zmianie wraz z pojawieniem się dodatkowych danych. Zaleca się, aby podczas analizy wyników testów oporności zawsze korzystać z aktualnych systemów interpretacji.

Działanie przeciwwirusowe lopinawiru i rytonawiru u pacjentów leczonych bez powodzenia inhibitorem proteazy

Znaczenie kliniczne zmniejszonej wrażliwości *in vitro* na lopinawir badano oceniając wirusologiczną odpowiedź na leczenie lopinawirem i rytonawirem, z uwzględnieniem wyjściowego genotypu i fenotypu wirusa, u 56 pacjentów uprzednio leczonych bez powodzenia wieloma inhibitorami proteazy. Wartość IC₅₀ lopinawiru przeciw 56 początkowym izolatom wirusa była od 0,6 do 96-krotnie większa niż wartość IC₅₀ przeciw HIV typu dzikiego. Po 48 tygodniach leczenia lopinawirem i rytonawirem, efawirenzem i nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy, poziom RNA HIV w osoczu ≤ 400 kopii/ml stwierdzono u 93% (25/27), 73% (11/15) i 25% (2/8) pacjentów z początkową wrażliwością na lopinawir zmniejszoną odpowiednio < 10 razy, 10 do 40 razy oraz > 40 razy. Ponadto, odpowiedź wirusologiczną stwierdzono u 91% (21/23), 71% (15/21) i 33% (2/6) pacjentów z mutacjami 0 - 5, 6 - 7 oraz 8 - 10 z powyższych mutacji proteazy HIV, związanych ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na lopinawir. Ponieważ pacjenci ci nie otrzymywali uprzednio ani lopinawiru i rytonawiru, ani efawirenu, odpowiedź można częściowo przypisać przeciwwirusowemu działaniu efawirenu, szczególnie u pacjentów zakażonych wirusem o dużej oporności na lopinawir. W badaniu tym nie uczestniczyła grupa kontrolna złożona z pacjentów nie otrzymujących lopinawiru i rytonawiru.

Oporność krzyżowa

Aktywność innych inhibitorów proteazy przeciw wyizolowanym wirusom, w których rozwinęła się narastająca oporność na lopinawir po zastosowaniu leczenia lopinawirem i rytonawirem u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorami proteazy: Występowanie oporności krzyżowej na inne inhibitory proteazy analizowano w uzyskanych po nawrocie wirerii 18 izolatach, które wykazywały ewolucję oporności na lopinawir podczas 3 badań fazy II i jednego badania fazy III lopinawiru i rytonawiru u pacjentów leczonych uprzednio inhibitorem proteazy. Wartość IC_{50} lopinawiru dla tych 18 izolatów na początku badania i po nawrocie wirerii zwiększyła się odpowiednio 6,9-krotnie i 63-krotnie (mediana), w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Na ogół wirusy wyizolowane po nawrocie wirerii albo zachowały oporność (jeśli wykazywały na początku oporność krzyżową), albo rozwinęły istotną oporność krzyżową na indynawir, sakwinawir i atazanawir. Stwierdzono nieznaczne zmniejszenie aktywności amprenawiru, a wartości IC_{50} dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 3,7-krotnie i 8-krotnie (mediana). Wyizolowane wirusy zachowały wrażliwość na typranawir, a wartości IC_{50} dla wirusów wyizolowanych na początku i po nawrocie wirerii zwiększyły się odpowiednio 1,9-krotnie i 1,8-krotnie (mediana). Charakterystyka Produktu Leczniczego Aptivus zawiera dodatkowe informacje na temat stosowania typranawiru w leczeniu zakażenia HIV-1 opornego na lopinawir, w tym informacje o genotypowych cechach prognozujących odpowiedź na leczenie.

Wyniki badań klinicznych

Wpływ lopinawiru i rytonawiru (w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi) na markery biologiczne (poziom RNA HIV w osoczu oraz liczbę komórek T CD4+) badano w kontrolowanych badaniach klinicznych trwających od 48 do 360 tygodni.

Stosowanie u dorosłych

Pacjenci uprzednio nieleczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M98-863 było randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem z udziałem 653 pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio leków przeciwretrowirusowych, oceniającym skuteczność lopinawiru i rytonawiru (400/100 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do nelfinawiru (750 mg trzy razy na dobę), podawanych razem ze stawudyną i lamiwudyną. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 259 komórek/mm³ (zakres: 2 do 949 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu wynosił 4,9 log₁₀ kopii/ml (zakres 2,6 do 6,8 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 1

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-863		
	Lopinawir i rytonawir (N=326)	Nelfinawir (N=327)
RNA HIV < 400 kopii/ml*	75%	63%
RNA HIV < 50 kopii/ml*†	67%	52%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	207	195

* analiza skuteczności leczenia uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania; u pacjentów, u których nie wykonano oznaczeń, leczenie uznano za nieskuteczne pod względem wirusologicznym

† p<0,001

U 113 pacjentów leczonych nelfinawirem i 74 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem od 24. tygodnia do 96. tygodnia leczenia łącznie, stwierdzono poziom RNA HIV powyżej 400 kopii/ml. Dane o wirusach z tej grupy, wyizolowanych od 96 pacjentów leczonych nelfinawirem i od 51 pacjentów leczonych lopinawirem z rytonawirem, można było uzupełnić o badania oporności.

Oporność na nelfinawir, zdefiniowaną jako stwierdzenie w proteazie mutacji D30N lub L90M, zaobserwowano u 41 z 96 (43%) pacjentów. Oporności na lopinawir, zdefiniowanej jako istnienie wszelkich pierwotnych lub czynnych miejsc mutacji w proteazie (patrz powyżej), nie zaobserwowano u żadnego z 51 (0%) pacjentów. Brak oporności na lopinawir potwierdzono analizą fenotypową.

Badanie M05-730 było randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, w którym u 664 pacjentów uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo, porównywano leczenie lopinawirem z rytonawirem, podawanym w dawce 800/200 mg raz na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF (fumarany dizoproksylu tenofowiru) i emtrycytabiną, z leczeniem lopinawirem z rytonawirem, podawanym w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z tenofowirem DF i emtrycytabiną. Zważywszy na interakcję farmakokinetyczną między lopinawirem z rytonawirem a tenofowirem (patrz punkt 4.5), dokładne odniesienie wyników tego badania do sytuacji, gdy z lopinawirem z rytonawirem stosuje się inne leczenie podstawowe może nie być możliwe. Pacjentów losowo, w stosunku 1:1, przydzielono do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem w dawce 800/200 mg raz na dobę (n=333) lub do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę (n=331). W obrębie każdej grupy dokonano dodatkowego podziału w stosunku 1:1 (tabletki lub kapsułki miękkie). Pacjentom podawano produkt w postaci tabletek lub w postaci kapsułek miękkich przez 8 tygodni, a następnie wszyscy pacjenci otrzymywali produkt w postaci tabletek raz na dobę lub dwa razy na dobę przez pozostały okres badania. Pacjentom podawano emtrycytabinę w dawce 200 mg raz na dobę i tenofowir DF w dawce 300 mg raz na dobę. Protokół określał, że podawanie raz na dobę jest porównywalne do podawania dwa razy na dobę, jeśli dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy w odsetku pacjentów odpowiadających na leczenie (raz na dobę minus dwa razy na dobę) nie była mniejsza niż -12% w 48. tygodniu. Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił 39 lat (zakres: 19 do 71 lat), 75% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 78%. Średnia początkowa liczba komórek T CD4+ wynosiła 216 komórek/mm³ (zakres: 20 do 775 komórek/mm³), a średni początkowy poziom RNA HIV-1 w osoczu 5,0 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 7,0 log₁₀ kopii/ml).

Tabela 2

Odpowiedź wirusologiczna u uczestniczących w badaniu pacjentów w 48. i 96. tygodniu						
	48. tydzień			96. tydzień		
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	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]
Obserwowane dane	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]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	186	198		238	254	

Do końca 96. tygodnia, wyniki genotypowej analizy oporności uzyskano u 25 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i 26 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u żadnego z pacjentów nie wykryto oporności na lopinawir, a w grupie otrzymującej produkt dwa razy na dobę, u jednego pacjenta z istotną początkową opornością na inhibitory proteazy wykryto dodatkową oporność na lopinawir w czasie udziału w badaniu.

Utrzymującą się odpowiedź wirusologiczną na lopinawir z rytonawirem (w skojarzeniu nukleozydowymi lub nukleotydomi inhibitorami odwrotnej transkryptazy) stwierdzono również w małym badaniu klinicznym fazy II (M97-720) w czasie leczenia trwającego 360 tygodni. W badaniu tym leczono lopinawirem z rytonawirem początkowo stu pacjentów (w tym 51 pacjentów otrzymywało 400/100 mg dwa razy na dobę, zaś 49 pacjentów otrzymywało albo 200/100 mg dwa razy na dobę, albo 400/200 mg dwa razy na dobę). Pomiędzy 48. a 72. tygodniem badania wszyscy

pacjenci przeszli do fazy otwartej, otrzymując lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Trzydziestu dziewięciu pacjentów (39%) przerwało udział w badaniu, w tym 16 (16%) z powodu działań niepożądanych, z których jedno wiązało się ze zgonem pacjenta. Badanie ukończyło 61 pacjentów (35 z nich otrzymywało zalecaną dawkę 400/100 mg dwa razy na dobę przez cały okres badania).

Tabela 3

Wyniki w 360. tygodniu: badanie M97-720	
	Lopinawir z rytonawirem (N=100)
RNA HIV < 400 kopii/ml	61%
RNA HIV < 50 kopii/ml	59%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	501

W ciągu 360 tygodni leczenia genotypową analizę wyizolowanych wirusów przeprowadzono z powodzeniem u 19 z 28 pacjentów z potwierdzonym poziomem RNA HIV powyżej 400 kopii/ml i nie wykryto pierwotnych ani czynnych miejsc mutacji w proteazie (aminokwasy w pozycjach 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 i 90) ani fenotypowej oporności na inhibitor proteazy.

Pacjenci uprzednio leczeni przeciwretrowirusowo

Badanie M06-802 było randomizowanym otwartym badaniem porównującym bezpieczeństwo, tolerowanie i działanie przeciwretrowirusowe lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek stosowanych raz na dobę i dwa razy na dobę u 599 osób z wykrywalnym mianem wirusa otrzymujących aktualnie leczenie przeciwwirusowe. Pacjenci nie byli wcześniej leczeni lopinawirem z rytonawirem. Losowo, w proporcji 1:1, przydzielono ich do grupy otrzymującej lopinawir z rytonawirem 800/200 mg raz na dobę (n=300) lub lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę (n=299). Pacjentom podawano co najmniej dwa nukleozydowe lub nukleotydydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy, wybrane przez badacza. Zakwalifikowana do badania populacja była leczona uprzednio inhibitorami proteazy w umiarkowanym stopniu. Ponad połowa pacjentów nie była nigdy wcześniej leczona inhibitorami proteazy, a u około 80% pacjentów występował szczerp z mniej niż 3 mutacjami opornymi na inhibitory proteazy. Średni wiek uczestniczących w badaniu pacjentów wynosił 41 lat (zakres: 21 do 73 lat); 51% było rasy kaukaskiej, mężczyźni stanowili 66%. Średnia początkowa liczba komórek CD4+ wynosiła 254 komórek/mm³ (zakres: 4 do 952 komórek/mm³), a średnie początkowe miano RNA HIV-1 w osoczu wynosiło 4,3 log₁₀ kopii/ml (zakres: 1,7 do 6,6 log₁₀ kopii/ml). U około 85% pacjentów miano wirusa wynosiło < 100 000 kopii/ml.

Tabela 4

Odpowiedź wirusologiczna w 48. tygodniu u pacjentów uczestniczących w badaniu 802			
	Raz na dobę	2 razy na dobę	Różnica [95% CI]
NC = niepowodzenie	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Obserwowane dane	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	135	122	

W ciągu 48 tygodni genotypową analizę oporności uzyskano u 75 pacjentów z grupy otrzymującej produkt raz na dobę i u 75 pacjentów otrzymujących produkt dwa razy na dobę, wykazujących niepełną odpowiedź wirusologiczną. W grupie otrzymującej produkt raz na dobę u 6/75 (8%) pacjentów wykryto nowe pierwotne miejsca mutacji związanej ze stosowaniem inhibitora proteazy

(kodony 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), podobnie jak u 12/77 (16%) pacjentów z grupy otrzymującej produkt dwa razy na dobę.

Stosowanie u dzieci

Badanie M98-940 było otwartym badaniem lopinawiru z rytonawirem w postaci płynu, przeprowadzonym u 100 dzieci, które nie otrzymywały (44%) lub otrzymywały (56%) uprzednio leki przeciwretrowirusowe. Żaden z pacjentów nie był uprzednio leczony nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej dawkę 230 mg lopinawiru i 57,5 mg rytonawiru na m² pc. lub do grupy otrzymującej dawkę 300 mg lopinawiru i 75 mg rytonawiru na m² pc. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni, otrzymywali również nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Pacjenci, którzy byli uprzednio leczeni, otrzymywali newirapinę oraz jeden lub dwa nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy. Po trzech tygodniach leczenia u każdego pacjenta oceniano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku oraz profil farmakokinetyczny w obu schematach leczenia. Następnie u wszystkich pacjentów kontynuowano leczenie podając dawkę 300/75 mg/m² pc. Średni wiek pacjentów wynosił 5 lat (zakres: 6 miesięcy do 12 lat) w tym czternastu pacjentów było w wieku poniżej 2 lat, a 6 pacjentów w wieku 1 roku lub poniżej. Średnia początkowa liczba komórek T CD4⁺ wynosiła 838 komórek/mm³, a średni początkowy poziom w osoczu RNA HIV-1 4,7 log₁₀ kopii/ml.

Tabela 5

Wyniki w 48. tygodniu: badanie M98-940		
	Bez uprzedniego leczenia przeciwretrowirusowego (N=44)	Po uprzednim leczeniu przeciwretrowirusowym (N=56)
RNA HIV < 400 kopii/ml	84%	75%
Średnie zwiększenie liczby komórek T CD4 ⁺ w stosunku do wartości początkowej (komórki/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 jest prospektywnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem prowadzonym metodą otwartej próby, które oceniało profil farmakokinetyczny, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lopinawiru z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg dwa razy na dobę w porównaniu do stosowania raz na dobę. Dawkę ustalano w zależności od masy ciała i stosowano jako składnik złożonej terapii przeciwretrowirusowej (cART) u zakażonych HIV-1 dzieci, u których osiągnięto supresję wirusologiczną (n=173). W badaniu mogły uczestniczyć dzieci, jeśli były w wieku poniżej 18 lat, ich masa ciała wynosiła ≥ 15 kg, otrzymywały leczenie cART, którego składnikiem był lopinawir z rytonawirem, u których miano kwasu rybonukleinowego (RNA) HIV-1 wynosiło < 50 kopii/ml przez co najmniej 24 tygodnie i były w stanie połykać tabletki.

W 48. tygodniu, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dawki dwa razy na dobę (n=87) u dzieci i młodzieży, którym podawano lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek 100 mg/25 mg było zgodne z wynikami oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w badaniach klinicznych prowadzonych uprzednio u dorosłych i u dzieci, z zastosowaniem lopinawiru z rytonawirem dwa razy na dobę. Odsetek pacjentów z potwierdzonym nawrotem wirerii ≥ 50 kopii/ml w ciągu 48. tygodni dalszej obserwacji był większy u dzieci i młodzieży otrzymujących lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek raz na dobę (12%) niż u pacjentów otrzymujących dawkę dwa razy na dobę (8%, p=0,19), głównie ze względu na niższą adherencję w grupie otrzymującej leczenie raz na dobę. Dane dotyczące skuteczności leczenia przemawiające na korzyść schematu stosowania dwa razy na dobę zostały potwierdzone przez różnice w parametrach farmakokinetycznych istotnie wskazujące na przewagę korzyści schematu stosowania dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru podawanego jednocześnie z rytonawirem oceniano u zdrowych dorosłych ochotników oraz pacjentów zakażonych HIV. Między obiema grupami nie zaobserwowano istotnych różnic. Lopinawir jest prawie całkowicie metabolizowany z udziałem

izoenzymu CYP3A. Rytonawir hamuje metabolizm lopinawiru, zwiększając jego stężenie w osoczu. W różnych badaniach, w wyniku podawania lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę, u pacjentów zakażonych HIV, średnie stężenie lopinawiru w osoczu w stanie stacjonarnym było 15 do 20-krotnie większe niż stężenie rytonawiru. Stężenia rytonawiru w osoczu stanowiły mniej niż 7% stężeń uzyskanych po podawaniu rytonawiru w dawce 600 mg dwa razy na dobę. *In vitro* wartość IC_{50} lopinawiru jest około 10-krotnie mniejsza niż rytonawiru. Zatem przeciwwirusowe działanie lopinawiru z rytonawirem jest wynikiem działania lopinawiru.

Wchłanianie

Po podaniu wielokrotnym lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, bez ograniczeń w przyjmowaniu pokarmów, w stanie stacjonarnym średnie maksymalne stężenie (C_{max}) lopinawiru w osoczu \pm SD wyniosło $12,3 \pm 5,4$ μ g/ml i występowało około 4 godziny po podaniu. W stanie stacjonarnym średnie stężenie minimalne (C_{trough}) przed podaniem dawki porannej wynosiło $8,1 \pm 5,7$ μ g/ml. Wartość AUC lopinawiru w trwającej 12 godzin przerwie między dawkami wynosiła średnio $113,2 \pm 60,5$ μ g•h/ml. U człowieka nie ustalono bezwzględnej dostępności biologicznej lopinawiru stosowanego w jednym preparacie z rytonawirem.

Wpływ pokarmu na wchłanianie po podaniu doustnym

Podanie pojedynczej dawki lopinawiru z rytonawirem 400/100 mg, w postaci tabletek, z posiłkiem (duża zawartość tłuszczu, 872 kcal, z czego 56% z tłuszczu) w porównaniu z podaniem na czczo wiązało się z nieistotnymi zmianami C_{max} i AUC_{inf} . Z tego względu lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia. Podczas przyjmowania z różnorodnymi posiłkami lopinawir z rytonawirem w postaci tabletek wykazywał mniejszą zmienność właściwości farmakokinetycznych niż lopinawir z rytonawirem w postaci kapsułek miękkich.

Dystrybucja

W stanie stacjonarnym lopinawir wiąże się z białkami osocza w około 98-99%. Lopinawir wiąże się zarówno z kwaśną glikoproteiną α -1 (AAG), jak i z albuminą, ale jego powinowactwo do AAG jest większe. W stanie stacjonarnym wiązanie lopinawiru z białkami nie zmienia się w całym zakresie stężeń oznaczanych po podaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę i jest podobne u zdrowych ochotników oraz osób zakażonych HIV.

Metabolizm

Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że lopinawir jest metabolizowany przede wszystkim w wyniku reakcji oksydacji. Lopinawir jest głównie metabolizowany w wątrobie z udziałem cytochromu P450, prawie wyłącznie z udziałem izoenzymu CYP3A. Rytonawir jest bardzo silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A, przez co hamuje metabolizm lopinawiru, w wyniku czego zwiększa się stężenie lopinawiru w osoczu. Badanie prowadzone u ludzi z użyciem lopinawiru znakowanego ^{14}C wykazało, że po jednorazowym podaniu lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, 89% radioaktywności w osoczu pochodziło z substancji czynnej. U człowieka zidentyfikowano co najmniej 13 metabolitów lopinawiru będących produktami oksydacji. Główne metabolity lopinawiru to para epimerów, o działaniu przeciwwirusowym – 4-okso- i 4-hydroksymetabolit, ale pochodzą z nich śladowe ilości całkowitej radioaktywności oznaczonej w osoczu. Wykazano, że rytonawir indukuje enzymy metabolizujące, co powoduje indukcję jego własnego metabolizmu i prawdopodobnie również indukcję metabolizmu lopinawiru. W przypadku wielokrotnego podawania leku stężenie lopinawiru, oznaczane przed podaniem kolejnej dawki, zmniejsza się z czasem i stabilizuje się po około 10-14 dniach.

Eliminacja

Po jednorazowym podaniu ^{14}C lopinawiru z rytonawirem w dawce 400/100 mg, w moczu i kale wykrywa się odpowiednio $10,4 \pm 2,3\%$ i $82,6 \pm 2,5\%$ podanej dawki ^{14}C lopinawiru. W niezmienionej postaci wydalą się z moczem i kałem odpowiednio około 2,2% i 19,8% podanej dawki. Po podaniu

wielokrotnym mniej niż 3% podanej dawki lopinawiru wydalane jest w niezmienionej postaci z moczem. Efektywny okres półtrwania (między wystąpieniem stężenia maksymalnego i minimalnego) lopinawiru w czasie trwającej 12 godzin przerwy w dawkowaniu wynosi średnio 5-6 godzin, a pozorny klirens po podaniu doustnym (CL/F) lopinawiru wynosi 6 do 7 l/h.

Podawanie raz na dobę: Farmakokinetykę lopinawiru z rytonawirem podawanego raz na dobę oceniano u pacjentów zakażonych HIV, uprzednio nieleczonych przeciwretrowirusowo. Lopinawir z rytonawirem w dawce 800/200 mg podawano w skojarzeniu z emtrycytabiną w dawce 200 mg i tenofowirem DF w dawce 300 mg, stosowanych jako część schematu dawkowania raz na dobę. Podczas wielokrotnego podawania lopinawiru z rytonawirem w dawce 800/200 mg raz na dobę przez 2 tygodnie (n=16), bez ograniczeń w spożywaniu posiłków, maksymalne stężenie lopinawiru w osoczu (C_{max}) wynosiło $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ (średnia \pm SD), około 6 godzin po podaniu. W stanie stacjonarnym przed podaniem dawki rano, średnie stężenie minimalne wynosiło $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$. Wartość AUC lopinawiru w okresie 24 godzinnej przerwy między podaniem dawek wynosiła średnio $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

W porównaniu ze schematem dawkowania dwa razy na dobę, podawanie raz na dobę wiąże się ze zmniejszeniem wartości C_{min}/C_{trough} o około 50%.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 2 lat są ograniczone. Właściwości farmakokinetyczne lopinawiru z rytonawirem w postaci roztworu doustnego w dawce 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę oraz 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę badano u 53 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat. W stanie stacjonarnym średnie wartości AUC, C_{max} i C_{min} lopinawiru wynosiły odpowiednio $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$ i $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ po podaniu lopinawiru z rytonawirem w postaci roztworu doustnego w dawce 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny (n=12) oraz odpowiednio $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ i $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną (n=12). Po zastosowaniu schematu leczenia dawką 230/57,5 mg/m² pc. dwa razy na dobę bez newirapiny i dawki 300/75 mg/m² pc. dwa razy na dobę z newirapiną, stężenie lopinawiru w osoczu było podobne do stężenia oznaczonego u dorosłych pacjentów leczonych dawką 400/100 mg dwa razy na dobę bez newirapiny.

Płeć, rasa i wiek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych lopinawiru z rytonawirem u starszych pacjentów. U dorosłych pacjentów nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono także różnic zależnych od rasy.

Ciąża i okres po porodzie

W otwartym badaniu farmakokinetycznym, 12 kobiet zakażonych HIV, będących poniżej 20. tygodnia ciąży, otrzymywało skojarzone leczenie przeciwretrowirusowe. Początkowo, do 30. tygodnia ciąży, przyjmowały lopinawir z rytonawirem 400 mg/100 mg (dwie tabletki 200/50 mg) dwa razy na dobę. W 30. tygodniu ciąży dawkę zwiększono do 500/125 mg (dwie tabletki 200/50 mg plus jedna tabletką 100/25 mg) dwa razy na dobę i stosowano ją do 2 tygodni po porodzie. Stężenia lopinawiru w osoczu oznaczano w czterech trwających 12 godzin okresach podczas II trymestru (tygodnie ciąży 20-24), w III trymestrze przed zwiększeniem dawki (30. tydzień ciąży), w III trymestrze po zwiększeniu dawki (32. tydzień ciąży) i w 8. tygodniu po porodzie. Zwiększenie dawki nie spowodowało istotnego zwiększenia stężenia lopinawiru w osoczu.

W innym otwartym badaniu farmakokinetycznym, 19 kobiet w ciąży zakażonych HIV otrzymywało lopinawir z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę jako część skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego podczas ciąży, stosowanego również przed zajściem w ciążę. Przed podaniem dawki oraz w odstępach czasu przez okres 12 godzin, w II i III trymestrze, bezpośrednio po porodzie oraz przez 4-6 tygodni po porodzie (u kobiet, które kontynuowały leczenie po porodzie)

pobrano serie próbek krwi w celu analizy farmakokinetycznej stężeń całkowitego i niezwiązanego lopinawiru w osoczu.

Dane farmakokinetyczne uzyskane u zakażonych HIV-1 kobiet w ciąży otrzymujących tabletki lopinawiru z rytonawirem 400/100 mg dwa razy na dobę przedstawiono w tabeli 6 (patrz punkt 4.2).

Tabela 6

Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych lopinawiru w stanie stacjonarnym u zakażonych HIV kobiet w ciąży			
Parametr farmakokinetyczny	II trymestr n = 17*	III trymestr n = 23	Po porodzie n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3(30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{przed podaniem dawki} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 dla C _{max} ** n = 16 dla C _{przed podaniem dawki} CV = współczynnik zmienności (ang. <i>coefficient of variation</i>)			

Niewydolność nerek

Nie badano właściwości farmakokinetycznych lopinawiru i rytonawiru u pacjentów z niewydolnością nerek. Ponieważ w przypadku lopinawiru klirens nerkowy jest nieistotny, zmniejszenie klirensu całkowitego u pacjentów z niewydolnością nerek jest mało prawdopodobne.

Niewydolność wątroby

Parametry farmakokinetyczne lopinawiru w stanie stacjonarnym u pacjentów zakażonych HIV z niewielkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby porównano z analogicznymi parametrami u pacjentów zakażonych HIV z prawidłową czynnością wątroby w ramach badania, w którym podawano wielokrotnie lopinawir z rytonawirem w dawce 400/100 mg dwa razy na dobę. Zaobserwowano niewielkie zwiększenie całkowitego stężenia lopinawiru o około 30%, ale nie oczekuje się, aby miało to znaczenie kliniczne (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności u gryzoni i psów po podaniu dawek wielokrotnych, umożliwiły określenie narządów docelowych leku. Są nimi: wątroba, nerki, gruczoł tarczowy, śledziona i krwinki czerwone we krwi obwodowej. Na zmiany w wątrobie wskazywał obrzęk komórek z ogniskowym zwyrodnieniem. O ile stopień narażenia powodującego te zmiany był porównywalny do narażenia występującego klinicznie u człowieka lub mniejszy, to dawki podawane zwierzętom były ponad sześciokrotnie większe od zalecanej dawki klinicznej. Tylko u myszy narażenie na dawki co najmniej dwa razy większe od stosowanych u ludzi powodowało niewielkie zwyrodnienie kanalików nerkowych. Nie stwierdzono zmian w nerkach u szczurów i psów. U szczurów zmniejszenie stężenia tyroksyny w surowicy powodowało zwiększenie uwalniania TSH, a w rezultacie przerost komórek pęcherzykowych gruczołu tarczowego. Zmiany te ustępowały po zaprzestaniu podawania substancji czynnej i nie występowały u myszy i psów. Anizocytozę i poikilocytozę z ujemnym odczynem Coombsa obserwowano u szczurów, ale nie u myszy ani u psów. Powiększenie śledziony z histiocytozą obserwowano u szczurów, ale nie u innych gatunków. Stężenie cholesterolu w surowicy było zwiększone u gryzoni, ale nie u psów, a stężenie triglicerydów było zwiększone tylko u myszy.

W badaniach *in vitro* największe badane stężenia lopinawiru z rytonawirem powodowały 30% blokowanie sklonowanych ludzkich kanałów potasowych wyizolowanych z mięśnia sercowego (HERG). W tych stężeniach uzyskiwano narażenie na lopinawir odpowiadające siedmiokrotnej wartości całkowitego stężenia lopinawiru i piętnastokrotnej wartości maksymalnego stężenia w osoczu wolnego lopinawiru u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki leczniczej. Z kolei, lopinawir z rytonawirem w podobnym stężeniu nie powodował spowolnienia repolaryzacji włókien Purkiniego w sercu psa. Lopinawir z rytonawirem w mniejszym stężeniu nie powodował istotnej blokady prądu jonów potasowych (HERG). Badania dystrybucji leku w tkankach wykonane u szczurów nie wskazały

istotnej retencji substancji czynnej w mięśniu sercowym. Po 72 godzinach wartość AUC w mięśniu sercowym wynosiła około 50% wartości AUC mierzonej w osoczu. Uzasadnione jest zatem przypuszczenie, że stężenie lopinawiru w mięśniu sercowym nie będzie istotnie większe od stężenia w osoczu.

U psów w badaniu elektrokardiograficznym obserwowano wyraźny załamek U, związany z wydłużeniem odstępu PR i bradykardią. Uznano, że efekt ten spowodowany jest zaburzeniami elektrolitowymi.

Znaczenie kliniczne tych obserwacji przedklinicznych nie jest znane. Nie można jednak wykluczyć potencjalnego działania tego produktu leczniczego na serce u ludzi (patrz również punkty 4.4 i 4.8).

U szczurów podawanie dawek toksycznych dla samic powodowało działania toksyczne na zarodek i płód (utrata ciąży, zmniejszona zdolność do życia płodów, zmniejszona masa ciała płodów, zwiększona częstość występowania zmian kośćca) oraz, po urodzeniu, działanie toksyczne na rozwój (zmniejszenie przeżywalności młodych). Ogólnoustrojowe narażenie na lopinawir z rytonawirem podawanych w dawkach toksycznych dla matki, wpływających na rozwój zarodka i płodu, było mniejsze niż podczas stosowania dawek leczniczych u ludzi.

Długotrwałe badania rakotwórczości lopinawiru z rytonawirem przeprowadzone na myszach wykazały niegenotoksyczną, mitogenną indukcję guzów wątroby co, jak się powszechnie uważa, ma niewielki związek z zagrożeniami u człowieka.

W badaniu rakotwórczości przeprowadzonym na szczurach nie wykazano działania rakotwórczego. Lopinawir z rytonawirem nie działał mutagennie ani nie uszkadzał chromosomów w badaniach z użyciem szeregu testów *in vitro* i *in vivo* takich, jak: test bakteryjnej odwrotnej mutacji Ames, test na komórkach mysiego chłoniaka, test mikrojądrowy w komórkach myszy oraz testy aberracji chromosomalnych na limfocytach ludzkich.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tabletka zawiera

Laurynian sorbitanu
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kopowidon
Stearylofumarany sodu

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Hydroksypropylceluloza
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Butelka HDPE: Po pierwszym otwarciu zużyć w ciągu 120 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane

Blistry OPA/Al./PVC/Aluminium. Dostępne są następujące opakowania:

- 60 (2 pudełka po 30 lub 2 pudełka po 30 x 1 w blisterach jednodawkowych) tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z białego nieprzezroczystego polipropylenu z zakrętką i uszczelką indukcyjną z aluminium oraz środkiem pochłaniającym wigoć. Dostępne są następujące opakowania:

- 1 butelka zawierająca 60 tabletek powlekanych.

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane

Blistry OPA/Al./PVC/Aluminium. Dostępne są następujące opakowania:

- 120 (4 pudełka po 30 lub 4 pudełka po 30 x 1 w blisterach jednodawkowych) lub 360 (12 pudełek po 30) tabletek powlekanych.

Butelka HDPE z białego nieprzezroczystego polipropylenu z zakrętką i uszczelką indukcyjną z aluminium oraz środkiem pochłaniającym wigoć. Dostępne są następujące opakowania:

- 1 butelka zawierająca 120 tabletek powlekanych.
- Opakowania zbiorcze zawierające 360 (3 butelki po 120) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002
EU/1/15/1067/003
EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/005

EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/007
EU/1/15/1067/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 stycznia 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 listopada 2020

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

120 (4 pudełka po 30) tabletek powlekanych
120 x 1 (4 pudełka po 30 x 1) tabletek powlekanych
360 (12 pudełek po 30) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE NA BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/004 – 120 tabletek powlekanych
EU/1/15/1067/006 – 120x1 tabletek powlekanych
EU/1/15/1067/005 – 360 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 120 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/008

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO NA BUTELKI (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze: 360 (3 butelki po 120) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 120 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO NA BUTELKI (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

120 tabletek powlekanych

Część opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawana oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 120 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA NA BUTELKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg lopinawiru oraz 50 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

120 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 120 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

60 (2 pudełka po 30) tabletek powlekanych
60x1 (2 pudełka po 30x1) tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE WEWNĘTRZNE NA BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletką powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

30 tabletek powlekanych
30x1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/001 – 60 tabletek powlekanych
EU/1/15/1067/002 – 60x1 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE (BUTELKA)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane
60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.
Nie połykać środka pochłaniającego wilgoć.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 120 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

NAKLEJKA NA BUTELKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lopinawir/Ritonawir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane
lopinawir/rytonawir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg lopinawiru oraz 25 mg rytonawiru, który nasila właściwości farmakokinetyczne lopinawiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

60 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Po pierwszym otwarciu użyć w ciągu 120 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1067/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Lopinavir/Ritonavir Viatris, 200 mg/50 mg, tabletki powlekane lopinawir/rytonawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta dorosłego i dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lopinavir/Ritonavir Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego i dziecka przed zastosowaniem leku Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Jak stosować lek Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lopinavir/Ritonavir Viatris i w jakim celu się go stosuje

- Lekarz prowadzący przepisał lek Lopinavir/Ritonavir Viatris, aby pomóc w ograniczeniu rozwoju zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris działa w ten sposób, spowalniając rozprzestrzenianie się zakażenia HIV w organizmie.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV ani AIDS.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży oraz u dorosłych zakażonych HIV. Jest to wirus, który wywołuje AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris zawiera substancje czynne – lopinawir i rytonawir. Lopinavir/Ritonavir Viatris jest lekiem przeciwretrowirusowym. Należy do grupy leków zwanych inhibitorami proteazy.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi. Lekarz prowadzący omówi to z pacjentem i określi, które leki są dla niego najlepsze.

2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego i dziecka przed zastosowaniem leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

Kiedy nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris jeśli:

- pacjent ma uczulenie na lopinawir, rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- pacjent ma ciężką niewydolność wątroby.

Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z żadnym z wymienionych poniżej leków:

- astemizol lub terfenadyna (stosowane zwykle w leczeniu objawów alergii – leki te mogą być dostępne bez recepty);
- midazolam (podawany doustnie), triazolam [stosowane w stanach lękowych i (lub) bezsenności];
- pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii);

- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego i ciężkiej depresji);
- lurazydon (stosowany w leczeniu depresji);
- ranolazyna (stosowana w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej [ból dławicowy]);
- cyzapryd (stosowany w niektórych dolegliwościach żołądkowych);
- ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólów głowy);
- amiodaron, dronedaron (stosowane w leczeniu niemiarowej pracy serca);
- lowastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- lomitapid (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- alfuzosyna [stosowana u mężczyzn w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH – ang. *Benign prostatic hyperplasia*)];
- kwas fusydowy (stosowany w leczeniu zakażeń skóry wywołanych przez gronkowce takich, jak liszajec i zakażone zapalenie skóry). Kwas fusydowy stosowany w leczeniu długotrwałych zakażeń kości i stawów można przyjmować pod nadzorem lekarza (patrz punkt „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- kolchicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej), jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- elbaswir/grazoprewir (stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C [HCV]);
- ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru (stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C [HCV]);
- neratynib (stosowany w leczeniu raka piersi);
- kolchicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej) jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- awanafil lub wardenafil (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji);
- syldenafil stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w tętnicy płucnej); pod kontrolą lekarza można stosować syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji (patrz punkt „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Należy zapoznać się z listą leków w części „Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki”, aby uzyskać informacje o innych lekach, które należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Jeśli pacjent aktualnie przyjmuje któryś z tych leków, powinien zapytać lekarza prowadzącego, czy nie jest konieczna zmiana leczenia współistniejących chorób albo leczenia przeciwwirusowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne informacje

- Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV ani AIDS.
- Osoby stosujące lek Lopinawir/Ritonawir Viatris mogą ulegać zakażeniom lub innym schorzeniom związanym z zakażeniem HIV i z AIDS. Ważne jest zatem, aby pacjent pozostawał pod opieką lekarza w czasie stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris.

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent lub jego dziecko choruje (chorował) na

- **hemofilię** typu A lub B, ponieważ lek Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększyć ryzyko krwawienia;
- **cukrzycę**, ponieważ informowano o zwiększaniu się stężenia cukru we krwi u pacjentów otrzymujących lek Lopinawir/Ritonawir Viatris;

- **schorzenia wątroby** w przeszłości, ponieważ u pacjentów, u których w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, istnieje zwiększone zagrożenie ciężkimi i groźnymi zgonem powikłaniami ze strony wątroby.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub jego dziecka wystąpią

- nudności, wymioty, bóle brzucha, trudności w oddychaniu i znaczne osłabienie mięśni rąk i nóg, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zwiększenie stężenia kwasu mlekowego;
- pragnienie, częste oddawanie moczu, niewyraźne widzenie lub zmniejszenie masy ciała, ponieważ może to wskazywać na zwiększenie stężenia cukru we krwi;
- nudności, wymioty, bóle brzucha, ponieważ znaczne zwiększenie zawartości trójglicerydów (tłuszczów we krwi) uważa się za czynnik ryzyka zapalenia trzustki i takie objawy mogą wskazywać na to schorzenie;
- u niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV oraz zakażeniami oportunistycznymi w przeszłości, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV wystąpić mogą objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami. Uważa się, że objawy te spowodowane są poprawą odpowiedzi immunologicznej, umożliwiającą organizmowi zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez widocznych objawów.
Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, wystąpić mogą także zaburzenia autoimmunologiczne (układ odpornościowy atakuje wtedy zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabienie siły mięśni, osłabienie odczuwane najpierw w dłoniach i stopach, a następnie postępujące do tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, powinien natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, który zastosuje odpowiednie leczenie;
- **sztywność i bóle stawów** (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu, ponieważ u niektórych pacjentów przyjmujących te leki może wystąpić choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana zanikiem ukrwienia kości); długość skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, znaczna immunosupresja (osłabienie układu odpornościowego), zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być niektórymi z wielu czynników ryzyka powstawania tego schorzenia;
- **bóle**, tkliwość lub osłabienie **mięśni**, szczególnie, gdy występują w związku ze stosowaniem tych leków; rzadko te schorzenia mięśni były poważne;
- objawy takie, jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie i zbliżającego się zasłabnięcia, omdlenie lub wrażenie nieprawidłowego bicia serca. Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris może powodować zmiany rytmu i aktywności elektrycznej serca. Zmiany te mogą być widoczne w EKG (elektrokardiogram).

Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta lub jego dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- antybiotyki (np. ryfabutyna, ryfampicyna, klarytromycyna);
- leki przeciwnowotworowe (np. abemacyklid, afatynib, apalutamid, cerytynib, enkorafenib, ibrutynib, wenetoklaks, większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dazatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna);
- leki przeciwzakrzepowe (np. dabigatranu eteksylan, edoksaban, rywaroksaban, worapaksar i warfaryna);
- leki przeciwdepresyjne (np. trazodon, bupropion);
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, lamotrygina i walproinian);
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itrakonazol, worykonazol);
- leki przeciw dnianicy (np. kolchicina). Nie wolno stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z kolchiciną, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz „**Kiedy nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris**”, powyżej);

- leki przeciw gruźlicy (bedakwilina, delamanid);
- leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (np. glekaprewir/pibrentaswir i sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir);
- leki stosowane w zaburzeniach erekcji (np. syldenafil i tadalafil);
- kwas fusydowy stosowany w leczeniu długotrwałych zakażeń kości i stawów (np. zapalenie szpiku).
- leki nasercowe, w tym:
 - digoksyna;
 - antagoniści kanału wapniowego (np. felodypina, nifedypina, nikardypina);
 - leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. beprydyl, lidokaina podawana ogólnie, chinidyna);
- antagonistę receptora CCR5 HIV (np. marawirok);
- inhibitor integrazy HIV-1 (np. raltegrawir);
- leki stosowane w leczeniu małej liczby płytek krwi (np. fostamatynib);
- lewotyroksyna (stosowana w leczeniu problemów z tarczycą);
- leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi (np. atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna);
- leki stosowane w leczeniu astmy i innych chorób płuc takich, jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) (np. salmeterol);
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w tętnicy płucnej) (np. bozentan, riocyguat, syldenafil, tadalafil);
- leki działające na układ odpornościowy [np. cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus].
- leki stosowane, aby ułatwić rzucenie palenia (np. bupropion);
- leki przeciwbólowe (np. fentanyl);
- leki typu morfiny (np. metadon);
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) (np. efawirenz, newirapina);
- środki antykoncepcyjne stosowane doustnie lub w postaci plastrów w celu zapobiegania ciąży (patrz poniżej, część z tytułowana „Środki antykoncepcyjne”);
- inhibitory proteazy (np. fozamprenawir, indynawir, rytonawir, sakwinawir, typranawir);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciach);
- leki steroidowe (np. budezonid, deksametazon, propionian flutykazonu, etynyloestradiol, triamcynolon).

Należy zapoznać się z powyższą listą leków w części „Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z żadnym z wymienionych poniżej leków”, aby dowiedzieć się, których leków nie stosować razem z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub jego dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o tych, które wydawane są bez recepty.

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji (awanafil, wardenafil, syldenafil, tadalafil)

- **Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris** jeśli pacjent stosuje obecnie awanafil lub wardenafil.
- Nie przyjmować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z syldenafilem stosowanym w leczeniu nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w tętnicy płucnej) (patrz również punkt „**Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris**”).
- U pacjentów stosujących jednocześnie syldenafil lub tadalafil z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris wystąpić może zagrożenie działaniami niepożądanymi takimi, jak niskie ciśnienie krwi, omdlenie, zaburzenia widzenia i wzwód prącia utrzymujący się dłużej niż 4 godziny. Jeśli wzwód utrzymuje się dłużej niż 4 godziny, konieczna jest **natychmiastowa** pomoc medyczna, aby uniknąć trwałego uszkodzenia prącia. Lekarz prowadzący może udzielić wyjaśnień odnośnie tych objawów.

Środki antykoncepcyjne

- Osoby stosujące obecnie środki antykoncepcyjne doustnie lub w postaci plastrów w celu zapobiegania ciąży, powinny stosować dodatkowy lub innego typu środek antykoncepcyjny (np. prezerwatywę), ponieważ lek Lopinawir/Ritonawir Viatris może zmniejszać skuteczność środków antykoncepcyjnych stosowanych doustnie lub w postaci plastrów.

–

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub jeśli karmi piersią, powinna **natychmiast** poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Nie prowadzono szczegółowych badań nad ewentualnym wpływem leku Lopinawir/Ritonawir Viatris na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Pacjent nie powinien prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią u niego działania niepożądane (np. nudności) zaburzające zdolność bezpiecznego wykonywania tych czynności. Należy wtedy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. Jak stosować lek Lopinawir/Ritonawir Viatris

Ważne jest, aby tabletki leku Lopinawir/Ritonawir Viatris połykać w całości. Nie należy żuć, łamać ani kruszyć tabletek. Pacjenci, którzy mają trudności z połykaniem tabletek, powinni dowiedzieć się, czy dostępne są inne, bardziej odpowiednie postaci farmaceutyczne.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości jak przyjmować lek, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką stosować dawkę leku Lopinawir/Ritonawir Viatris i kiedy?

Stosowanie u dorosłych

- Zazwyczaj dawka u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg/100 mg dwa razy na dobę, tzn. co 12 godzin, jednocześnie z innymi lekami przeciw HIV. Dorośli pacjenci, którzy uprzednio nie przyjmowali innych leków przeciwretrowirusowych, również mogą stosować lek Lopinawir/Ritonawir Viatris tabletki w dawce 800 mg/200 mg raz na dobę. Lekarz prowadzący powie ile tabletek przyjmować. Dorośli pacjenci, którzy uprzednio przyjmowali inne leki przeciwretrowirusowe, również mogą stosować lek Lopinawir/Ritonawir Viatris tabletki raz na dobę w dawce 800 mg/200 mg, jeśli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe.
- Nie stosować leku Lopinawir/Ritonawir Viatris raz na dobę z efawirenzem, newirapiną, karbamazepiną, fenobarbitalem ani fenytoiną.
- Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris tabletki może być stosowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Stosowanie u dzieci

- Lekarz prowadzący ustali właściwą dawkę (liczbę tabletek) w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka.
- Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris tabletki może być stosowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 100 mg/25 mg.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

- W razie stwierdzenia, że pacjent przyjął więcej leku niż należało, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli nie można skontaktować się z lekarzem prowadzącym, należy zgłosić się do szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

Jeśli lek Lopinavir/Ritonavir Viatris przyjmowany jest dwa razy na dobę

- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło mniej niż 6 godzin, powinien zażyć pominiętą dawkę jak najszybciej i kontynuować przyjmowanie następnych dawek leku w odstępach czasu zaleconych przez lekarza.
- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło więcej niż 6 godzin, nie powinien zażywać pominiętej dawki. Powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli lek Lopinavir/Ritonavir Viatris przyjmowany jest raz na dobę

- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło mniej niż 12 godzin, powinien zażyć pominiętą dawkę jak najszybciej i kontynuować przyjmowanie następnych dawek leku w odstępach czasu zaleconych przez lekarza.
- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło więcej niż 12 godzin, nie powinien zażywać pominiętej dawki. Powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Nie przerywać stosowania ani nie zmieniać dobowej dawki leku Lopinavir/Ritonavir Viatris bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.
- Aby zahamować rozwój zakażenia HIV, lek Lopinavir/Ritonavir Viatris należy stosować codziennie, nawet wtedy, gdy pacjent czuje się już lepiej.
- Stosowanie leku Lopinavir/Ritonavir Viatris zgodnie z zaleceniami stwarza największą szansę opóźnienia rozwoju oporności na lek.
- Jeśli jakieś działanie niepożądane powstrzymuje pacjenta od stosowania leku Lopinavir/Ritonavir Viatris zgodnie z zaleceniami, należy o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.
- Należy zawsze mieć odpowiednią ilość leku Lopinavir/Ritonavir Viatris, aby go nie zabrakło. W razie planowanej podróży lub pobytu w szpitalu, pacjent powinien upewnić się, czy ma wystarczającą ilość leku Lopinavir/Ritonavir Viatris, tak aby wystarczyło go do następnej dostępności.
- Należy kontynuować przyjmowanie leku, dopóki lekarz prowadzący nie zaleci przerwania leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Odróżnienie działań niepożądanych spowodowanych przez lek Lopinawir/Ritonawir Viatris od działań niepożądanych wywołanych przez inne, stosowane równocześnie leki, lub od powikłań zakażenia HIV, może być trudne.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

U pacjentów, którzy stosują ten lek informowano o następujących działaniach niepożądanych. Należy natychmiast poinformować lekarza o tych lub innych objawach. Jeśli dolegliwości utrzymują się lub nasilają, należy zgłosić się do lekarza.

Bardzo często: mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów

- biegunka;
- nudności;
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często: mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów

- zapalenie trzustki;
- wymioty, powiększenie obwodu brzucha, bóle w dolnej i górnej części brzucha, oddawanie gazów, niestrawność, zmniejszony apetyt, cofanie się treści z żołądka do przełyku, mogące powodować ból;
- obrzęk lub zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, w tym jelita grubego;
 - **Należy poinformować lekarza prowadzącego,** jeśli wystąpią nudności, wymioty lub bóle brzucha, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie trzustki.
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów (postać tłuszczu) we krwi, wysokie ciśnienie tętnicze;
- zmniejszona zdolność organizmu do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy, w tym cukrzyca, zmniejszenie masy ciała;
- mała liczba czerwonych krwinek, mała liczba białych krwinek, zazwyczaj wykorzystywanych przez organizm do zwalczania zakażenia;
- wysypka, wyprysk, nawarstwienie się złuszczonej tłustej skóry;
- zawroty głowy, niepokój, trudności w zasypianiu;
- uczucie zmęczenia, brak siły i energii, ból głowy, w tym migrena;
- żylaki odbytu;
- zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- reakcje alergiczne, w tym pokrzywka i zapalenie jamy ustnej;
- zakażenie dolnych dróg oddechowych;
- powiększenie węzłów chłonnych;
- impotencja, nieprawidłowo obfite lub wydłużone krwawienie miesięczne lub brak miesiączki;
- zaburzenia mięśni takie, jak zmniejszenie siły mięśni i skurcze mięśniowe, bóle stawów, mięśni i pleców;
- uszkodzenie nerwów obwodowych;
- nocne poty, swędzenie, wysypka z wypukłymi grudkami na skórze, zakażenie skóry, zapalenie skóry lub mieszków włosowych, nadmierne gromadzenie się płynu w komórkach lub tkankach.

Niezbyt często: mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów

- niezwykle sny;
- utrata lub zmiany w odczuwaniu smaków;
- wypadanie włosów;
- nieprawidłowość w zapisie EKG zwana blokiem przedsionkowo-komorowym;

- odkładanie się płytki miażdżycowej w tętnicach, co może prowadzić do zawału serca i udaru mózgu;
- zapalenie naczyń krwionośnych i naczyń włosowatych;
- zapalenie dróg żółciowych;
- niekontrolowane drżenia ciała;
- zaparcie;
- zapalenie żył głębokich związane z zakrzepem;
- suchość w jamie ustnej;
- utrata kontroli nad oddawaniem stolca;
- zapalenie pierwszego odcinka jelita cienkiego tuż za żołądkiem, rana lub owrzodzenie w przewodzie pokarmowym, krwawienie z przewodu pokarmowego lub odbytnicy;
- czerwone krwinki w moczu;
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczką);
- nagromadzenie się tłuszczów w wątrobie, powiększenie wątroby;
- zanik czynności jąder;
- nawrót objawów związanych z nieaktywnym zakażeniem organizmu (zespół rekonstrukcji immunologicznej);
- zwiększony apetyt;
- nieprawidłowo wysokie stężenie bilirubiny (barwnik powstający w wyniku rozpadu krwinek czerwonych) we krwi;
- osłabienie popędu płciowego;
- zapalenie nerek;
- martwica kości spowodowana słabym ukrwieniem;
- ranki lub owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelita;
- niewydolność nerek;
- rozpad włókien mięśniowych powodujący uwalnianie zawartości włókien mięśniowych (mioglobiny) do krwiobiegu;
- dźwięki w jednym lub obu uszach takie, jak brzęczenie, dzwonienie lub gwizd;
- drżenia mięśniowe;
- niedomykalność jednej z zastawek (zastawka trójdzielna w sercu);
- układowe zawroty głowy (uczucie wirowania);
- zaburzenie oka, nieprawidłowe widzenie;
- zwiększenie masy ciała.

Rzadko: mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów

- ciężkie lub zagrażające życiu wysypki skórne i pęcherze (zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- kamienie nerkowe.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lopinavir/Ritonavir Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leki w pojemnikach z tworzywa sztucznego, należy użyć w ciągu 120 dni po pierwszym otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Substancjami czynnymi leku są lopinawir i rytonawir.
- Pozostałe składniki to: laurynian sorbitanu, krzemionka koloidalna bezwodna, kopowidon, stearylofumarany sodu, hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), makrogol, hydroksypropyloceluloza, talk, polisorbat 80.

Jak wygląda lek Lopinavir/Ritonavir Viatris i co zawiera opakowanie

Lopinavir/Ritonavir Viatris, 200 mg/50 mg, to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "MLR3" na jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie.

Lopinavir/Ritonavir Viatris jest dostępny w opakowaniach zbiorczych na blistry zawierających 120, 120x1 (4 pudełka po 30 lub 30x1) lub 360 (12 pudełek po 30) tabletek powlekanych oraz w plastikowych butelkach (zawierających środek pochłaniający wilgoć, którego **nie wolno** jeść) zawierających 120 tabletek powlekanych i opakowaniach zbiorczych po 360 (3 butelki po 120) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie,

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България
Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika
Viatriis CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Danmark
Viatriis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland
Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti
Viatriis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα
Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España
Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France
Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

Κύπρος
Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Lietuva
Viatriis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg
Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország
Viatriis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

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

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

Norge
Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

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

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

Suomi/Finland
Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatriis AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija
Viartis SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Lopinavir/Ritonavir Viatris, 100 mg/25 mg, tabletki powlekane lopinawir/rytonawir

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta dorosłego i dziecka.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie dorosłej lub dziecku. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lopinavir/Ritonavir Viatris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego i dziecka przed zastosowaniem leku Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Jak stosować lek Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lopinavir/Ritonavir Viatris i w jakim celu się go stosuje

- Lekarz prowadzący przepisał lek Lopinavir/Ritonavir Viatris, aby pomóc w ograniczeniu rozwoju zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris działa w ten sposób, spowalniając rozprzestrzenianie się zakażenia HIV w organizmie.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV ani AIDS.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży oraz u dorosłych zakażonych HIV. Jest to wirus, który wywołuje AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris zawiera substancje czynne – lopinawir i rytonawir. Lopinavir/Ritonavir Viatris jest lekiem przeciwretrowirusowym. Należy do grupy leków zwanych inhibitorami proteazy.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi. Lekarz prowadzący omówi to z pacjentem i określi, które leki są dla niego najlepsze.

2. Informacje ważne dla pacjenta dorosłego i dziecka przed zastosowaniem leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

Kiedy nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris, jeśli:

- pacjent ma uczulenie na lopinawir, rytonawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- pacjent ma ciężką niewydolność wątroby.

Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z żadnym z wymienionych poniżej leków:

- astemizol lub terfenadyna (stosowane zwykle w leczeniu objawów alergii – leki te mogą być dostępne bez recepty);
- midazolam (podawany doustnie), triazolam [stosowane w stanach lękowych i (lub) bezsenności];
- pimozyd (stosowany w leczeniu schizofrenii);

- kwetiapina (stosowana w leczeniu schizofrenii, zaburzenia dwubiegunowego i ciężkiej depresji);
- lurazydon (stosowany w leczeniu depresji);
- ranolazyna (stosowana w leczeniu przewlekłego bólu w klatce piersiowej [ból dławicowy]);
- cyzapryd (stosowany w niektórych dolegliwościach żołądkowych);
- ergotamina, dihydroergotamina, ergonowina, metyloergonowina (stosowane w leczeniu bólów głowy);
- amiodaron, dronedaron (stosowany w leczeniu niemiarowej pracy serca);
- lowastatyna, symwastatyna (stosowane w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- lomitapid (stosowany w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu we krwi);
- alfuzosyna [stosowana u mężczyzn w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (BPH – ang. *Benign prostatic hyperplasia*)];
- kwas fusydowy (stosowany w leczeniu zakażeń skóry wywołanych przez gronkowce takich, jak liszajec i zakażone zapalenie skóry). Kwas fusydowy stosowany w leczeniu długotrwałych zakażeń kości i stawów można przyjmować pod nadzorem lekarza (patrz punkt „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- kolchicyna (stosowana w leczeniu dny moczanowej) jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- elbaswir/grazoprewir (stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C [HCV]);
- ombitaswir/parytaprewir/rytonawir z dazabuwirem lub bez dazabuwiru (stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C [HCV]);
- neratynib (stosowany w leczeniu raka piersi);
- awanafil lub wardenafil (stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji);
- syldenafil stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w tętnicy płucnej); pod kontrolą lekarza można stosować syldenafil w leczeniu zaburzeń erekcji (patrz punkt „**Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki**”);
- preparaty zawierające dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Należy zapoznać się z listą leków w części „Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris a inne leki”, aby uzyskać informacje o innych lekach, które należy stosować z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Jeśli pacjent aktualnie przyjmuje któryś z tych leków, powinien zapytać lekarza prowadzącego, czy nie jest konieczna zmiana leczenia współistniejących chorób albo leczenia przeciwretrowirusowego.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Ważne informacje

- Lek Lopinawir/Ritonawir Viatris nie powoduje wyleczenia zakażenia HIV ani AIDS.
- Osoby stosujące lek Lopinawir/Ritonawir Viatris mogą ulegać zakażeniom lub innym schorzeniom związanym z zakażeniem HIV i z AIDS. Ważne jest zatem, aby pacjent pozostawał pod opieką lekarza w czasie stosowania leku Lopinawir/Ritonawir Viatris .

Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli pacjent lub jego dziecko choruje (chorował) na

- **hemofilię** typu A lub B, ponieważ lek Lopinawir/Ritonawir Viatris może zwiększyć ryzyko krwawienia;
- **cukrzycę**, ponieważ informowano o zwiększaniu się stężenia cukru we krwi u pacjentów otrzymujących lek Lopinawir/Ritonawir Viatris;
- **schorzenia wątroby** w przeszłości, ponieważ u pacjentów, u których w przeszłości występowała choroba wątroby, w tym przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, istnieje zwiększone zagrożenie ciężkimi i groźnymi zgonem powikłaniami ze strony wątroby.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub jego dziecka wystąpią

- nudności, wymioty, bóle brzucha, trudności w oddychaniu i znaczne osłabienie mięśni rąk i nóg, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zwiększenie stężenia kwasu mlekowego;
- pragnienie, częste oddawanie moczu, niewyraźne widzenie lub zmniejszenie masy ciała, ponieważ może to wskazywać na zwiększenie stężenia cukru we krwi;
- nudności, wymioty, bóle brzucha, ponieważ znaczne zwiększenie zawartości triglicerydów (tłuszczów we krwi) uważa się za czynnik ryzyka zapalenia trzustki i takie objawy mogą wskazywać na to schorzenie;
- u niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV oraz zakażeniami oportunistycznymi w przeszłości, wkrótce po rozpoczęciu leczenia przeciw HIV wystąpić mogą objawy przedmiotowe i podmiotowe stanu zapalnego spowodowanego wcześniejszymi zakażeniami. Uważa się, że objawy te spowodowane są poprawą odpowiedzi immunologicznej, umożliwiającą organizmowi zwalczanie zakażeń, które mogły występować bez widocznych objawów.
Oprócz zakażeń oportunistycznych, po rozpoczęciu przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV, wystąpić mogą także zaburzenia autoimmunologiczne (układ odpornościowy atakuje wtedy zdrowe tkanki organizmu). Zaburzenia autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy zakażenia lub inne objawy, takie jak osłabienie siły mięśni, osłabienie odczuwane najpierw w dłoniach i stopach, a następnie postępujące do tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, powinien natychmiast poinformować lekarza prowadzącego, który zastosuje odpowiednie leczenie;
- **sztywność i bóle stawów** (zwłaszcza bioder, kolan i barków) oraz trudności w poruszaniu, ponieważ u niektórych pacjentów przyjmujących te leki może wystąpić choroba kości, zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana zanikiem ukrwienia kości); długość skojarzonego leczenia przeciwwirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, znaczna immunosupresja (osłabienie układu odpornościowego), zwiększony wskaźnik masy ciała mogą być niektórymi z wielu czynników ryzyka powstawania tego schorzenia;
- **bóle**, tkliwość lub osłabienie **mięśni**, szczególnie, gdy występują w związku ze stosowaniem tych leków; rzadko te schorzenia mięśni były poważne;
- objawy takie, jak zawroty głowy, uczucie pustki w głowie i zbliżającego się zasłabnięcia, omdlenie lub wrażenie nieprawidłowego bicia serca. Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris może powodować zmiany rytmu i aktywności elektrycznej serca. Zmiany te mogą być widoczne w EKG (elektrokardiogram).

Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta lub jego dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

- antybiotyki (np. ryfabutyna, ryfampicyna, klarytromycyna);
- leki przeciwnowotworowe (np. abemacyklid, afatynib, aolutamid, cerytynib, enkorafenib, ibrutynib, wenetoklaks, większość inhibitorów kinazy tyrozynowej, takich jak dasatynib i nilotynib, a także winkrystyna i winblastyna);
- leki przeciwzakrzepowe (np. dabigatranu eteksyłan, edoksaban, rywaroksaban, warapaksar i warfaryna);
- leki przeciwdepresyjne (np. trazodon, bupropion);
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, lamotrygina i walproinian);
- leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, itraconazol, worykonazol);
- leki przeciw dnie moczanowej (np. kolchicyna). Nie wolno stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z kolchicyną, jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby (patrz „**Kiedy nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris**”, powyżej);
- leki przeciw gruźlicy (bedakwilina, delamanid).
- leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C wywołanego przez zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) u dorosłych (np. glekaprewir/pibrentaswir i sofosbuwir/welpataswir/woksylaprewir);

- leki stosowane w zaburzeniach erekcji (np. syldenafil i tadalafil);
- kwas fusydowy stosowany w leczeniu długotrwałych zakażeń kości i stawów (np. zapalenie szpiku).
- leki nasercowe, w tym:
 - digoksyna;
 - antagoniści kanału wapniowego (np. felodypina, nifedypina, nikardypina);
 - leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (np. beprydyl, lidokaina podawana ogólnie, chinidyna);
- antagonistę receptora CCR5 HIV (np. marawirok);
- inhibitor integrazy HIV-1 (np. raltegrawir);
- leki stosowane w leczeniu małej liczby płytek krwi (np. fostamatynib);
- lewotyroksyna (stosowana w leczeniu problemów z tarczycą);
- leki obniżające stężenie cholesterolu we krwi (np. atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna);
- leki stosowane w leczeniu astmy i innych chorób płuc takich, jak przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) (np. salmeterol);
- leki stosowane w leczeniu nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w tętnicy płucnej) (np. bozentan, riocyguat, syldenafil, tadalafil);
- leki działające na układ odpornościowy [np. cyklosporyna, syrolimus (rapamycyna), takrolimus];
- leki stosowane, aby ułatwić rzucenie palenia (np. bupropion);
- leki przeciwbólowe (np. fentanyl);
- leki typu morfiny (np. metadon);
- nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI) (np. efawirenz, newirapina);
- środki antykoncepcyjne stosowane doustnie lub w postaci plastrów w celu zapobiegania ciąży (patrz poniżej, część zatytułowana „**Środki antykoncepcyjne**”);
- inhibitory proteazy (np. fozamprenawir, indynawir, rytonawir, sakwinawir, typranawir);
- leki uspokajające (np. midazolam podawany we wstrzyknięciach);
- leki steroidowe (np. budezonid, deksametazon, propionian flutykazonu, etynyloestradiol).

Należy zapoznać się z powyższą listą leków w części „Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z żadnym z wymienionych poniżej leków”, aby dowiedzieć się, których leków nie stosować razem z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta lub jego dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również o tych, które wydawane są bez recepty.

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji (awanafil, wardenafil, syldenafil, tadalafil)

- **Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris** u pacjenta, który stosuje obecnie awanafil lub wardenafil.
- Nie przyjmować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris z syldenafilem stosowanym w leczeniu nadciśnienia płucnego (wysokie ciśnienie krwi w tętnicy płucnej) (patrz również punkt „**Kiedy nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris**”).
- U pacjentów stosujących jednocześnie syldenafil lub tadalafil z lekiem Lopinavir/Ritonavir Viatris wystąpić może zagrożenie działaniami niepożądanymi takimi, jak niskie ciśnienie krwi, omdlenie, zaburzenia widzenia i wzwód prącia utrzymujący się dłużej niż 4 godziny. Jeśli wzwód utrzymuje się dłużej niż 4 godziny, konieczna jest **natychmiastowa** pomoc medyczna, aby uniknąć trwałego uszkodzenia prącia. Lekarz prowadzący może udzielić wyjaśnień odnośnie tych objawów.

Środki antykoncepcyjne

- Osoby stosujące obecnie środki antykoncepcyjne doustnie lub w postaci plastrów w celu zapobiegania ciąży, powinny stosować dodatkowo lub innego typu środek antykoncepcyjny (np.

prezerwatywy), ponieważ lek Lopinavir/Ritonavir Viatris może zmniejszać skuteczność środków antykoncepcyjnych stosowanych doustnie lub w postaci plastrów.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub jeśli karmi piersią, powinna **natychmiast** poinformować o tym lekarza prowadzącego.
- Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, powinna jak najszybciej skonsultować się z lekarzem.
- Nie zaleca się karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono szczegółowych badań nad ewentualnym wpływem leku Lopinavir/Ritonavir Viatris na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Pacjent nie powinien prowadzić samochodu ani obsługiwać maszyn, jeśli wystąpią u niego działania niepożądane (np. nudności) zaburzające zdolność bezpiecznego wykonywania tych czynności. Należy wtedy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

3. Jak stosować lek Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ważne jest, aby tabletki leku Lopinavir/Ritonavir Viatris połykać w całości. Nie należy żuć, łamać, ani kruszyć tabletek. Pacjenci, którzy mają trudności z połykaniem tabletek, powinni dowiedzieć się, czy dostępne są inne, bardziej odpowiednie postaci farmaceutyczne.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości jak przyjmować lek, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Jaką stosować dawkę leku Lopinavir/Ritonavir Viatris i kiedy?

Stosowanie u dorosłych

- Zazwyczaj dawka u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg/100 mg dwa razy na dobę, tzn. co 12 godzin, jednocześnie z innymi lekami przeciw HIV. Dorośli pacjenci, którzy uprzednio nie przyjmowali innych leków przeciwretrowirusowych, również mogą stosować lek Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletki w dawce 800 mg/200 mg raz na dobę. Lekarz prowadzący powie ile tabletek przyjmować. Dorośli pacjenci, którzy uprzednio przyjmowali inne leki przeciwretrowirusowe, również mogą stosować lek Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletki raz na dobę w dawce 800 mg/200 mg, jeśli lekarz zdecyduje, że jest to właściwe.
- Nie stosować leku Lopinavir/Ritonavir Viatris raz na dobę z efawirenzem, newirapiną, karbamazepiną, fenobarbitalem ani fenytoiną.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletki może być stosowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Stosowanie u dzieci w wieku 2 lat i powyżej

- Lekarz prowadzący ustali właściwą dawkę (liczbę tabletek) w zależności od wzrostu i masy ciała dziecka.
- Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletki może być stosowany z jedzeniem lub bez jedzenia.

Lek Lopinavir/Ritonavir Viatris jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych 200 mg/50 mg. Inne postaci tego leku mogą być bardziej właściwe do stosowania u dzieci, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

- W razie stwierdzenia, że pacjent przyjął więcej leku niż należało, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli nie można skontaktować się z lekarzem prowadzącym, należy zgłosić się do szpitala.

Pominięcie przyjęcia leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

Jeśli lek Lopinavir/Ritonavir Viatris przyjmowany jest dwa razy na dobę

- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło mniej niż 6 godzin, powinien zażyć pominiętą dawkę jak najszybciej i kontynuować przyjmowanie następnych dawek leku w odstępach czasu zaleconych przez lekarza.
- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło więcej niż 6 godzin, nie powinien zażywać pominiętej dawki. Powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeśli lek Lopinavir/Ritonavir Viatris przyjmowany jest raz na dobę

- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło mniej niż 12 godzin, powinien zażyć pominiętą dawkę jak najszybciej i kontynuować przyjmowanie następnych dawek leku w odstępach czasu zaleconych przez lekarza.
- Jeśli pacjent zauważył, że nie przyjął dawki leku i od momentu kiedy powinna być ona przyjęta minęło więcej niż 12 godzin, nie powinien zażywać pominiętej dawki. Powinien przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Nie przerywać stosowania ani nie zmieniać dobowej dawki leku Lopinavir/Ritonavir Viatris bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.
- Aby zahamować rozwój zakażenia HIV, lek Lopinavir/Ritonavir Viatris należy stosować codziennie, nawet wtedy, gdy pacjent czuje się już lepiej.
- Stosowanie leku Lopinavir/Ritonavir Viatris zgodnie z zaleceniami stwarza największą szansę opóźnienia rozwoju oporności na lek.
- Jeśli jakieś działanie niepożądane powstrzymuje pacjenta od stosowania leku Lopinavir/Ritonavir Viatris zgodnie z zaleceniami, należy o tym natychmiast poinformować lekarza prowadzącego.
- Należy zawsze mieć odpowiednią ilość leku Lopinavir/Ritonavir Viatris, aby go nie zabrakło. W razie planowanej podróży lub pobytu w szpitalu, pacjent powinien upewnić się, czy ma dość leku Lopinavir/Ritonavir Viatris, aby wystarczyć do następnej dostawy.
- Należy kontynuować przyjmowanie leku, dopóki lekarz prowadzący nie zaleci przerwania leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Odróżnienie działań niepożądanych spowodowanych przez lek Lopinavir/Ritonavir Viatrix od działań niepożądanych wywołanych przez inne, stosowane równocześnie leki, lub od powikłań zakażenia HIV, może być trudne.

W trakcie leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

U pacjentów, którzy stosują ten lek informowano o następujących działaniach niepożądanych. Należy natychmiast poinformować lekarza o tych lub innych objawach. Jeśli dolegliwości utrzymują się lub nasilają, należy zgłosić się do lekarza.

Bardzo często: mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów

- biegunka;
- nudności;
- zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często: mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów

- zapalenie trzustki;
- wymioty, powiększenie obwodu brzucha, bóle w dolnej i górnej części brzucha, oddawanie gazów, niestrawność, zmniejszony apetyt, cofanie się treści z żołądka do przełyku, mogące powodować ból;
- **Należy poinformować lekarza prowadzącego, jeśli wystąpią nudności, wymioty lub bóle brzucha, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zapalenie trzustki.**
- obrzęk lub zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, w tym jelita grubego;
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów (postać tłuszczu) we krwi, wysokie ciśnienie tętnicze;
- zmniejszona zdolność organizmu do utrzymania prawidłowego stężenia glukozy, w tym cukrzyca, zmniejszenie masy ciała;
- mała liczba czerwonych krwinek, mała liczba białych krwinek, zazwyczaj wykorzystywanych przez organizm do zwalczania zakażenia;
- wysypka, wyprysk, nawarstwienie się złuszczonej tłustej skóry;
- zawroty głowy, niepokój, trudności w zasypianiu;
- uczucie zmęczenia, brak siły i energii, ból głowy, w tym migrena;
- żylaki odbytu;
- zapalenie wątroby, w tym zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- reakcje alergiczne, w tym pokrzywka i zapalenie jamy ustnej;
- zakażenie dolnych dróg oddechowych;
- powiększenie węzłów chłonnych;
- impotencja, nieprawidłowo obfite lub wydłużone krwawienie miesięczkowe lub brak miesiączki;
- zaburzenia mięśni takie, jak zmniejszenie siły mięśni i skurcze mięśniowe, bóle stawów, mięśni i pleców;
- uszkodzenie nerwów obwodowych;
- nocne poty, swędzenie, wysypka z wypukłymi grudkami na skórze, zakażenie skóry, zapalenie skóry lub mieszków włosowych, nadmierne gromadzenie się płynu w komórkach lub tkankach.

Niezbędnie często: mogą dotyczyć 1 na 100 pacjentów

- niezwykle sny;
- utrata lub zmiany w odczuwaniu smaków;
- wypadanie włosów;
- nieprawidłowość w zapisie EKG zwana blokiem przedsionkowo-komorowym;
- odkładanie się płytki miażdżycowej w tętnicach, co może prowadzić do zawału serca i udaru mózgu;
- zapalenie naczyń krwionośnych i naczyń włosowatych;
- zapalenie dróg żółciowych;

- niekontrolowane drżenia ciała;
- zaparcie;
- zapalenie żył głębokich związane z zakrzepem;
- suchość w jamie ustnej;
- utrata kontroli nad oddawaniem stolca;
- zapalenie pierwszego odcinka jelita cienkiego tuż za żołądkiem, rana lub owrzodzenie w przewodzie pokarmowym, krwawienie z przewodu pokarmowego lub odbytnicy;
- czerwone krwinki w moczu;
- zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczką);
- nagromadzenie się tłuszczów w wątrobie, powiększenie wątroby;
- zanik czynności jąder;
- nawrót objawów związanych z nieaktywnym zakażeniem organizmu (zespół rekonstrukcji immunologicznej);
- zwiększony apetyt;
- nieprawidłowo wysokie stężenie bilirubiny (barwnik powstający w wyniku rozpadu krwinek czerwonych) we krwi;
- osłabienie popędu płciowego;
- zapalenie nerek;
- martwica kości spowodowana słabym ukrwieniem;
- ranki lub owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie żołądka i jelita;
- niewydolność nerek;
- rozpad włókien mięśniowych powodujący uwalnianie zawartości włókien mięśniowych (mioglobiny) do krwiobiegu;
- dźwięki w jednym lub obu uszach takie, jak brzęczenie, dzwonienie lub gwizd;
- drżenia mięśniowe;
- niedomykalność jednej z zastawek (zastawka trójdzielną w sercu);
- układowe zawroty głowy (uczucie wirowania);
- zaburzenie oka, nieprawidłowe widzenie;
- zwiększenie masy ciała.

Rzadko: mogą dotyczyć 1 na 1000 pacjentów

- ciężkie lub zagrażające życiu wysypki skórne i pęcherze (zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy).

Częstość nieznaną: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- kamienie nerkowe.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lopinavir/Ritonavir Viatris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leki w pojemnikach z tworzywa sztucznego, należy użyć w ciągu 120 dni po pierwszym otwarciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Substancjami czynnymi leku są lopinawir i rytonawir.
- Pozostałe składniki to: laurynian sorbitanu, krzemionka koloidalna bezwodna, kopowidon, stearylofumarany sodu, hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), makrogol, hydroksypropyloceluloza, talk, polisorbat 80.

Jak wygląda lek Lopinavir/Ritonavir Viatris i co zawiera opakowanie

Lopinavir/Ritonavir Viatris, 100 mg/25 mg, to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane o ściętych krawędziach, z wytłoczonym napisem "MLR4" na jednej stronie tabletki i gładkie po drugiej stronie.

Lopinavir/Ritonavir Viatris jest dostępny w opakowaniach zbiorczych na blistry zawierających 60, 60x1 (2 pudełka po 30 lub 30x1) tabletek powlekanych oraz w plastikowych butelkach (zawierających środek pochłaniający wilgoć, którego **nie wolno** jeść) zawierających 60 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie,

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Viатris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viатris CZ s.r.o.

Tel: +420 222 004 400

Danmark

Viатris ApS

Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viатris Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viатris OÜ

Tel: 372 6363 052

Ελλάδα

Viатris Hellas Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viатris Pharmaceuticals, S.L.U.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viатris Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viатris Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viатris Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Lietuva

Viатris UAB

Tel: + 370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viатris

Tél/Tel: + 32 02 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viатris Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viатris AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH

Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP ProductsSRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viатris d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viатris Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viатris Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viатris AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

Latvija
Viartis SIA
Tel: + 371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>