

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lopinavir formuleret sammen med 25 mg ritonavir, der virker som en farmakokinetisk forstærker.

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir formuleret sammen med 50 mg ritonavir, der virker som en farmakokinetisk forstærker.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

Cirka 15,0 mm x 8,0 mm hvid, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet med afskåret kant mærket med "MLR4" på den ene side og uden mærkning på den anden side.

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

Cirka 18,8 mm x 10,0 mm hvid, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet med afskåret kant mærket med "MLR3" på den ene side og uden mærkning på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Lopinavir/ritonavir er indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv)-1-smittede voksne, unge og børn over 2 år i kombination med andre antiretrovirale stoffer.

Valget af lopinavir/ritonavir til behandling af hiv-1-patienter, der allerede er blevet behandlet med proteasehæmmere, skal baseres på test af individuel viral resistens og patientens anamnese (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Lopinavir/ritonavir bør ordineres af en læge, der har erfaring med behandling af hiv-infektioner.

Lopinavir/ritonavir-tabletter skal synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses.

## Dosering

### *Voksne og unge*

Den anbefalede standarddosis af lopinavir/ritonavir-tabletter er 400/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to gange dagligt med eller uden mad. Til voksne patienter kan lopinavir/ritonavir-tabletterne, i tilfælde, hvor dosering en gang dagligt vurderes at være nødvendigt i behandlingen af patienten, administreres en gang dagligt som 800/200 mg (fire 200/50 mg tabletter) med eller uden mad. Dosering en gang dagligt bør forbeholdes de voksne patienter, som kun har meget få proteasehæmmer-associerede mutationer (PI-mutationer) (f.eks. færre end 3 PI-mutationer i tråd med resultaterne fra et klinisk studie, se pkt. 5.1 for den fulde beskrivelse af patientpopulationen) og tage hensyn til risikoen for mindre holdbarhed af den virologiske suppression (se pkt. 5.1) og en højere risiko for diarre (se pkt. 4.8) sammenlignet med den anbefalede standarddosering to gange dagligt.

### *Pædiatrisk population (2 år og ældre)*

Dosis til voksne af lopinavir/ritonavir-tabletter (400/100 mg to gange daglig) kan anvendes til børn på 40 kg eller derover eller med en legemsoverflade (BSA)\* større end 1,4 m<sup>2</sup>. Til børn som vejer mindre end 40 kg eller med en legemsoverflade (BSA) på mellem 0,5 og 1,4 m<sup>2</sup>, og som er i stand til at synke tabletter, henvises der til nedenstående skema med doseringsretningslinjer. Baseret på de data, der er tilgængelige på nuværende tidspunkt, bør lopinavir/ritonavir ikke administreres en gang daglig til pædiatriske patienter (se pkt. 5.1).

Spædbørn og små børns evne til at synke hele tabletter skal vurderes, inden ordination af lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter. Til spædbørn og små børn, der ikke er i stand til at synke hele tabletter, skal det undersøges, om der findes bedre egnede formuleringer af lopinavir/ritonavir.

Følgende skema indeholder doseringsvejledninger for lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter baseret på legemsvægt og BSA.

<b>Pædiatrisk doseringsvejledning uden samtidig efavirenz eller nevirapin*</b>		
Vægt (kg)	Legemsoverflade (m <sup>2</sup> )	Anbefalet antal 100/25 mg tabletter to gange dagligt
15 til 25	≥ 0,5 til < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)
> 25 til 35	≥ 0,9 til < 1,4	3 tabletter (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)

\* De vægtbaserede doseringsanbefalinger er baseret på begrænsede data

Hvis det er mere bekvemt for patienterne, kan lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletter også overvejes alene eller i kombination med lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter for at opnå den anbefalede dosis.

\* Legemsoverflade (BSA) kan udregnes ved hjælp af følgende ligning:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Højde (cm) \times Vægt (kg) / 3600)}$$

### *Børn under 2 år*

Sikkerhed og effekt af lopinavir/ritonavir hos børn under 2 år er endnu ikke fastlagt. Nuværende forhåndenværende data er beskrevet i punkt 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering.

### *Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin*

Følgende tabel indeholder doseringsvejledning for lopinavir/ritonavir-tabletter baseret på BSA, når de anvendes til børn i kombination med efavirenz eller nevirapin.

<b>Pædiatrisk doseringsvejledning med samtidig efavirenz eller nevirapin</b>	
Legemsoverflade (m <sup>2</sup> )	Anbefalet lopinavir/ritonavir dosis (mg) 2 gange dagligt. En passende dosis kan opnås med de to tilgængelige styrker af lopinavir/ritonavir-tabletter: 100/25 mg og 200/50 mg.*
≥ 0,5 til < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 til < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 til < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\* Tabletterne må ikke tygges, deles eller knuses.

#### *Nedsat leverfunktion*

Hos hiv-inficerede patienter med mild til moderat svækket leverfunktion, er der set en stigning på omkring 30 % i lopinavir eksponering, men dette forventes ikke at have nogen klinisk relevans. (se pkt. 5.2). Der er ingen tilgængelige data for patienter med stærkt nedsat leverfunktion. Lopinavir/ritonavir må ikke gives til disse patienter. (se pkt. 4.3).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Da lopinavirs og ritonavirs renale clearance er forsvindende lille, forventes der ikke øgede plasmakoncentrationer hos patienter med nyreinsufficiens. Da lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, er det usandsynligt, at de vil kunne fjernes i signifikante mængder ved hæmodialyse eller peritonealdialyse.

#### *Graviditet og postpartum*

- Der er ikke behov for dosisjustering af lopinavir/ritonavir under graviditet og postpartum.
- Det frarådes at administrere lopinavir/ritonavir en gang dagligt til gravide kvinder på grund af manglende farmakokinetiske og klinisk data.

#### Administration

Lopinavir/ritonavir-tabletter administreres oralt og skal synkes hele. De må hverken tygges, deles eller knuses. Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Stærkt nedsat leverfunktion.

Lopinavir/Ritonavir Viatrix-tabletter indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450-isoformen CYP3A. Lopinavir/ritonavir må ikke tages sammen med lægemidler, hvis clearance er stærkt afhængige af CYP3A og for hvilke forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilfælde. Disse lægemidler indbefatter:

<b>Lægemiddelklasse</b>	<b>Lægemidler i klassen</b>	<b>Rationale</b>
<b>Lægemidler hvor samtidig administration giver øgede koncentrationer</b>		
Adrenerg alfa <sub>1</sub> -antagonist	Alfuzosin	Forhøjede plasmakoncentrationer af alfuzosin, som kan medføre alvorlig hypotension. Samtidig administration af alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Midler mod angina pectoris	Ranolazin	Forhøjede plasmakoncentrationer af ranolazin som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).

<b>Lægemiddelklasse</b>	<b>Lægemidler i klassen</b>	<b>Rationale</b>
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Forhøjede plasmakoncentrationer af amiodaron og dronedaron. Derved øges risikoen for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).
Antibiotika	Fusidinsyre	Forhøjede plasmakoncentrationer af fusidinsyre. Samtidig administration med fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner (se pkt. 4.5).
Midler mod cancer	Neratinib	Øgede plasmakoncentrationer af neratinib, som kan øge risikoen for alvorlige og livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Venetoclax	Øgede plasmakoncentrationer af venetoclax. Øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under dosistitreringsfasen (se pkt. 4.5).
Midler mod urinsyreigt	Colchicin	Forhøjede plasmakoncentrationer af colchicin. Risiko for alvorlige og/eller livstruende reaktioner hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Forhøjede plasmakoncentrationer af astemizol og terfenadin. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler (se pkt. 4.5).
Antipsykotika	Lurasidon	Forhøjede plasmakoncentrationer af lurasidon som kan forøge risikoen for alvorlige og/eller livstruende reaktioner (se pkt. 4.5).
	Pimozid	Forhøjede plasmakoncentrationer af pimozid. Derved øges risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre alvorlige bivirkninger af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
	Quetiapin	Forhøjede plasmakoncentrationer af quetiapin, som kan føre til koma. Administration sammen med quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
Sekalealkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Forhøjede plasmakoncentrationer af sekale-derivater, hvilket kan medføre akut ergotamintoksicitet, inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.5).
Gastrointestinal motilitetsmiddel	Cisaprid	Forhøjede plasmakoncentrationer af cisaprid. Derved øges risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel (se pkt. 4.5).
Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus	Elbasvir/grazoprevir	Øget risiko for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir	Forhøjede plasmakoncentrationer af paritaprevir, derved øges risikoen for alanintransaminase (ALT) forhøjelser (se pkt. 4.5).

Lægemiddelklasse	Lægemidler i klassen	Rationale
Lipidmodificerende stoffer		
HMG-CoA-reduktase-hæmmere	Lovastatin, simvastatin	Forhøjede plasmakoncentrationer af lovastatin og simvastatin. Derved øges risikoen for myopati, inklusive rbdomyolyse (se pkt. 4.5).
Mikrosomal triglycerid transfer protein (MTTP) hæmmer	Lomitapid	Forhøjede plasmakoncentrationer af lomitapid (se pkt. 4.5).
Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere	Avanafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5).
	Sildenafil,	Kun kontraindiceret ved brug til behandling af pulmonal arteriel hypertension (PAH). Forhøjede plasmakoncentrationer af sildenafil. Dermed øges risikoen for sildenafil-associerede bivirkninger (som omfatter hypotension og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 vedrørende samtidig administration af sildenafil til patienter med erektil dysfunktion.
	Vardenafil	Forhøjede plasmakoncentrationer af vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativer/hypnotika	Oral midazolam, triazolam	Forhøjede plasmakoncentrationer af oral midazolam samt triazolam. Derved øges risikoen for langvarig sedation og respirationsdepression forårsaget af disse lægemidler. For forsigtighedsregler ved administration af parenteral midazolam, se pkt. 4.5.
<b>Nedsat koncentration af lopinavir/ritonavir</b>		
Naturlægemidler	Perikon	Naturlægemidler, som indeholder perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Risiko for nedsat plasmakoncentration og klinisk effekt af lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### *Patienter med særlige tilstande*

##### Nedsat leverfunktion

Lopinavir/Ritonavir Viatriss sikkerhed og virkning er ikke fastsat hos patienter med alvorlig underliggende leversygdom. Lopinavir/ritonavir er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3). Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som har fået antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for at få alvorlige bivirkninger og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C bør de relevante produktinformationer for disse behandlingsregimer gennemgås grundigt.

Patienter med allerede eksisterende leverdysfunktion inklusive kronisk hepatitis har en øget frekvens af leverfunktionsabnormiteter ved antiretroviral kombinationsbehandling og bør kontrolleres efter gældende praksis. Hvis der er tegn på forværret leversygdom hos disse patienter bør det derfor overvejes enten at afbryde eller seponere behandlingen.

Forhøjede aminotransferaser med eller uden forhøjede bilirubinniveauer er rapporteret hos hiv-1-mono-inficerede og hos personer behandlet profylaktisk efter eksponering allerede 7 dage efter opstart af behandling med lopinavir/ritonavir sammen med andre antiretrovirale midler. I nogle tilfælde var leverdysfunktionen alvorlig.

Der skal udføres passende laboratorietest inden start på behandling med lopinavir/ritonavir, og leverfunktionen bør monitoreres tæt under behandlingen.

#### Nedsat nyrefunktion

Da lopinavirs og ritonavirs renale clearance er forsvindende lille, forventes det ikke, at patienter med nedsat nyrefunktion vil have forhøjede plasmakoncentrationer. Lopinavir og ritonavir er stærkt proteinbundne, derfor er det usandsynligt, at de vil blive fjernet i signifikante mængder under hæmodialyse eller peritoneal dialyse.

#### Hæmofili

Der har været flere meddelelser om øget blødningstendens med spontane hudblødninger og ledblødninger hos patienter med hæmofili type A og B under behandling med proteasehæmmere. Hos nogle patienter blev der givet yderligere faktor VIII. I mere end halvdelen af de meddelte tilfælde fortsattes behandlingen med proteasehæmmere, eller behandlingen blev genoptaget, hvis behandlingen var seponeret. En årsagssammenhæng er blevet foreslået, selvom virkemekanismen ikke er blevet afdækket. Patienter med hæmofili bør gøres opmærksom på muligheden for øget blødningstendens.

#### Pankreatitis

Tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter i behandling med lopinavir/ritonavir, deriblandt patienter, der udviklede hypertriglyceridæmi. I størstedelen af disse tilfælde havde patienterne en forhistorie med pankreatitis og/eller var i samtidig behandling med andre lægemidler forbundet med pankreatitis. Udpræget triglyceridstigning er en risikofaktor for udvikling af pankreatitis. Patienter med fremskredet hiv-infektion kan have forøget risiko for en stigning i triglycerider og pankreatitis.

Pankreatitis bør overvejes, hvis kliniske symptomer (kvalme, opkast, smerter i underlivet) eller unormale laboratorieværdier (såsom øget serumlipase eller amylaseværdier), der tyder på pankreatitis, forekommer. Patienter, der har disse tegn eller symptomer, bør vurderes, og lopinavir/ritonavir-behandling bør seponeres, hvis diagnosen pankreatitis stilles (se pkt. 4.8 ).

#### Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jiroveci pneumoni*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Det er også rapporteret, at autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) kan forekomme i tilfælde af immunrekonstitution. Den rapporterede tid til reaktionen indtræder, er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen.

## Osteonekrose

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller i langvarig kombinationsbehandling med antiretrovirale lægemidler (CART). Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter bør rådes til at søge læge, hvis de oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær.

## Forlængelse af PR-interval

Hos nogle raske voksne individer har lopinavir/ritonavir vist sig at forårsage beskeden asymptomatisk forlængelse af PR-intervallet. Hos patienter, der får lopinavir/ritonavir, er der rapporteret om sjældne tilfælde af 2. eller 3. grads atrioventrikulær blok hos patienter med underliggende strukturel hjertesygdom og eksisterende overledningsforstyrrelser eller hos patienter, der får lægemidler, der er kendt for at forlænge PR-intervallet (sådan som verapamil eller atazanavir). Lopinavir/ritonavir bør bruges med forsigtighed til sådanne patienter (se pkt. 5.1).

## Vægt og metaboliske parameter

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

## Interaktioner med lægemidler

Lopinavir/Ritonavir Viartis-tabletter indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450-isoformen CYP3A. Lopinavir/ritonavir forårsager sandsynligvis en stigning i plasmakoncentrationen af lægemidler, der fortrinsvis metaboliseres af CYP3A. Disse stigninger i plasmakoncentrationer af lægemidler, der anvendes samtidig med lopinavir/ritonavir, kan øge eller forlænge deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt. 4.3 og pkt. 4.5).

Potente CYP3A4-hæmmere, som f.eks. proteasehæmmere, kan øge bedaquilin-eksponeringen, hvilket potentielt kan øge risikoen for bedaquilin-relaterede bivirkninger. Kombination af bedaquilin med lopinavir/ritonavir bør derfor undgås. Samtidig administration af bedaquilin med lopinavir/ritonavir kan dog foretages med forsigtighed, hvis fordelene opvejer risikoen. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.5 og produktresuméet for bedaquilin).

Samtidig administration af delamanid og en potent CYP3A-hæmmer (ritonavir) kan øge eksponeringen for delamanidmetabolitten, hvilket er sat i forbindelse med QTc-forlængelse. Hvis samtidig administration af delamanid og ritonavir anses for nødvendig, anbefales derfor meget hyppig EKG-monitorering under hele behandlingen med delamanid (se pkt. 4.5 og produktresuméet for delamanid).

Der er rapporteret om livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter behandlet colchicin og potente CYP3A-hæmmere som ritonavir. Samtidig administration af colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion (se pkt. 4.3 og 4.5).



Kombination af lopinavir/ritonavir med:

- tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- riociguat anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- vorapaxar anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- fusidinsyre til osteo-artikulære infektioner anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- salmeterol anbefales ikke (se pkt. 4.5);
- rivaroxaban anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kombination af lopinavir/ritonavir med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin findes strengt nødvendig, bør den lavest mulige dosis gives med omhyggelig overvågning af sikkerheden. Forsigtighed skal ligeledes udvises og nedsatte, doser af lopinavir/ritonavir bør overvejes, hvis lopinavir/ritonavir anvendes sammen med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA reductasehæmmer er indikeret, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

#### *PDE5-hæmmere*

Der bør udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til behandling af erektil dysfunktion hos patienter, som får lopinavir/ritonavir. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og disse lægemidler forventes at øge deres koncentrationer væsentligt, og det kan resultere i associerede bivirkninger såsom hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.5). Samtidig brug af avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Samtidig brug af sildenafil ordineret til behandling af pulmonal arteriel hypertension og lopinavir/ritonavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Særlig forsigtighed skal udvises ved ordinerings af lopinavir/ritonavir og lægemidler med kendt forlængende virkning på QT-intervaller såsom: chlorpheniramin, quinidin, erythromycin, clarithromycin. Lopinavir/ritonavir kan øge koncentrationerne af lægemidler, der anvendes samtidig, og dette kan resultere i en stigning i disses relaterede kardiale bivirkninger. Kardiale hændelser med lopinavir/ritonavir er blevet rapporteret i prækliniske studier. Derfor kan potentielle kardiale effekter af lopinavir/ritonavir ikke udelukkes (se pkt. 4.8 og pkt. 5.3).

Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og af rifampicin kan ikke anbefales. Rifampicin i kombination med lopinavir/ritonavir forårsager stor reduktion i lopinavir-koncentrationer, hvilket kan resultere i et signifikant fald i lopinavirs terapeutiske effekt. Man kan opnå tilstrækkelig eksponering til lopinavir/ritonavir, når man anvender en højere dosis af lopinavir/ritonavir, men dette er forbundet med en højere risiko for lever- og gastrointestinal toksicitet. Samtidig administration bør derfor undgås medmindre, det er absolut nødvendigt (se pkt.4.5).

Samtidig brug af lopinavir/ritonavir og fluticason eller andre glukokortikoider, som metaboliseres af CYP3A4, såsom budesonid og triamcinolon, anbefales ikke, med mindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske bivirkninger forårsaget af kortikosteroider, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression (se pkt. 4.5).

#### Andre

Lopinavir/ritonavir helbreder ikke hiv-infektion eller AIDS. Personer, der tager lopinavir/ritonavir, kan stadig udvikle infektioner eller sygdomme relateret til hiv-infektion eller AIDS.

#### Lopinavir/Ritonavir Viatris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletter indeholder lopinavir og ritonavir, der begge hæmmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig administration af lopinavir/ritonavir og lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A, kan resultere i forhøjede plasmakoncentrationer af det andet lægemiddel og dermed forøge eller forlænge dets effekt og bivirkninger. Lopinavir/ritonavir hæmmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 i klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.3).

Det er vist *in vivo*, at lopinavir/ritonavir inducerer sin egen metabolisme samt øger biotransformationen af visse lægemidler, som metaboliseres ved hjælp af cytochrom P450 enzymer (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glucuronidering. Det kan forårsage et fald i plasmakoncentrationer og dermed et potentielt fald i effekt af de lægemidler, der tages sammen med lopinavir/ritonavir.

Lægemidler, der er kontraindiceret på grund af specifik forventning om betydelige interaktioner og potentiale for alvorlige bivirkninger, er opremset i pkt. 4.3.

Alle interaktionsstudier er, med mindre der er anført noget andet, udført med lopinavir/ritonavir kapsler, som giver en cirka 20% mindre eksponering af lopinavir end 200/50 mg tabletterne.

Kendte og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er opført i tabellen nedenfor. Formålet med denne liste er ikke at være fyldestgørende eller altomfattende. De individuelle produktresuméer bør konsulteres.

### Interaktionstabel

Interaktioner mellem lopinavir/ritonavir og lægemidler indgivet samtidig er opført i tabellen nedenfor (øgning er indikeret som “↑”, fald som “↓”, ingen ændring som “↔”, en gang dagligt som “en gang dagligt”, to gange dagligt som “to gange dagligt” og tre gange dagligt som “tre gange dagligt”).

Medmindre andet er anført, er studierne, som er nærmere beskrevet nedenfor, udført med den anbefalede dosis af lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to gange dagligt).

Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaktionsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris
<b>Antiretrovirale Stoffer</b>		
<i>Nukleosid/Nukleotid revers transkriptasehæmmere (NRTIs)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Abacavir, zidovudin	Abacavir, zidovudin: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af øget glucuronidering af lopinavir/ritonavir.	Den kliniske betydning af reducerede abacavir- og zidovudin-koncentrationer er ukendt.
Tenofovirdisoproxil-fumarat (DF), 300 mg en gang dagligt  (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig. Højere tenofovir-koncentrationer kan forstærke tenofovir-associerede bivirkninger, herunder nyrelidelser.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletdosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med efavirenz. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke indgives en gang dagligt i kombination med efavirenz.
Efavirenz, 600 mg en gang dagligt  (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg to gange dagligt)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg to gange dagligt administreret alene)	
Nevirapin, 200 mg to gange dagligt	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletdosis bør øges til 500/125 mg to gange dagligt ved samtidig administration med nevirapin. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke indgives en gang dagligt i kombination med nevirapin.
Etravirin  (Lopinavir/ritonavir-tablet 400/100 mg to gange dagligt)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Rilpivirin  (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg to gange dagligt)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (hæmning af CYP3A-enzymet)	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og rilpivirin øger rilpivirin-plasmakoncentrationen, men dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Hiv-CCR5-antagonister</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Maraviroc-dosis bør nedsættes til 150 mg to gange dagligt ved samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg to gange dagligt.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Integrase-hæmmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Samtidig administration med andre hiv-proteasehæmmere (Pis)</i> <i>I henhold til gældende behandlingsvejledninger anbefales samtidig behandling med to proteasehæmmere generelt ikke.</i>		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg to gange dagligt)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt)  eller  Fosamprenavir (1400 mg to gange dagligt)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg to gange dagligt)	Fosamprenavir: Amprenavir-koncentrationerne nedsættes betydeligt.	Samtidig administration af øgede fosamprenavir-doser (1400 mg to gange dagligt med lopinavir/ritonavir (533/133 mg to gange dagligt) til proteasehæmmer-erfarne patienter resulterede i en højere forekomst af gastrointestinale bivirkninger og stigninger i triglycerider med kombinationsregimet uden stigning i den virologiske effekt ved sammenligning med standarddoser af fosamprenavir/ritonavir. Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke.  Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres en gang dagligt i kombination med amprenavir.
Indinavir, 600 mg to gange dagligt	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3.5-fold C <sub>max</sub> : ↓ (I forhold til 800 mg tre gange dagligt alene) Lopinavir: ↔ (I forhold til historisk sammenligning)	Passende doser for denne kombination, med hensyn til effekt og sikkerhed, er ikke fastlagt.
Saquinavir 1000 mg to gange dagligt	Saquinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg to gange dagligt)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Samtidig administration af disse lægemidler anbefales ikke.
<i>Syrepumpehæmmere</i>		
Omeprazol (40 mg en gang dagligt)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ranitidin (150 mg enkeltdosis)	Ranitidin: ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Alfa<sub>1</sub>-antagonist</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning, forventes koncentrationen af alfuzosin at stige.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og alfuzosin er kontra-indiceret (se pkt. 4.3) idet alfuzosin-relateret toksicitet, inklusive hypotension, kan være forøget.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Forøget risiko for bivirkninger (respirationsdepression, sedation) på grund af højere plasmakoncentrationer, som skyldes lopinavir/ritonavir hæmning af CYP3A4.	Omhyggelig overvågning af bivirkninger (især respirationsdepression men også sedation) anbefales, når fentanyl gives sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Midler mod angina pectoris</i>		
Ranolazin	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af ranolazin at stige.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og ranolazin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Koncentrationerne kan være forøget, da lopinavir/ritonavir hæmmer CYP3A4.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og amiodaron eller dronedaron er kontraindiceret (se pkt. 4.3), da der kan være forhøjet risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger.
Digoxin	Digoxin: Plasmakoncentrationerne kan være øget på grund af P-glycoprotein-hæmning af lopinavir/ritonavir. Det øgede digoxin-niveau kan mindskes med tiden, efterhånden som Pgp-induktion udvikles.	Ved samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og digoxin tilrådes forsigtighed og overvågning af terapeutiske digoxin-lægemiddelkoncentrationer anbefales, hvis de er tilgængelige. Der bør udvises særlig forsigtighed ved ordination af Lopinavir/Ritonavir Viatris til patienter, som tager digoxin, da den akutte hæmmende effekt af ritonavir på Pgp forventes at få digoxin-niveauet til at stige betydeligt. Indledning af digoxin-behandling til patienter, som allerede tager Lopinavir/Ritonavir Viatris, vil sandsynligvis resultere i lavere stigninger digoxin-koncentrationer end forventet.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Bepridil, systemisk lidocain og quinidin	Bepridil, systemisk lidocain, quinidin: Koncentrationerne kan være forhøjede ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	Forsigtighed tilrådes, og overvågning af den terapeutiske lægemiddelkoncentration anbefales, når den er tilgængelig.
<i>Antibiotika</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Der forventes moderate stigninger i clarithromycin-AUC på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Til patienter med nyreinsufficiens (kreatinin-clearance < 30 ml/min) bør nedsættelse af clarithromycin-dosis overvejes (se pkt. 4.4). Der bør udvises forsigtighed ved administration af clarithromycin med Lopinavir/Ritonavir Viatris til patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion.
<i>Cytostatika og kinasehæmmere</i>		
Abemaciclib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af abemaciclib og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør undgås. Se abemaciclibs produktresumé vedrørende anbefalinger for dosisjustering, hvis samtidig administration vurderes ikke at kunne undgås. Monitorer for bivirkninger relateret til abemaciclib.
Apalutamid	Apalutamid er en moderat til stærk CYP3A4-inducer og dette kan føre til nedsat eksponering for lopinavir/ritonavir.  Serumkoncentrationen af apalutamid kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning.	Nedsat eksponering for Lopinavir/Ritonavir Viatris kan potentielt give et fald i virologisk respons. Derudover kan samtidig administration af apalutamid og Lopinavir/Ritonavir Viatris føre til alvorlige bivirkninger inklusive krampeanfald på grund af højere niveauer af apalutamid. Lopinavir/Ritonavir Viatris bør ikke anvendes samtidig med apalutamid.
Afatinib  (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Størrelsen af stigningen afhænger af tidspunktet for administration af ritonavir.  På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af BCRP (Brystcancer-resistensprotein/ABCG2) og P-gp	Der skal udvises forsigtighed ved administration af afatinib med Lopinavir/Ritonavir Viatris. Se produktresuméet for afatinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for afatinibrelaterede bivirkninger.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Ceritinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Der skal udvises forsigtighed ved administration af ceritinib med Lopinavir/Ritonavir Viatris. Se produktresuméet for ceritinib vedrørende anbefalinger for dosisjustering. Der skal monitoreres for ceritinibrelaterede bivirkninger.
De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, vincristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin, vinblastin: Risiko for flere bivirkninger på grund af højere serumkoncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Omhyggelig overvågning for cytostatikarelaterede bivirkninger.
Encorafenib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af encorafenib og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øge encorafenib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for alvorlige bivirkninger såsom forlænget QT-interval. Samtidig administration af encorafenib og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør undgås. Hvis fordelene vurderes at opveje risikoen, og Lopinavir/Ritonavir Viatris skal anvendes, skal patienten sikkerhedsovervåges omhyggeligt.
Fostamatinib	Stigning i eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406.	Samtidig administration af fostamatinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øge eksponeringen for fostamatinib-metabolit R406 og medføre dosisrelaterede bivirkninger såsom levertoksicitet, neutropeni, hypertension eller diarré. Se produktresuméet for fostamatinib for anbefalinger vedrørende dosisreduktion i tilfælde af sådanne hændelser.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Ibrutinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af ibrutinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øge ibrutinib-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for toksicitet inklusive risikoen for tumorlysesyndrom. Samtidig administration af ibrutinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør undgås. Reducer ibrutinib-dosis til 140 mg, og monitorer patienten tæt for toksicitet, hvis Lopinavir/Ritonavir Viatris skal anvendes, og fordelene vurderes at opveje risikoen.
Neratinib	Serumkoncentrationen kan øges på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig brug af neratinib med Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindiceret på grund af risiko for alvorlige og livstruende reaktioner inklusive levertoksicitet (se pkt. 4.3).
Venetoclax	På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A, hvilket resulterer i øget risiko for tumorlysesyndrom ved dosisinitiering og under optitreringsfasen (se pkt. 4.3 og produktresuméet for venetoclax).  For patienter, der har afsluttet titreringsfasen og som er på en stabil daglig dosis venetoclax, skal have venetoclax-dosis reduceret med mindst 75 %, når det anvendes sammen med stærke CYP3A-hæmmere (se produktresuméet for venetoclax for doseringsanvisninger). Patienterne bør overvåges tæt for tegn på venetoclax-toksicitet.
<i>Anti-koagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Koncentrationerne kan påvirkes ved samtidig administration med lopinavir/ritonavir på grund af CYP2C9-induktion.	Det anbefales, at INR (internationalt normaliseringsforhold) overvåges.



<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Rivaroxaban  (Ritonavir 600 mg to gange daglig)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% På grund lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af rivaroxaban og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øge rivaroxaban-eksponeringen, hvilket kan øge risikoen for blødning. Rivaroxaban anbefales ikke til patienter i behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris (se pkt. 4.4)
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Serumkoncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-gp.	Klinisk overvågning og/eller reduktion af dosis af direkte orale antikoagulantia (DOAK) bør overvejes, når en DOAK, som transporteres af P-gp, men ikke metaboliseres af CYP3A4, inklusive dabigatran etexilat og edoxaban, administreres samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Vorapaxar	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af vorapaxar og Lopinavir/Ritonavir Viatris anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for vorapaxar).
<i>Anti-konvulsive midler</i>		
Phenytoin	Phenytoin: Steady-state-koncentrationerne faldt moderat på grund af CYP2C9- og CYP2C19-induktion af lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Koncentrationerne faldt på grund af CYP3A-induktion af phenytoin.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af phenytoin med Lopinavir/Ritonavir Viatris.  Phenytoin-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris.  Ved samtidig administration med phenytoin, må en øgning af Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke indgives en gang dagligt i kombination med phenytoin.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Carbamazepin og phenobarbital	<p>Carbamazepin: Serumkoncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.</p> <p>Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af carbamazepin og phenobarbital.</p>	<p>Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af carbamazepin eller phenobarbital med Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Carbamazepin- og phenobarbital-niveauerne bør overvåges ved samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Ved samtidig administration med carbamazepin eller phenobarbital, må en øgning af Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosis overvejes. Justering af dosis er ikke evalueret i klinisk praksis. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke indgives en gang dagligt i kombination med carbamazepin og phenobarbital.</p>
Lamotrigin og valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>På grund af induktion af lamotriginlukuronering.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Patienterne bør monitoreres tæt for nedsat VPA-effekt, når Lopinavir/Ritonavir Viatris og valproinsyre eller valproat gives samtidig.</p> <p><u>Hos patienter, som starter eller stopper Lopinavir/Ritonavir Viatris, imens de tager vedligeholdelsesdosis af lamotrigin:</u></p> <p>Det kan være nødvendigt at øge lamotrigin-dosis, hvis Lopinavir/Ritonavir Viatris initieres, eller nedsætte dosis, hvis Lopinavir/ritonavir Viatris seponeres. Der bør derfor udføres plasma-monitorering af lamotrigin, særligt før og i løbet af de første 2 uger efter initiering eller seponering af Lopinavir/Ritonavir Viatris for at se, om justering af lamotrigin-dosis er nødvendig.</p> <p><u>Hos patienter, som tager Lopinavir/Ritonavir Viatris og initierer lamotrigin:</u> Dosisjustering af den anbefalede lamotrigin-dosistitrering bør ikke være nødvendig.</p>

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdosis  (Ritonavir, 200 mg to gange dagligt)	Trazodon: AUC: ↑ 2.4-gange  Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, hypotension og synkope er set efter samtidig administration af trazodon og ritonavir.	Det vides ikke, om kombinationen af Lopinavir/Ritonavir Viatris forårsager lignende stigning i trazodon-eksponering. Kombinationen bør anvendes med forsigtighed, og en lavere trazodon-dosis bør overvejes.
<i>Antimykotika</i>		
Ketoconazol og itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Serumkoncentrationerne kan stige på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Høje doser af ketoconazol og itraconazol (> 200 mg/dag) anbefales ikke.
Voriconazol	Voriconazol: Koncentrationerne kan være nedsat.	Samtidig administration af voriconazol og lav-dosis ritonavir (100 mg to gange dagligt), som findes i Lopinavir/Ritonavir Viatris, bør undgås, medmindre en vurdering af fordele/ulemper for patienten retfærdiggør anvendelsen af voriconazol.
<i>Midler mod arthritis urica</i>		
Colchicin enkelt dosis  (Ritonavir 200 mg to gange dagligt)	Colchicin: AUC : ↑ 3-gange C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-gange På grund af ritonavirs hæmning af P-gp og/eller CYP3A4.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og colchicin er kontraindiceret til patienter med nedsat nyre-og/eller leverfunktion på grund af risikoen for øgede colchicin-relaterede alvorlige og livstruende reaktioner som neuromuskulær toksicitet (inklusive rhabdomyolyse) (se pkt.4.3 og 4.4). Hvis behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris er nødvendig, anbefales det, at colchicin-dosis nedsættes eller behandling med colchicin afbrydes hos patienter med normal nyre- eller leverfunktion. Se produktresuméet for colchicin.
<i>Antihistaminer</i>		
Astemizol Terfenadin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A kan serumkoncentrationen stige.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og astemizol og terfenadin er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af disse lægemidler kan øges (se pkt. 4.3).

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Antiinfektiva</i>		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Koncentrationerne kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og fusidinsyre er kontraindiceret ved dermatologiske infektioner på grund af den forøgede risiko for bivirkninger, især rhabdomyolyse (se pkt. 4.3). Hvis samtidig administration er uundgåelig ved osteo-artikulære infektioner, anbefales tæt klinisk overvågning for muskulære bivirkninger kraftigt (se pkt. 4.4).
<i>Antibiotika med virkning på mykobakterier</i>		
Bedaquilin (enkelt-dosis)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt fler-dosis)	Bedaquilin: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  En mere udtalt effekt på bedaquilin plasma-eksponering kan observeres under langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir.  CYP3A4-hæmning skyldes sandsynligvis lopinavir/ritonavir.	Kombination af bedaquilin og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør undgås på grund af risikoen for bedaquilinrelaterede bivirkninger. Hvis fordelene opvejer risikoen, skal samtidig administration af bedaquilin og Lopinavir/Ritonavir Viatris foretages med forsigtighed. Hyppigere monitorering af elektrokardiogram og monitoring af aminotransferaser anbefales (se pkt. 4.4 og produktresuméet for bedaquilin).
Delamanid (100 mg 2 gange dagligt)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 gange dagligt)	Delamanid: AUC: ↑ 22%  DM-6705 (delamanids aktive metabolit): AUC: ↑ 30%  En mere udtalt virkning på DM-6705 eksponering kan ses ved langvarig samtidig administration med lopinavir/ritonavir.	Hvis samtidig administration af delamanid og Lopinavir/Ritonavir Viatris er nødvendigt, anbefales meget hyppig EKG-monitorering i hele behandlingsperioden med delamanid, da DM-6705 er forbundet med risiko for forlænget QTc (se pkt. 4.4 og produktresuméet for delamanid).

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Rifabutin, 150 mg en gang dagligt	Rifabutin (moderstof og den aktive 25-O-desacetyl metabolit): AUC: ↑ 5,7-gange C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-gange	Ved administration sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris er den anbefalede rifabutin-dosis 150 mg 3 gange om ugen på fastsatte dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget monitorering for rifabutin-associerede bivirkninger inklusive neutropeni og uveitis tilrådes på grund af forventet øget eksponering for rifabutin. Der anbefales yderligere dosisreduktion af rifabutin til 150 mg to gange ugentlig på fastsatte dage til patienter, som ikke tåler dosis på 150 mg 3 gange om ugen. Det skal erindres, at en dosis på 150 mg to gange om ugen, måske ikke giver en optimal eksponering for rifabutin, hvilket kan medføre risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvigt. Justering af Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosis er ikke nødvendig.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Rifampicin	Lopinavir: Store fald i lopinavir-koncentrationerne kan observeres på grund af CYP3A-induktion af rifampicin.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris med rifampicin anbefales ikke, da faldet i lopinavir-koncentrationen igen kan nedsætte den terapeutiske effekt af lopinavir betydeligt. En dosisjustering af Lopinavir/Ritonavir Viatris 400 mg/400 mg (dvs. Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to gange dagligt har gjort det muligt at kompensere for rifampicins CYP 3A4-inducerende effekt. Sådant en dosisjustering kan imidlertid være forbundet med ALT/AST-stigninger og med øgning i gastrointestinale lidelser. Denne samtidige administration bør derfor undgås, medmindre den vurderes at være strengt nødvendig. Hvis den samtidige administration vurderes at være uundgåelig, kan en øget dosis af Lopinavir/Ritonavir Viatris på 400 mg/400 mg to gange dagligt administreres med rifampicin under nøje sikkerheds- og terapeutisk-lægemiddelovervågning. Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosis bør først titreres opad, når behandling med rifampicin er indledt (se pkt. 4.4).
<i>Antipsykotika</i>		
Lurasidon	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lurasidon at stige.	Samtidig administration med lurasidon er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Pimozid	På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning af pimozid forventes koncentrationen at stige.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og pimozid er kontraindiceret, idet risikoen for alvorlige hæmatologiske afvigelser eller andre bivirkninger fra dette lægemiddel øges (se pkt. 4.3).
Quetiapin	På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A forventes koncentrationen af quetiapin at stige.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og quetiapin er kontraindiceret (se pkt. 4.3), idet quetiapin-relateret toksicitet kan øges.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Peroral midazolam: AUC: ↑ 13-gange Parenteral midazolam: AUC: ↑ 4-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres sammen med peroral midazolam (se pkt. 4.3), mens der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og parenteral midazolam. Hvis Lopinavir/Ritonavir Viatris administreres sammen med parenteral midazolam, bør det ske på en intensiv plejeenhed (ICU) eller lignende, der sikrer nøje klinisk overvågning og passende medicinsk håndtering, i tilfælde af respirationsdepression og/eller langvarig sedation. Dosisjustering af midazolam bør især overvejes, hvis der administreres mere end en enkeltdosis af midazolam.
<i>Beta<sub>2</sub>-agonist (langtidsvirkende)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Øget koncentration forventes på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen kan medføre forøget risiko for kardiovaskulære bivirkninger associeret med salmeterol, inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinus-takykardi. Derfor anbefales samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og salmeterol ikke (se pkt. 4.4).
<i>Calcium-antagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nicardipin	Felodipin, nifedipin, nicardipin: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område	Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaktionsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Kortikosteroider</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af CYP3A-induktion af dexamethason.	Klinisk overvågning af terapeutisk effekt og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler administreres samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Inhalations-, injektions- eller intranasal fluticasonpropionat, budesonid, triamcinolon	Fluticasonpropionat, 50 µg intranasalt 4 gange dagligt: Plasmakoncentrationer ↑ Kortisolniveauer ↓ 86%	Der kan forventes større effekt, når fluticasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroidvirkninger, inklusive Cushings syndrom og adrenal suppression, er rapporteret hos patienter, der fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt administreret fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid og triamcinolon. Som konsekvens heraf anbefales samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og disse glukokortikoider ikke, medmindre de potentielle fordele ved behandlingen opvejer risikoen for systemiske virkninger af kortikosteroid (se pkt. 4.4) En dosisreduktion af glukokortikoid bør overvejes med nøje overvågning af lokale og systemiske virkninger eller et skift til et substrat for CYP3A4 (f.eks. beclomethason). Desuden kan gradvis dosisreduktion over en længere periode være nødvendig i tilfælde af tilbagetrækning af glukokortikoid.
<i>Phosphodiesterase-5 (PDE5)-hæmmere</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg to gange dagligt)	Avanafil AUC: ↑ 13-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af avanafil med Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	<u>Behandling af pulmonal arteriel hypertension:</u> Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og sildenafil er kontraindiceret (se



<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	pkt. 4.3). Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og tadalafil anbefales ikke. <u>Erektile dysfunktion:</u> Der skal udvises særlig forsigtighed, når sildenafil eller tadalafil ordineres til patienter, som får Lopinavir/Ritonavir Viatris med øget overvågning af bivirkninger inklusive hypotension, synkope, synsændringer og forlænget erektion (se pkt. 4.4). Sildenafil-dosis bør i intet tilfælde overstige 25 mg i 48 timer, ved samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris og tadalafil-dosis må ikke overstige 10 mg hver 72. time.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Anvendelse af vardenafil med Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<i>Sekalealkaloider</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og sekalealkaloider er kontraindiceret, da det kan føre til akut sekalealkaloider-toksicitet inklusive vasospasmer og iskæmi (se pkt. 4.3).
<i>Gastrointestinal motilitetsmiddel</i>		
Cisaprid	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og cisaprid er kontraindiceret, da risikoen for alvorlige arytmier forårsaget af dette lægemiddel kan øges (se pkt. 4.3).

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Direkte virkende antivirale midler, mod hepatitis C-virus</i>		
<p>Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg en gang dagligt)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 gange C<sub>max</sub>: ↑ 1,87 gange C<sub>24</sub>: ↑ 3,58 gange</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 gange C<sub>max</sub>: ↑ 6,31 gange C<sub>24</sub>: ↑ 20,70 gange</p> <p>(kombination af mekanismer inklusive hæmning af CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Samtidig administration af elbasvir/grazoprevir med Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>
<p>Glecaprevir/pibrentasvir</p>	<p>Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B.</p>	<p>Samtidig administration af glecaprevir/pibrentasvir og Lopinavir/Ritonavir Viatris anbefales ikke på grund af øget risiko for ALT-stigninger forbundet med øget eksponering for glecaprevir.</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg en gang dagligt + 400 mg to gange dagligt)</p> <p>Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg to gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 gange C<sub>max</sub>: ↑ 2,04 gange C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36 gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/efflukstransportører)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Samtidig administration er kontraindiceret.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt blev administreret med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir. Effekten af direkte virkende antivirale midler og lopinavir var sammenlignelig med det, som blev observeret ved administration af lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg en gang dagligt)</p> <p>Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg to gange dagligt</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 gange C<sub>max</sub>: ↑ 4,76 gange C<sub>trough</sub>: ↑ 12,33 gange</p> <p>(hæmning af CYP3A/efflukstransportører)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Serumkoncentrationen af sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af P-glycoprotein, BCRP og OATP1B1/3. Det er dog kun øgningen i voxilaprevir eksponering som vurderes at være klinisk relevant.	Samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir anbefales ikke.
<i>Naturlægemidler</i>		
Perikon ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Koncentrationerne kan være nedsat på grund af induktion af CYP3A af naturlægemidlet perikon.	Naturlægemidler, som indeholder perikon, må ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Påbegyndt behandling med perikon bør stoppes, og hvis det er mulig bør de virale niveauer kontrolleres. Lopinavir-ritonavir-niveauerne kan stige ved stop af behandling med perikon. Det kan være nødvendigt med justering af Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosis. Den inducerende effekt kan vare ved i mindst 2 uger efter ophør med behandling med perikon (se pkt. 4.3). Derfor kan behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris kan startes sikkert 2 uger efter ophør med at behandle med perikon.
<i>Immunsuppressiva</i>		
Cyclosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Koncentrationerne kan være øget på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Hyppigere overvågning af terapeutiske koncentrationer anbefales, indtil disse produkters plasmaniveauer er stabiliseret.
<i>Lipidsænkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Markant forøgede plasmakoncentrationer på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Da øgede koncentrationer af HMG-CoA-reduktase-hæmmere kan forårsage myopati, inklusive rhabdomyolyse, er kombinationen af disse stoffer med Lopinavir/Ritonavir Viatris kontraindiceret (se pkt. 4.3).

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Lipidmodificerende stoffer</i>		
Lomitapid	CYP3A4-hæmmere øger lomitapids eksponering - for stærke hæmmere øges eksponeringen cirka 27 gange. På grund af lopinavir/ritonavirs CYP3A-hæmning forventes koncentrationen af lomitapid at stige.	Samtidig brug af Lopinavir/Ritonavir Viatris med lomitapid er kontraindiceret (se produktresuméet for lomitapid) (se pkt. 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-gange C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-gange På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A.	Kombinationen af Lopinavir/Ritonavir Viatris med atorvastatin anbefales ikke. Hvis anvendelse af atorvastatin vurderes at være strengt nødvendig, bør den lavest mulige dosis atorvastatin administreres med omhyggelig overvågning af sikkerheden (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg en gang dagligt	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-gange C <sub>max</sub> : ↑ 5-gange Da rosuvastatin metaboliseres dårligt af CYP3A4, er der set en stigning i dets plasmakoncentrationer. Mekanismen bag denne interaktion kan skyldes hæmning af transportproteiner.	Der bør udvises forsigtighed og nedsat dosis bør overvejes, når Lopinavir/Ritonavir Viatris administreres sammen med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin eller pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Der forventes ingen klinisk relevant interaktion. Pravastatin metaboliseres ikke af CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvist af CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktase-hæmmer er indiceret, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorphin, 16 mg en gang dagligt	Buprenorphin: ↔	Dosis justering er ikke nødvendig.
Methadon	Methadon: ↓	Overvågning af plasmakoncentrationerne af methadon anbefales.
<i>Orale kontræptiva</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	I tilfælde af samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris med kontræptiva, som indeholder ethinylestradiol (uanset kontræptiva-formuleringen, f.eks. peroral eller plaster), skal der anvendes supplerende svangerskabsforebyggende metoder.

<b>Samtidigt administreret lægemiddel efter terapeutisk område</b>	<b>Virkning på lægemiddelniveauer Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaktionsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig administration med Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Midler til rygeophør</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolit, hydroxybupropion: AUC og C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Denne virkning kan skyldes induktion af bupropion-metabolisme.	Hvis samtidig administration af lopinavir/Ritonavir Viatris med bupropion vurderes at være uundgåelig, bør dette, på trods af den observerede induktion, gøres under nøje klinisk overvågning af bupropions effekt uden at overskride den anbefalede dosis.
<i>Thyroideahormoner</i>		
Levothyroxin	Der er rapporteret postmarketing tilfælde, som indikerer en mulig interaktion mellem levothyroxin og produkter, der indeholder ritonavir.	Thyroidea-stimulerende hormon (TSH) skal som minimum monitoreres hos patienter i behandling med levothyroxin den første måned efter start og/eller afslutning på lopinavir/ritonavir-behandling.
<i>Vasodilaterende midler</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavirs plasmakoncentrationer kan falde på grund af bosentans induktion af CYP3A4.  Bosentan: AUC: ↑ 5-gange C <sub>max</sub> : ↑ 6-gange Initialt, bosentan C <sub>min</sub> : ↑ omkring 48-gange. På grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A4.	Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af Lopinavir/Ritonavir Viatris og bosentan. Når Lopinavir/Ritonavir Viatris administreres samtidig med bosentan, bør effekten af hiv-behandlingen overvåges, og patienterne bør følges tæt og overvåges for bosentan-toksicitet, især i de første uger af den samtidige behandling.
Riociguat	Serumkoncentrationen kan øges på grund af lopinavir/ritonavirs hæmning af CYP3A og P-gp.	Samtidig administration af riociguat og Lopinavir/Ritonavir Viatris anbefales ikke (se pkt. 4.4 og se produktresuméet for riociguat).
<i>Andre lægemidler</i>		
På grundlag af kendte metaboliske profiler forventes der ikke klinisk signifikante interaktioner mellem Lopinavir/Ritonavir Viatris og dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azithromycin eller fluconazol.		

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Graviditet

Når det besluttet at bruge antiretrovirale stoffer til behandling af hiv-infektion hos gravide kvinder og dermed formindske risikoen for vertikal transmission af hiv til nyfødte, bør der som en generel regel tages hensyn til data fra dyrestudier og klinisk erfaring fra gravide kvinder med henblik på at karakterisere sikkerheden for fosteret.

Lopinavir/ritonavir er undersøgt i over 3000 gravide kvinder, hvoraf over 1000 i det første trimester.

Gennem postmarketing overvågning i det Antiretrovirale Graviditetsregister, etableret i januar 1989, er der ikke rapporteret om forøget risiko for fødselsdefekter ved eksponering for lopinavir/ritonavir blandt mere end 1000 kvinder, som blev eksponeret i første trimester. Prævalensen af fødselsdefekter efter eksponering for lopinavir i et vilkårligt trimester er sammenlignelig med den prævalens, som ses i den almindelige befolkning. Der blev ikke set noget mønster i fødselsdefekter, som kan tyde på en fælles ætiologi. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). På grundlag af de nævnte data er der sandsynligvis ingen risiko for misdannelser hos mennesker. Hvis det er klinisk nødvendigt, kan lopinavir bruges til gravide.

### Amning

Udskillelse af lopinavir i mælk er vist i rottestudier. Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i human mælk. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Dyrestudier indikerer ikke, at lopinavir/ritonavir har effekt på fertiliteten. Der er ingen tilgængelige humane data vedrørende lopinavirs effekt på fertilitet.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Der er ikke udført studier af påvirkning af evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Patienterne bør informeres om, at der er rapporteret om kvalme ved behandling med lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.8).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af lopinavir/ritonavir er blevet undersøgt hos over 2.600 patienter i kliniske afprøvninger fase II/IV. Over 700 fik en dosis på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang dagligt. I nogle studier blev lopinavir/ritonavir anvendt i kombination med efavirenz og nevirapin sammen med nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTIs).

De almindeligste bivirkninger relateret til lopinavir/ritonavir-behandling i de kliniske studier var diarré, kvalme, opkastning, hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi. Risikoen for diarre kan være større hos patienter, som får lopinavir/ritonavir en gang dagligt. Diarré, kvalme og opkastning kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, mens hypertriglyceridæmi og hyperkolesterolæmi kan forekomme senere. Bivirkninger under behandlingen medførte, at 7% af personerne i fase II-IV-studierne afsluttede studiet for tidligt.

Det er vigtigt at bemærke, at tilfælde af pankreatitis er blevet rapporteret hos patienter, der fik lopinavir/ritonavir, deriblandt patienter der udviklede hypertriglyceridæmi. Derudover er der i sjældne tilfælde blevet rapporteret forlænget PR-interval under lopinavir/ritonavir-behandling (se pkt. 4.4).

### Bivirkninger i tabelform

*Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring post-marketing fra voksne og pædiatriske patienter:*

Nedenstående hændelser er blevet identificeret som bivirkninger. Hyppighedskategorien inkluderer alle rapporterede tilfælde af moderat til svær grad uanset den individuelle kausalitetsvurdering. Bivirkningerne er opført efter organsystemet. Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjældnen ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### Bivirkninger i kliniske studier og post-marketing for voksne

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Øvre luftvejsinfektioner
	Almindelig	Nedre luftvejsinfektioner, hudinfektioner herunder cellulit, follikulit og furunkler
Blod og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, leukopeni, neutropeni, lymfadenopati
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed inklusive urticaria og angioødem
	Ikke almindelig	Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom
Det endokrine system	Ikke almindelig	Hypogonadisme
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Blodglucoseforstyrrelser herunder diabetes mellitus, hypertriglyceridæmi, hyperkolesterolemie, vægttab, nedsat appetit
	Ikke almindelig	Vægtstigning, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst
	Ikke almindelig	Abnorme drømme, nedsat libido
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine (inklusive migræne), neuropati (inklusive perifer neuropati), svimmelhed, søvnløshed
	Ikke almindelig	Cerebrovaskulært attack, kramper, dysgeusi, agusi, tremor
Øjne	Ikke almindelig	Svækket syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus, vertigo
Hjerte	Ikke almindelig	Aterosklerose såsom myokardieinfarkt <sup>1</sup> , atrioventrikulært blok, trikuspidalklapinsufficiens
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Dyb venetrombose
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarre, kvalme
	Almindelig	Pankreatit <sup>1</sup> , opkastning, gastroøsofageal refluxsygdom, gastroenterit og colitis, mavesmerter øvre og nedre), abdominal distension, dyspepsi, hæmorider, flatulens
	Ikke almindelig	Gastrointestinal blødning inklusive gastrointestinal ulcus, duodenit, gastrit og rektalblødning, stomatit og mundsår, fækal inkontinens, obstipation, mundtørhed
Lever og galdeveje	Almindelig	Hepatit herunder stigning i AST, ALT og GGT
	Ikke almindelig	Gulsot, leversteatosis, hepatomegali, kolangit, hyperbilirubinæmi

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt inklusive makulopapuløst udslæt, dermatit/udslæt inklusive eksem og seboreisk dermatit, nattesved, pruritus
	Ikke almindelig	Alopeeci, kapillarit, vaskulit
	Sjælden	Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Myalgi, muskuloskeletale smerter inklusive artralgi og rygmerter, muskellidelser så som svaghed og spasmer
	Ikke almindelig	Rabdomyolyse, osteonekrose
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nedsat kreatinin-clearance, nefrit, hæmaturi
	Ikke kendt	Nephrolithiasis
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Erekttil dysfunktion, menstruationsforstyrrelser - amenoré, menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed inklusive asteni

<sup>1</sup> Se pkt. 4.4: pankreatit og lipider

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om Cushings syndrom hos patienter, som fik ritonavir og inhaleret eller intranasalt fluticasonpropionat; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider, som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se punkt 4.4 og 4.5).

Der er rapporteret om øget kreatinphosphokinase (CPK), myalgi, myositis og sjældne tilfælde af rabdomyolyse med proteasehæmmere, særligt i kombination med nukleosid revers transkriptase hæmmere.

#### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt ved indledningen af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Der er også rapporteret autoimmune sygdomme (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis). Den rapporterede tid til reaktionen indtræder, er dog mere variabel, og reaktionen kan forekomme flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med almindeligt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette er ukendt (se punkt 4.4).

#### Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen hos børn på 2 år og ældre, svarer til den, der ses hos voksne (se tabellen i punkt b).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).



## 4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med en akut overdosis af lopinavir/ritonavir i mennesker.

De kliniske bivirkninger observeret i hunde inkluderer spytafsondring, emesis, og diarré/unormal afføring. Tegn på toksicitet i mus, rotter eller hunde inkluderede nedsat aktivitet, ataksia, emaciatio, dehydrering og tremor.

Der er ingen specifik modgift mod en overdosis af lopinavir/ritonavir. Behandling af overdosering med lopinavir/ritonavir bør bestå i generelle forholdsregler såsom overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. Hvis påkrævet kan eliminering af ikke-absorberede aktivt stof opnås ved emesis eller maveskylning. Ligeledes kan administration af aktivt kul anvendes for at lette fjernelsen af ikke-absorberet aktivt stof. Da lopinavir/ritonavir er stærkt proteinbundet, vil dialyse ikke i væsentligt omfang kunne bidrage til udskillelse af stoffet.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiviralt middel til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer, ATC-kode: J05AR10

#### Virkningsmekanisme

Lopinavir giver lopinavir/ritonavir dets antivirale effekt. Lopinavir hæmmer hiv-1- og hiv-2-proteasen. Hæmning af hiv-protease forhindrer spaltningen af *gag-pol* polyproteinet, hvilket resulterer i dannelsen af umodne, ikke-infektive virus.

#### Indvirkning på elektrokardiogram

QTcF-intervallet blev evalueret i et randomiseret, placebo og aktiv (moxifloxacin 400 mg en gang dagligt) kontrolleret overkrydsnings-studie hos 39 raske voksne, med 10 målinger over 12 timer på dag 3. De maksimale gennemsnitlige (95% øvre konfidensgrænse) forskelle i QTcF fra placebo var henholdsvis 3,6 (6,3) og 13,1(15,8) for 400/100 mg to gange dagligt og supratherapeutisk 800/200 mg to gange dagligt LPV/r. Den inducerede QRS-interval-forlængelse fra 6 ms til 9,5 ms med høj-dosis lopinavir/ritonavir (henholdsvis 800/200 mg to gange daglig) medvirker til QT-forlængelse. Ved steady state resulterede de to regimer i eksponering på dag 3, som var tilnærmelsesvis 1,5 og 3-gange højere end dem, som blev set med den anbefalede LPV/r dosis en gang dagligt eller to gange dagligt. Ingen individer oplevede en stigning i QTcF på  $\geq 60$  ms fra *baseline* eller et QTcF-interval, som oversteg den potentielt kliniske relevante grænse på 500 ms.

På dag 3 blev også set beskeden forlængelse af PR-intervallet hos individer, som fik lopinavir/ritonavir i det samme studie. De gennemsnitlige ændringer i PR-interval fra *baseline* strækker sig fra 11,6 ms til 24,4 ms i et interval på 12 timer efter dosen. Det maksimale PR-interval var 286 ms og der blev ikke observeret nogen anden- eller tredjegrads hjerte-blokade (se pkt. 4.4).

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Lopinavirs antivirale effekt mod laboratorie og kliniske hiv-stammer *in vitro* er undersøgt i henholdsvis akut inficerede lymfoblast cellelinjer og perifere blodlymfocytter. Den gennemsnitlige IC<sub>50</sub> for lopinavir mod 5 forskellige hiv-1-laboriestammer var 19 nM i fravær af humant serum. Den gennemsnitlige IC<sub>50</sub> for lopinavir mod hiv-1<sub>IIIB</sub> i MT4 celler var 17 nM og 102 nM ved henholdsvis fravær eller tilstedeværelse af 50 % humant serum. Den gennemsnitlige IC<sub>50</sub> for lopinavir mod flere kliniske hiv-1-isolater var 6.5 nM i fravær af humant serum.

## Resistens

### *Bedømmelse af in-vitro resistens*

Hiv-1-isolater med nedsat følsomhed overfor lopinavir er blevet udvalgt *in vitro*. Hiv-1 blev inkuberet *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir plus ritonavir i koncentrationer, der svarer til de forskellige plasmakoncentrationer, der ses under behandling med lopinavir/ritonavir. Genotypiske og fænotypiske analyser af udvalgte virus fra disse inkubationer indikerer at tilstedeværelsen af ritonavir, i de anvendte koncentrationer, ikke påvirker selektionen af lopinavir-resistente virus målbart. Alt i alt, antyder *in vitro* karakteriseringen af den fænotypiske krydsresistens mellem lopinavir og andre proteasehæmmere at nedsat følsomhed overfor lopinavir er tæt korreleret til en nedsat følsomhed overfor ritonavir og indinavir, mens der ikke er tæt korrelation med nedsat følsomhed overfor amprenavir, saquinavir og nelfinavir.

### *Analyse af resistens hos ARV-naive patienter*

I kliniske studier, hvor der kun er analyseret et begrænset antal isolater, er resistens overfor lopinavir kun observeret hos naive patienter, som havde væsentlig proteasehæmmer resistens ved baseline. Se yderligere detaljer i beskrivelsen af de kliniske studier.

### *Analyse af resistens hos PI-erfarne patienter*

Bedømmelse af resistens mod lopinavir hos patienter, hvor tidligere behandling med proteasehæmmere var mislykkedes, var karakteriseret ved analyse af isolater fra længderetningen fra 19 proteasehæmmer-erfarne forsøgspersoner i 2 fase II- og et fase III-studie, som enten oplevede ufuldstændig virologisk undertrykkelse eller viral rebound efter initial respons på lopinavir/ritonavir, og som udviste trinvis voksende *in vitro*-resistens mellem baseline og rebound (defineret som tilsynekomst af nye mutationer eller 2-gange ændring i fænotype-følsomhed for lopinavir). Forøgelse af resistens var mest almindelig i forsøgspersoner, hvis baseline-isolater havde adskillige proteasehæmmer-associerede mutationer, men < 40-gange formindsket følsomhed for lopinavir ved baseline. Mutation V82A, I54V og M46I forekom med største hyppighed. Mutation L33F, I50V og V32I kombineret med I47V/A blev også observeret. De 19 isolater demonstrerede en 4,3-gange stigning i IC<sub>50</sub> sammenlignet med baseline-isolater (fra 6,2- til 43-gange, sammenlignet med vild-type virus).

Genotypiske korrelationer for nedsat fænotypisk følsomhed overfor lopinavir i virus udvalgt ved brug af andre proteasehæmmere. Lopinavirs antivirale effekt *in vitro* blev undersøgt mod 112 kliniske isolater udtaget fra patienter, hvor behandling med en eller flere proteasehæmmere havde været uden effekt. I denne gruppe var følgende mutationer i hiv-protease forbundet med nedsat følsomhed overfor lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Middeltallet for IC<sub>50</sub> for lopinavir mod isolater med 0-3, 4-5, 6-7 og 8-10 mutationer i de aminosyre codons, der er beskrevet ovenfor, var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 gange højere end EC<sub>50</sub> mod vildtype hiv. De 16 virus, der udviste > 20 gange forskel i følsomhed havde alle mutationer ved codon 10, 54, 63 og 82 og/eller 84. Desuden havde de et middeltal på 3 mutationer i aminosyre codon 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillæg til mutationerne beskrevet ovenfor er mutation V32I og I47A blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik lopinavir/ritonavir-behandling, og mutation I47A og L76V er blevet observeret i rebound-isolater med nedsat lopinavir-følsomhed hos proteasehæmmer-erfarne-patienter, som fik lopinavir/ritonavir-behandling

Konklusioner vedrørende betydningen af særlige mutationer eller mutationsmønstre, kan blive ændret ved fremkomst af yderligere data, og det anbefales altid at rådføre sig med gældende fortolkningssystemer til analyse af resistenstestresultater.

### *Antiviral aktivitet af lopinavir/ritonavir hos patienter, hvor behandling med proteasehæmmere ikke virker*

Den kliniske relevans af nedsat følsomhed for lopinavir *in vitro* er blevet undersøgt ved at bestemme det virologiske respons for lopinavir/ritonavir-behandling, med hensyn til viral genotype og fænotype ved baseline, hos 56 patienter, der tidligere var blevet behandlet med proteasehæmmere uden effekt. EC<sub>50</sub> af lopinavir mod de 56 virale isolater ved baseline var fra 0,6 til 96 gange højere end EC<sub>50</sub> mod

vildtype hiv. Efter 48 ugers behandling med lopinavir/ritonavir, efavirenz og nukleosid revers transkriptasehæmmere, blev plasma hiv-RNA  $\leq 400$  kopier/ml observeret hos 93 % (25/27), 73% (11/15), og 25 % (2/8) af patienterne med følsomhed ved baseline, der var henholdsvis  $< 10$  gange, 10-40 gange, og  $> 40$  gange nedsat overfor lopinavir. Desuden blev et virologisk respons observeret hos 91 % (21/23), 71 % (15/21), og 33 % (2/6) patienter med henholdsvis 0-5, 6-7 og 8-10 mutationer af de mutationer i hiv-protease, der er nævnt ovenfor, som relaterer til nedsat følsomhed til lopinavir in vitro. Da disse patienter ikke tidligere har været udsat for hverken lopinavir/ritonavir eller efavirenz, kan en del af dette respons skyldes efavirenz' antivirale aktivitet, især hos patienter der er inficeret med virus med udtalt lopinavir-resistens. Studiet havde ingen kontrolgruppe af patienter, der ikke fik lopinavir/ritonavir.

### Krydsresistens

Aktivitet af andre proteasehæmmere for isolater, som udviklede voksende resistens mod lopinavir efter behandling med lopinavir/ritonavir hos proteasehæmmer-erfarne-patienter: Tilstedeværelse af krydsresistens mod andre proteasehæmmere blev analyseret i 18 rebound-isolater, som havde vist udvikling af resistens mod lopinavir under 3 fase II-studier og et fase III- studie med lopinavir/ritonavir i proteasehæmmer-erfarne-patienter. Den gennemsnitlige sammenlægnings af  $IC_{50}$  for lopinavir for disse 18 isolater ved *baseline* og rebound var henholdsvis 6.9- og 63-gange sammenlignet med vildtype-virus. I almindelighed enten beholdt (hvis krydsresistente ved *baseline*) eller udviklede isolater, der var rebound, signifikant krydsresistens mod indinavir, saquinavir eller atazanavir. Der blev set beskedent fald i amprenavir-aktivitet med en gennemsnitlig stigning af  $IC_{50}$  fra 3.7 – til 8-gange i henholdsvis *baseline*- og rebound-isolater. Isolaterne bibeholdt følsomhed for tipranavir med en gennemsnitlig stigning af  $IC_{50}$  i henholdsvis *baseline*- og rebound-isolater på 1.9- og 1.8 gange, sammenlignet med vild-type virus. Se produktresuméet for Aptivus for yderligere information om anvendelsen af tipranavir, inklusive genotype forudsigtelse af respons, i behandling af lopinavir-resistent hiv-1-infektion.

### Kliniske resultater

Lopinavir/ritonavirs virkning (i kombination med andre antiretrovirale stoffer) på biologiske markører (plasma-hiv-RNA-niveauer og CD4+ T-celletælling) er blevet vurderet i kontrollerede studier med lopinavir/ritonavir af 48 uger til 360 ugers varighed.

#### *Voksne*

Patienter uden forudgående antiretroviral behandling

Studie M98-863 var en randomiseret, dobbeltblind afprøvning af lopinavir/ritonavir (400/100 mg to gange dagligt) hos 653 antiretroviral-naive patienter sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre gange dagligt), og alle patienter fik samtidig stavudin og lamivudin. Gennemsnitlig *baseline* CD4+ T-celletal var 259 celler/mm<sup>3</sup> (interval: 2 til 949 celler/ mm<sup>3</sup>) og gennemsnitlig *baseline* plasma hiv-1-RNA var 4,9 log<sub>10</sub> kopier/ml (interval: 2,6 til 6,8 log<sub>10</sub> kopier/ml).

Tabel 1

<b>Resultater ved uge 48: Studie M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
hiv-RNA $< 400$ kopier/ml*	75%	63%
hiv-RNA $< 50$ kopier/ml*†	67%	52%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ) fra <i>baseline</i>	207	195

\* ”intent-to-treat” - analyse, hvor patienter med manglende værdier anses for at have virologisk svigt † p $< 0,001$

113 nelfinavir-behandlede patienter og 74 lopinavir/ritonavir-behandlede patienter havde under behandling hiv-RNA over 400 kopier/ml fra uge 24 til og med uge 96. Af disse kunne isolater fra 96 nelfinavir-behandlede forsøgspersoner og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede forsøgspersoner undersøges ved amplifikation. Resistens mod nelfinavir, defineret som tilstedeværelse af D30N eller L90M-mutation i protease, blev observeret hos 41/96 (43%) patienter. Resistens overfor lopinavir, defineret som tilstedeværelse af enhver primær eller mutation i det aktive site i protease (se ovenfor), blev observeret hos 0/51 (0%) patienter. Mangel på resistens mod lopinavir blev bekræftet med fænotype-analyse.

Studie M05-730 var et randomiseret, åbent multicenter-studie, som sammenlignede behandling med lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt plus tenofovir DF og emtricitabin mod lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt plus tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral-behandlingsnaive patienter. Når man tager den farmakokinetiske interaktion mellem lopinavir/ritonavir og tenofovir i betragtning (se pkt. 4.5), er resultaterne af dette studie muligvis ikke direkte ekstrapolerbare, når der bruges andre basis-regimer med lopinavir/ritonavir. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt (n = 333) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt (n = 331). Yderligere stratificering inden for hver gruppe var 1:1 (tablet over for blød kapsel). Patienterne fik enten tablet- eller den bløde kapsel-formulering i 8 uger, hvorefter alle patienterne i den resterende del af studiet fik tablet-formuleringen en eller to gange dagligt. Patienterne fik emtricitabin 200 mg en gang dagligt og tenofovir DF 300 mg en gang dagligt (ækvivalent med 245 mg tenofovirdisoproxil). Protokoldefineret non-inferioritet af dosering en gang dagligt sammenlignet med dosering to gange dagligt blev påvist, hvis den nedre grænse af 95 % konfidensintervallet for forskellen i forholdet af forsøgspersoner, som responderede (en gang dagligt minus to gange dagligt) udelukkede -12 % ved uge 48. Gennemsnitsalderen for de deltagende patienter var 39 år (interval: 19 til 71); 75 % var kaukasere og 78 % var mænd. Median CD4+ T-celletal ved *baseline* var 216 celler/mm<sup>3</sup> (interval: 20 til 775 celler/mm<sup>3</sup>) og middel plasma-HIV-1 RNA ved *baseline* var 5,0 log<sub>10</sub> kopier/ml (interval: 1,7 til 7,0 log<sub>10</sub> kopier/ml).

Tabel 2

<b>Virologisk respons for forsøgspersoner ved uge 48 og uge 96</b>						
	<b>Uge 48</b>			<b>Uge 96</b>		
	<b>En gang dagligt</b>	<b>To gange dagligt</b>	<b>Forskel [95% CI]</b>	<b>En gang dagligt</b>	<b>To gange dagligt</b>	<b>Forskel [95% CI]</b>
<b>NC= Fejl</b>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3 % [-5,1-7,8]	216/333 (64%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5-2,8]
<b>Observerede data</b>	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]
Middelstigning i CD4+ T-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ) fra <i>baseline</i>	186	198		238	254	

Testresultater for genotyperesistens var tilgængelige til og med uge 96 fra 25 patienter i gruppen med en daglig administration og 26 patienter i gruppen med to daglige administrationer, som havde ufuldstændigt virologisk respons. I gruppen med en daglig administration viste ingen af patienterne lopinavir-resistens, og i gruppen med to daglige administrationer viste 1 patient, som havde signifikant proteasehæmmer-resistens ved *baseline*, yderligere lopinavir-resistens i studiet.

Et længerevarende virologisk respons over for lopinavir/ritonavir (i kombination med nukleosid/nukleotid revers transkriptasehæmmere) er ligeledes observeret i et mindre fase II-studie (M97-720) efter 360 ugers behandling. 100 patienter blev oprindeligt behandlet med lopinavir/ritonavir i studiet (herunder 51 patienter, der fik 400/100 mg to gange dagligt og 49 patienter på enten 200/100 mg to gange dagligt eller 400/200 to gange dagligt). Alle patienter på dosen 400/100 mg to gange daglig skiftede til et åbent studie af lopinavir/ritonavir mellem uge 48 og uge 72. 39 patienter (39 %) afbrød deres deltagelse i studiet, herunder 16 (16 %) som afbrød på grund af

bivirkninger, hvoraf en var associeret med et dødsfald. 61 patienter fuldførte studiet (35 patienter fik den anbefalede dosis på 400/100 mg to gange dagligt gennem hele studiet).

Tabel 3

<b>Resultater ved uge 360: Studie M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 100)</b>
hiv-RNA < 400 kopier/ml	61%
hiv-RNA < 50 kopier/ml	59%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ) fra <i>baseline</i>	501

Gennem 360 ugers behandling blev der udført en succesfuld genotype-analyse af virale isolater hos 19 ud af 28 patienter med bekræftet hiv-RNA over 400 kopier/ml og ingen primære eller aktive site-mutationer i protease (aminosyrer i positionerne 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller proteasehæmmer-fenotyperesistens blev vist.

#### *Antiretroviral-erfarne patienter*

M06-802 var et randomiseret åbent studie, der sammenlignede sikkerhed, tolerabilitet og antiviral aktivitet ved dosering en gang dagligt og dosering to gange dagligt af lopinavir/ritonavir-tabletter hos 599 forsøgspersoner med målbar virusbelastning, mens de fik deres nuværende antivirale behandling. Patienterne havde ikke tidligere været i behandling med lopinavir/ritonavir. De blev randomiseret i forholdet 1:1 til at få enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg en gang dagligt (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt (n = 299). Patienterne fik mindst to nukleosid/nukleotid-revers-transkriptasehæmmere udvalgt af investigator. Den deltagende population var moderat PI-erfarne med mere end halvdelen af patienterne, som aldrig tidligere havde fået PI og omkring 80 % af patienterne, som havde en virusstamme med mindre end 3 PI-mutationer. Gennemsnitsalderen for de deltagende patienter var 41 år (interval: 21 til 73); 51 % var kaukasere og 66 % var mænd. Median CD4+ T-celletal ved *baseline* var 254 celler/mm<sup>3</sup> (interval: 4 til 952 celler/mm<sup>3</sup>) og median plasma-HIV-1 RNA ved *baseline* var 4,3 log<sub>10</sub> kopier/ml (interval: 1,7 til 6,6 log<sub>10</sub> kopier/ml). Omkring 85 % af patienterne havde en virusbelastning på < 100.000 kopier/ml.

Tabel 4

<b>Virologisk respons for forsøgspersoner ved uge 48 studie 802</b>			
	<b>En gang dagligt</b>	<b>To gange dagligt</b>	<b>Forskel [95% CI]</b>
<b>NC= Fejl</b>	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
<b>Observerede data</b>	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Middelstigning i CD4+ T-celletal (celler/mm <sup>3</sup> ) fra <i>baseline</i>	135	122	

Testresultater for genotyperesistens var tilgængelige til og med uge 48 fra 75 patienter i gruppen med en daglig administration og 75 patienter i gruppen med to daglige administrationer, som havde ufuldstændigt virologisk respons. I gruppen med en daglig administration viste 6/75 (8 %) patienter nye primære proteasehæmmermutationer (codon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), ligesom 12/77 (16 %) patienter i gruppen med to daglige administrationer.

#### *Pædiatrisk anvendelse*

M98-940 var et åbent studie af en flydende formulering af lopinavir/ ritonavir med 100 pædiatriske patienter, der enten var antiretroviralt behandlingsnaive (44 %) eller med forudgående behandling med antiretrovirale midler (56 %). Ingen af patienterne var tidligere blevet behandlet med non-nukleosid

revers transkriptasehæmmere. Patienterne blev randomiseret til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m<sup>2</sup> eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m<sup>2</sup>. Behandlingsnaive patienter fik også nukleosid revers transkriptasehæmmere. Patienter med forudgående behandling fik nevirapin plus op til to nukleosid revers transkriptasehæmmere. Sikkerhed, effekt og farmakokinetiske profiler af de to forskellige doser blev bestemt i hver patient efter 3 ugers behandling. Derefter fortsatte alle patienter med 300/75 mg per m<sup>2</sup>. Patienterne havde en gennemsnitsalder på 5 år (interval: 6 måneder til 12 år) og færre end 14 % var under 2 år og 6 patienter var et år eller derunder. Gennemsnitlig CD4+ T-celletal ved *baseline* var 838 celler/mm<sup>3</sup> og gennemsnitlig plasma hiv-1-RNA ved *baseline* var 4,7 log<sub>10</sub> kopier/ml.

Tabel 5

<b>Resultater ved uge 48: Studie M98-940</b>		
	<b>Antiretroviral naive (N = 44)</b>	<b>Antiretroviral erfarne (N = 56)</b>
hiv-RNA < 400 kopier/ml	84%	75%
Gennemsnitlig stigning i CD4+ T-celletælling(celler/mm <sup>3</sup> ) fra <i>baseline</i>	404	284

KONCERT/PENTA 18 er et prospektivt, randomiseret, åbent, multicenter studie, som evaluerede den farmakokinetiske profil, virkning og sikkerhed af vægtbaseret dosering af lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter to gange dagligt over for en gang dagligt som en del af antiretroviral kombinationsbehandling (cART) hos virologisk supprimerede hiv-1-inficerede børn (n=173). Børnene kunne inkluderes, når de var < 18 år, vejede ≥ 15 kg, fik cART, der omfattede lopinavir/ritonavir, havde hiv-1-ribonukleinsyre (RNA) < 50 kopier/ml i mindst 24 uger og var i stand til at synke tabletter. Ved uge 48 var virkning og sikkerhed ved dosering to gange dagligt (n=87) hos den pædiatriske population, som fik lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter, sammenlignelig med resultaterne for virkning og sikkerhed i tidligere studier af lopinavir/ritonavir givet to gange dagligt hos voksen og børn. I løbet af 48 ugers behandling var andelen af patienter, med bekræftet viral rebound ≥ 50 kopier/ml, højere hos de pædiatriske patienter, som fik lopinavir/ritonavir-tabletter en gang dagligt (12 %), end hos de patienter, som fik dosering to gange daglig (8 %, p = 0,19), hovedsagligt på grund af lavere behandlingsoverholdelse i gruppen med en daglig administration. Disse effekt-data, som taler til fordel for regimet med to daglige doser, understøttes af forskelle i farmakokinetiske parametre, der er signifikant bedre for regimet med to daglige administrationer (se pkt. 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber af lopinavir administreret sammen med ritonavir er blevet vurderet i raske, voksne frivillige og i hiv-smittede patienter. Der var ingen betydelige forskelle mellem de to grupper. Lopinavir er grundlæggende fuldstændigt metaboliseret af CYP3A. Ritonavir hæmmer metabolismen af lopinavir og øger derved plasmaniveauet af lopinavir. I forskellige afprøvninger af hiv-smittede patienter ses det, at lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt forårsager gennemsnitlige steady-state lopinavir plasmakoncentrationer, der er 15 til 20 gange højere end ritonavir. Plasmaniveauerne af ritonavir er mindre end 7 % af hvad, der opnås efter en ritonavir dosis på 600 mg to gange dagligt. Antiviral EC<sub>50</sub> af lopinavir *in vitro* er cirka 10 gange lavere sammenlignet med ritonavir. Deraf udledes at lopinavir/ritonavir s antivirale effekt skyldes lopinavir.

### Absorption

Flergangsdosering med 400/100 mg lopinavir/ritonavir to gange dagligt i 2 uger og uden begrænsning af fødeindtagelse forårsager en gennemsnitlig ± SD lopinavir maksimal plasmakoncentration (C<sub>max</sub>) på 12,3 ± 45,4 µg/ml, der fremkommer cirka 4 timer efter administration. Den gennemsnitlige laveste steady-state koncentration før morgen dosis var 8,1 ± 5,7 µg/ml. Lopinavir AUC over et 12 timers doseringsinterval var i gennemsnit 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. Den absolutte biotilgængelighed af lopinavir formuleret med ritonavir er ikke blevet bestemt.

## Fødeindtagelse og virkning på oral absorption

Indtag af en enkelt 400/100 mg dosis af lopinavir/ritonavir-tabletter og et måltid med højt fedtindhold (872 kcal, 56 % fra fedt) var ikke forbundet med nogen signifikante ændringer i  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  i forhold til fastende betingelser. Derfor kan lopinavir/ritonavir-tabletter tages med eller uden mad. Lopinavir/ritonavir-tabletter har også udvist mindre farmakokinetisk variation i forbindelse med et måltid sammenlignet med lopinavir/ritonavir bløde kapsler.

## Fordeling

Ved steady-state er lopinavir cirka 98-99 % bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til alfa-1-syre glucoprotein (AAG) og albumin, men har større affinitet overfor AAG. Ved steady-state forbliver lopinavir proteinbinding konstant, ved en række observerede koncentrationer, efter 400/100 mg lopinavir/ritonavir to gange dagligt, og den er sammenlignelig mellem raske frivillige og hiv-positive patienter.

## Biotransformation

*In vitro* studier med humant hepatiske mikrosomer indikerer at lopinavir fortrinsvis metaboliseres oxidativt. Lopinavir er i høj grad metaboliseret af det hepatiske cytokrom-P450 system, næsten udelukkende af isoenzym CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hæmmer, hvilket hæmmer metabolismen af lopinavir og derved øger plasma niveauer af lopinavir. En afprøvning i mennesker med  $^{14}C$ -lopinavir har vist at 89 % af plasmaradioaktiviteten efter en enkelt 400/100 mg lopinavir/ritonavir-dosis skyldes den aktive modersubstans. Der er identificeret mindst 13 lopinavirmetabolitter i mennesket. 4-oxo- og 4-hydroxymetabolit epimere par er de primære metabolitter med antiviral effekt, men de udgør kun en lille del af den samlede plasmaradioaktivitet. Det er vist, at ritonavir inducerer metaboliske enzymer, som forårsager induktion af dens egen metabolisme, og sandsynligvis induktion af lopinavir metabolisme. Lopinavir koncentrationer før dosering falder med tiden under flergangsdosering indtil et stabilt punkt nås efter cirka 10 dage til 2 ugers behandling.

## Elimination

Efter en dosis 400/100 mg  $^{14}C$ -lopinavir/ritonavir kan cirka  $10,4 \pm 2,3$  % og  $82,6 \pm 2,5$  % af den indgivne dosis genfindes henholdsvis i urin og fæces. Uændret lopinavir udgjorde cirka 2,2 % og 19,8 % af den indgivne dosis i henholdsvis urin og fæces. Efter flergangsdosering bliver mindre end 3 % af lopinavir dosis udskilt uændret i urinen. Lopinavirs effektive halveringstid (fra maksimum til minimum) over et doseringsinterval på 12 timer er i gennemsnit 5-6 timer, og lopinavirs tilsyneladende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/t.

Dosering en gang dagligt: Farmakokinetikken for lopinavir/ritonavir en gang dagligt er blevet evalueret hos hiv-inficerede forsøgspersoner, som var naive over for antiretroviral behandling. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg blev administreret i kombination med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg, som en del af et regime med administration en gang dagligt. Gentagen dosering af 800/200 mg lopinavir/ritonavir en gang dagligt i 2 uger uden måltidsrestriktion (n=16) gav en gennemsnitlig  $\pm$  SD lopinavir peak-plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på  $14,8 \pm 3,5$   $\mu$ g/ml, som forekom cirka 6 timer efter administration. Den gennemsnitlige steady-state dalkoncentration forud for morgendosen var  $5,5 \pm 5,4$   $\mu$ g/ml. Gennemsnitligt AUC for lopinavir over et 24-timers doseringsinterval var  $206,5 \pm 89,7$   $\mu$ g·t/ml.

Sammenlignet med regimet med to daglige administrationer er dosering en gang dagligt forbundet med en reduktion i  $C_{min}/C_{dal}$ -værdierne på cirka 50 %.

## Særlige befolkningsgrupper

### Pædiatriske patienter

Der er en begrænset mængde farmakokinetiske data fra børn under 2 år. Farmakokinetiske parametre af lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt og 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt er blevet undersøgt på i alt 53 pædiatriske patienter i alderen fra 6 måneder til 12 år. Lopinavir gennemsnitlig steady-state AUC, C<sub>max</sub> og C<sub>min</sub> var henholdsvis 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml og 3,4 ± 2,1 µg/ml efter lopinavir/ritonavir oral opløsning 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt uden nevirapin (n = 12) og var henholdsvis 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/ml og 3,6 ± 3,5 µg/ml efter 300/75 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt med nevirapin (n = 12). Behandling med 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt uden nevirapin og 300/75 mg/m<sup>2</sup> to gange dagligt med nevirapin gav lopinavir plasmakoncentrationer, der var sammenlignelige med de plasmakoncentrationer, der blev påvist i voksne efter indtagelse af 400/100 mg to gange dagligt uden nevirapin.

### Køn, race og alder

Farmakokinetiske parametre af lopinavir/ritonavir er ikke blevet undersøgt hos ældre mennesker. Der er ikke fundet nogle farmakokinetiske forskelle relateret til køn i voksne patienter. Der er ikke identificeret farmakokinetiske forskelle relateret til race.

### Graviditet og postpartum

I et åbent farmakokinetisk studie fik 12 hiv-inficerede gravide kvinder, som var under 20. gestationsuge og i antiretroviral kombinationsbehandling, først lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (to 200/50 mg tabletter) to gange dagligt frem til en gestationsalder på 30 uger. Ved en gestationsalder på 30 uger blev dosis øget til 500/125 mg (to 200/50 mg tabletter plus en 100/25 mg tablet) to gange dagligt indtil 2 uger efter, at forsøgspersonerne havde født. Plasmakoncentrationen af lopinavir blev målt over fire 12-timers perioder i løbet af det andet trimester (gestationsuge 20-24), tredje trimester inden dosisøgning (gestationsuge 30), tredje trimester efter dosisøgning (gestationsuge 32) og 8 uger efter fødslen. Den øgede dosis resulterede ikke i en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af lopinavir.

I et andet åbent farmakokinetisk studie fik 19 hiv-inficerede gravide kvinder lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt som en del af en antiretroviral kombinationsbehandling under graviditeten fra før befrugtningen. Der blev taget en række blodprøver før dosering og med intervaller i løbet af 12 timer i 2. og 3. trimester, ved fødslen, og 4–6 uger efter fødslen (hos kvinder som fortsatte behandlingen efter fødslen) til farmakokinetisk analyse af koncentrationen af total og ubundet lopinavir i plasma.

I tabel 6 ses de farmakokinetiske data fra hiv-1-inficerede gravide kvinder, som fik lopinavir/ritonavir-tabletter 400/100 mg to gange dagligt (se pkt. 4.2).

Tabel 6

<b>Gennemsnitlige (% CV) steady-state farmakokinetiske parametre for lopinavir hos hiv-inficerede gravide kvinder</b>			
<b>Farmakokinetiske parametre</b>	<b>2. trimester n = 17*</b>	<b>3. trimester n = 23</b>	<b>Efter fødslen n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•time/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>før dosis</sub> µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C <sub>max</sub>			
** n = 16 for C <sub>før dosis</sub>			



### *Nyreinsufficiens*

Farmakokinetiske parametre af lopinavir/ritonavir er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyreinsufficiens, men da renal clearance af lopinavir er ubetydelig, forventes ingen nedgang af kroppens samlede clearance hos patienter med nyreinsufficiens.

### *Leverinsufficiens*

Steady state farmakokinetiske parametre for lopinavir hos hiv-inficerede patienter med mild til moderat svækket leverfunktion blev sammenlignet med de hiv-inficerede patienter med normal leverfunktion i et multidosis studie med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange daglig. En begrænset stigning i total lopinavir koncentrationer på omkring 30 %, som ikke forventes at have klinisk relevans, blev observeret. (se pkt. 4.2).

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagen administration i gnavere og hunde har påvist de vigtigste målorganer som værende lever, nyre, thyreoidea, milten og cirkulerende røde blodceller. Leverforandringer indikerede cellulær svulmen med fokal degeneration. Mens den eksponering, der gav disse forandringer var sammenlignelige med eller under den kliniske eksponering i mennesker, var doseringen i dyr over 6 gange den anbefalede kliniske dosering. Let renal tubulær degenerering blev udelukkende observeret i mus, der blev eksponeret til mindst to gange den anbefalede humane eksponering, nyrerne var upåvirkede i rotter og hunde. Nedsat serum thyroxin forårsagede en stigning i frigivelse af TSH med efterfølgende follikulær celle hypertrofi i skjoldbruskkirtlerne hos rotter. Disse forandringer var reversible efter ophør med indtagelse af medikamentet og blev ikke observeret hos mus og hunde. Coombs-negative anisocytose og poikilocytose var observeret hos rotter, men ikke i mus eller hunde. Forstørret milt med histiocytose blev set hos rotter men ikke i de andre dyrearter. Serum kolesterol var forhøjet i gnavere, men ikke i hunde, mens triglycerider udelukkende var forhøjet i mus.

I *in vitro* studier blev klonede humane kardiale kalium kanaler (HERG) inhiberet 30 % af de højeste testede koncentrationer af lopinavir/ritonavir, svarende til en lopinavir eksponering på 7 gange det totale og 15 gange det frie peak plasma niveau, som opnås i mennesker ved de maksimalt anbefalede doser. Der blev derimod ved lignende koncentrationer ikke demonstreret nogen repolariseringsforsinkelse på kaninhjerte Purkinjefibre. Lavere koncentrationer af lopinavir/ritonavir gav ikke nogen signifikant kalium (HERG) strøm blokade. Vævsdistributions studier udført på rotter viste ikke nogen signifikant kardialtension af den aktive substans; 72-timers AUC i hjertet var ca. 50 % af den målte plasma AUC. Man kan derfor med rimelighed forvente, lopinavir niveauet i hjertet ikke vil være signifikant højere end plasmaniveauet.

Tydelige U-bølger på elektrokardiogrammet er blevet observeret i hunde i forbindelse med forlænget PR-interval og bradycardia. Disse effekter antages at skyldes elektrolytforstyrrelse.

Den kliniske relevans af disse prækliniske data er ukendt, men det kan ikke udelukkes at dette lægemiddel har potentielle kardiale virkninger (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8).

Embryoføtotoksicitet (spontan abort, nedsat føtal levedygtighed, nedsat føtal kropsvægt, øget frekvens af skeletforandringer) og postnatal udviklingstoksicitet (nedsat overlevelse af afkom) var observeret i rotter ved maternelt toksiske doser. Den systematiske eksponering til lopinavir/ritonavir ved de maternelt og udviklingsmæssigt toksiske doser er lavere end den anbefalede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtids karcinogenicitetsstudier af lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke genotoksisk, mitogen induktion af levertumorer, som generelt menes at have lille relevans for mennesker.

Karcinogenicitetsstudier i rotter viste ingen fund af tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i flere *in vitro* og *in vivo* tests, inklusive Ames bakterielle tilbagemutationsmåling, muselymfomtest, musmikronukleustest og måling af kromosomændringer i humane lymfocytter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletten indeholder

Sorbitanlaurat  
Silica, kolloid vandfri  
Copovidon  
Natriumstearylfumarat

#### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Hydroxypropylcellulose  
Talcum  
Silica, kolloid vandfri  
Polysorbat 80

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

HDPE-flaske: Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Lopinavir/Ritonavir Viatrix 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter

OPA/Al/PVC-aluminium-blisterpakning. Pakningsstørrelser:

- 60 (2 æsker med 30 eller 2 æsker med 30 x 1 enhedsdosis) filmovertrukne tabletter.

HDPE-flaske med hvidt, uigennemsigtigt polypropylenskruelåg med aluminiumsinduktionsforsegling og tørremiddel. Pakningsstørrelser:

- 1 flaske med 60 filmovertrukne tabletter.

#### Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter

OPA/Al/PVC-aluminium-blisterpakning. Pakningsstørrelser:

- 120 (4 æsker med 30 eller 4 æsker med 30 x 1 enhedsdosis) eller 360 (12 æsker med 30) filmovertrukne tabletter.

HDPE-flaske med hvidt, uigennemsigtigt polypropylenskruelåg med aluminiumsinduktionsforsegling og tørremiddel. Pakningsstørrelser:

- 1 flaske med 120 filmovertrukne tabletter.
- Multipakning med 360 (3 flasker med 120) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 14 januar 2016

Dato for seneste fornyelse: 16 november 2020

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af det pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. AETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON MED BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir i en formulering sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

120 (4 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter  
120x1 (4 pakninger med 30x1) filmovertrukne tabletter  
360 (12 pakninger med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. Særlig ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDERKARTON MED BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir i en formulering sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. Særlig ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/004 - 120 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1067/006 - 120x1 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1067/005 - 360 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON (FLASKE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir i en formulering sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationsVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke synkes.

**6. Særlig ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1067/008

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDERKARTON MED FLASKEMULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir i en formulering sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

Multipakning: 360 (3 flasker med 120) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationsVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDERKARTON MED FLASKEMULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir i en formulering sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

120 filmovertrukne tabletter

En del af en multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationsVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Tørremidlet må ikke synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****FLASKEETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg lopinavir i en formulering sammen med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
120 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationsVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDERKARTON MED BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lopinavir i en formulering sammen med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

60 (2 æsker med 30) filmovertrukne tabletter

60x1 (2 æsker med 30x1) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDERKARTON MED BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lopinavir i en formulering sammen med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

30 filmovertrukne tabletter  
30x1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. Særlig ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/001 - 60 filmovertrukne tabletter  
EU/1/15/1067/002 - 60x1 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON (FLASKE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lopinavir i en formulering sammen med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Tørremidlet må ikke synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**FLASKE (ETIKET)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg lopinavir i en formulering sammen med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forstærker.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet  
60 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG administrationsVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. Særlig ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1067/003

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Ikke relevant

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Ikke relevant

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter lopinavir/ritonavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Sådan skal du tage Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

- Din læge har ordineret lopinavir/ritonavir som hjælp til at kontrollere din hiv-infektion (humant immundefektvirus-infektion). Det gør lopinavir/ritonavir ved at nedsætte den hastighed, hvormed infektionen breder sig i kroppen.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris helbreder ikke hiv-infektion eller aids.
- Lopinavir/ritonavir kan anvendes af børn fra 2 år, unge og voksne, der er smittet med hiv, som er den virus, der forårsager AIDS.
- Lopinavir/ritonavir indeholder de aktive stoffer lopinavir og ritonavir. Lopinavir/ritonavir er et antiretroviralt lægemiddel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes proteasehæmmere.
- Lopinavir/ritonavir ordineres til brug i kombination med andre antivirale lægemidler. Din læge vil diskutere med dig og afgøre, hvilke lægemidler der er mest velegnede til dig.

#### 2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris

##### Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris hvis:

- du er allergisk over for lopinavir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lopinavir/Ritonavir Viatris (angivet i punkt 6);
- du har alvorlige leverproblemer.

##### Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med nogen af følgende lægemidler

- astemizol eller terfenadin (bruges normalt til behandling af allergisymptomer – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept);
- midazolam, når det tages oralt (gennem munden) eller triazolam (bruges til at lindre angst og/eller afhjælpe søvnbesvær);
- pimoqid (bruges til behandling af skizofreni);
- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolær lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);
- lurasidon (bruges til behandling af depression);

- ranolazin (bruges til behandling af kronisk smerte i brystet [angina]);
- cisaprid (bruges til lindring af visse maveproblemer);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin (brugt til behandling af migræne);
- amiodaron, dronedaron (brugt til behandling af unormal hjerterytme);
- lovastatin, simvastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges til at behandle symptomer på forstørret blærehalskirtel hos mænd (godartet prostatahyperplasi));
- fusidinsyre (brugt til behandling af hudinfektioner forårsaget af *Staphylococcus* bakterier såsom børnesår og eksem med betændelse. Fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led kan tages med rådgivning fra lægen (se **Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- colchicin (brugt til behandling af urinsyregigt), hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se punktet **Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- elbasvir/grazoprevir (bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV];
- neratinib (bruges til at behandle brystkræft);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af potensproblemer);
- sildenafil ved brug til behandling af unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension). Sildenafil brugt til at behandle potensproblemer kan tages efter lægens vejledning (se punktet **Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*).

**Se listen med lægemidler nedenfor under ‘Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris’** for at få oplysninger om visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Hvis du i øjeblikket tager et af disse lægemidler, skal du bede din læge om at foretage de nødvendige ændringer enten i behandlingen af dine andre sygdomme eller i din antiretrovirale behandling.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Lopinavir/Ritonavir Viatris.

### **Vigtig information**

- Personer, der tager lopinavir/ritonavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv og aids. Det er derfor vigtigt, at din læge fortsat overvåger dig, mens du tager lopinavir/ritonavir.

### **Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft**

- **Hæmofili A og B**, da lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for blødning.
- **Diabetes**, da der er rapporteret om forhøjet blodsukker hos patienter i behandling med lopinavir/ritonavir.
- **Tidligere leverproblemer**, da patienter, som tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få alvorlige og eventuelt dødbringende leverbivirkninger.



## Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn oplever

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, åndedrætsbesvær og svær muskelsvaghed i benene og armene, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede mælkesyre-niveauer.
- Tørst, hyppig vandladning, sløret syn eller vægttab, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede blodsukkerniveauer.
- Kvalme, opkastning og mavesmerter, da en stor stigning i mængden af triglycerider (fedtstoffer i blodet) anses for at være en risikofaktor for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), og disse symptomer kan tyde på denne sygdom.
- Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, så kroppen bliver i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.  
Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige behandling.
- **Stivhed i led, ømhed og smerter** (især i hofte, knæ og skulder) og indskrænket bevægelighed, da nogle patienter, som tager disse lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør som følge af nedsat blodtilførsel til knoglen). Længden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, indtagelse af alkohol, svær immunosuppression (nedsat aktivitet i immunsystemet), højere legemsmasseindeks (BMI) m.m. kan være nogle af de risikofaktorer, der er, for at udvikle denne sygdom.
- **Muskelsmerter**, ømhed eller svækkelse, især i kombination med disse lægemidler. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.
- Symptomer på svimmelhed, uklarhed, besvimelse eller fornemmelse af unormal hjerterytme. Lopinavir/ritonavir kan forårsage ændringer i din hjerterytme og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse forandringer kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

## Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris

### Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- medicin mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. trazodon, bupropion);
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin og valproat);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- lægemidler mod urinsyre-gigt (f.eks. colchicin). Du må ikke tage Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med colchicin, hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se også punktet ”**Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris**” ovenfor);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin, delamanid);
- antivirale midler, som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virusinfektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir);
- lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (f.eks. sildenafil og tadalafil);
- fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led (f.eks. osteomyelitis);

- hjertemedicin, herunder:
  - digoxin;
  - calciumantagonister (f.eks. felodipin, nifedipin, nicardipin);
  - lægemidler, der anvendes mod uregelmæssig hjerterytme (f.eks. bepridil, systemisk lidocain, quinidin);
- hiv-CCR5-antagonister (f.eks. maraviroc);
- hiv-1-integrase-hæmmer (f.eks. raltegravir);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);
- lægemidler mod astma og andre lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (f.eks. salmeterol);
- lægemidler mod unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lægemidler, som påvirker immunsystemet (f.eks. ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- lægemidler, som bruges til rygeophør (f.eks. bupropion);
- smertestillende lægemidler (f.eks. fentanyl);
- morfinlignende lægemidler (f.eks. methadon);
- non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs) (f.eks. efavirenz, nevirapin);
- oral prævention eller depotplaster til forebyggelse af graviditet (se nedenstående afsnit med overskriften **Præventionsmidler**);
- proteasehæmmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- beroligende lægemidler (f.eks. midazolam indgivet ved injektion);
- steroider (f.eks. budesonid, dexamethason, fluticasonpropionat, ethinylestradiol, triamcinolon).

**Se listen over lægemidler ovenfor ‘Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med nogen af følgende lægemidler’ for at få oplysninger om lægemidler, som du ikke må tage sammen med lopinavir/ritonavir.**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

#### **Lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Tag ikke lopinavir/ritonavir**, hvis du i øjeblikket tager avanafil eller vardenafil.
- Du må ikke tage lopinavir/ritonavir, hvis du tager sildenafil for at behandle unormalt forhøjet blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (se også punktet **Tag ikke Lopinavir/ritonavir Viatris** ovenfor).
- Hvis du tager sildenafil eller tadalafil og lopinavir/ritonavir sammen, kan du risikere at få bivirkninger såsom lavt blodtryk, besvimelse, synsændringer og rejsning af penis, der varer mere end 4 timer. Hvis en rejsning varer mere end 4 timer, skal du søge lægehjælp **omgående** for at undgå permanent skade af penis. Din læge kan forklare disse symptomer nærmere.

#### **Præventionsmidler**

- Hvis du i øjeblikket bruger et oralt præventionsmiddel eller et depotplaster til forebyggelse af graviditet, skal du bruge et supplerende eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom), da lopinavir/ritonavir kan forringe virkningen af orale præventionsmidler og depotplastre.

## Graviditet og amning

- Fortæl **omgående** din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, eller hvis du ammer.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Lopinavir/ritonavir er ikke specifikt afprøvet med hensyn til mulige virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Undlad at køre bil eller betjene maskiner, hvis du får en eller flere bivirkninger (f.eks. kvalme), som påvirker din evne til at gøre dette på forsvarlig vis. Kontakt din læge.

## Lopinavir/Ritonavir Viatris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Lopinavir/Ritonavir Viatris

Det er vigtigt, at Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletter synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses. Patienter, som har problemer med at synke tabletterne, skal undersøge om der findes bedre egnede formuleringer.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl om, hvordan du skal tage medicinen, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

## Hvor meget Lopinavir/Ritonavir Viatris skal der tages og hvornår?

### Brug til voksne

- Den sædvanlige voksendosis er 400 mg/100 mg to gange dagligt, dvs. hver 12. time, sammen med andre anti-hiv-lægemidler. Voksne patienter, som ikke tidligere har taget anden antiviral medicin, kan også tage lopinavir/ritonavir-tabletter en gang daglig som en 800 mg/200 mg dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage. Voksne patienter, som tidligere har taget anden antiviral medicin kan tage lopinavir/ritonavir-tabletter en gang dagligt som en 800 mg/200 mg dosis, hvis deres læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt.
- Lopinavir/ritonavir må ikke tages en gang daglig med efavirenz, nevirapin, carbamazepin, phenobarbital og phenytoin.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

### Brug til børn

- Til børn vil lægen fastsætte den korrekte dosis (antal tabletter) på baggrund af barnets højde og vægt.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Lopinavir/ritonavir fås også som 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter.

## Hvis du eller dit barn har taget for meget Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Hvis du bliver klar over, at du har taget for meget lopinavir/ritonavir, skal du straks kontakte din læge.
- Hvis du ikke kan komme i kontakt med din læge, skal du henvende dig på hospitalet.

## **Hvis du eller dit barn har glemt at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris**

### Hvis du tager lopinavir/ritonavir to gange daglig

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 6 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.
- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 6 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### Hvis du tager lopinavir/ritonavir en gang dagligt

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 12 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.
- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 12 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

## **Hvis du eller dit barn holder op med at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Du må ikke ændre eller holde op med at tage den daglige dosis lopinavir/ritonavir uden først at konsultere din læge.
- Du skal altid tage lopinavir/ritonavir to gange dagligt for at bidrage med kontrollere din hiv-infektion, lige meget hvor meget bedre du føler dig.
- Hvis du tager lopinavir/ritonavir som anbefalet, burde du få de bedste muligheder for at forsinke udvikling af resistens over for medicinen.
- Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage lopinavir/ritonavir som anvist, skal du straks informere din læge om det.
- Sørg altid for at have tilstrækkeligt med lopinavir/ritonavir på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospital, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med lopinavir/ritonavir, indtil du kan få en ny forsyning.
- Fortsæt med at tage denne medicin, indtil lægen anbefaler noget andet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af lopinavir/ritonavir, og bivirkninger, der kan opstå pga. andre lægemidler, som du tager samtidig, eller som skyldes komplikationer forbundet med hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

**Følgende bivirkninger er rapporteret af patienter, som tog denne medicin.** Du skal straks underrette din læge om disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden varer ved eller forværres, skal du søge lægehjælp.

**Meget almindelige:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- diarré;
- kvalme
- øvre luftvejsinfektion.

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- betændelse i bugspytkirtlen;
- opkastning, forstørret mave, smerter i den nederste og øverste del af maven, luft i tarmen, fordøjelsesbesvær, nedsat appetit, tilbageløb af maveindholdet til spiserøret, hvilket kan give smerter;
  - **Fortæl det altid til lægen**, hvis du får kvalme, opkastning eller mavesmerter, da dette kan være tegn på pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- hævelse eller betændelse i maven eller tarmene;
- forhøjet kolesterolniveau i dit blod, forhøjet triglyceridniveau (en slags fedt) i dit blod, højt blodtryk;
- nedsættelse af kroppens evne til at forbrænde sukker herunder diabetes mellitus, vægttab;
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal hvide blodlegemer, der normalt bruges til at bekæmpe infektioner;
- udslæt, eksem, ophobning af skæl af fedtet hud;
- svimmelhed, angst, søvnløshed;
- følelse af træthed, mangel på kræfter og energi, hovedpine inklusive migræne;
- hæmorider;
- leverbetændelse inklusive forhøjede leverenzymmer;
- allergiske reaktioner inklusive udslæt og betændelse i munden;
- infektioner i nedre luftveje;
- forstørrede lymfeknuder;
- impotens, unormalt kraftig menstruation eller manglende menstruation;
- muskellidelser så som svaghed eller spasmer, smerter i led, muskler og ryg;
- skade på nerver i det perifere nervesystem;
- nattesved, kløe, udslæt inklusive hævede buler på huden, infektion i huden, betændelse i hud eller hårsække, ophobning af væske i celler eller væv.

**Ikke almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer

- unormale drømme
- tab eller ændring af smag;
- hårtab;
- en abnormitet i elektrokardiogrammet (EKG) kaldet atrioventrikulært blok;
- belægninger inde i dine arterier, som kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde;
- betændelse i blodkar og kapillærer;
- betændelse i galdegangen;
- ukontrollerede rystelser af kroppen;
- forstoppelse;
- dyb venebetændelse i forbindelse med en blodprop;
- tør mund;
- manglende evne til at kontrollere afføring;
- betændelse i den første del af tyndtarmen lige efter maven, sår i fordøjelseskanalen, blødning fra fordøjelseskanalen eller endetarmen;
- røde blodlegemer i urinen;
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulst);
- fedtaflejringer i leveren, forstørret lever;
- manglende testikelfunktion;

- en opblussen af symptomer relateret til en inaktiv infektion i kroppen (immunrekonstitution);
- øget appetit;
- unormalt højt niveau af bilirubin (et farvestof, der dannes ved nedbrydelse af de røde blodlegemer) i blodet;
- nedsat lyst til sex;
- nyrebetændelse;
- knogledød forårsaget af dårlig blodtilførsel til området;
- sår i munden, betændelse i maven og tarmen;
- nyresvigt;
- nedbrydelse af muskelfibre, som resulterer i frigivelse af muskelfiberprotein (myoglobin) ind i blodbanen;
- en lyd i et eller begge ører som f.eks. en brummen, ringen eller fløjtetone;
- skælven;
- unormal lukning af en af hjerteklapperne (trikuspidklappen i hjertet);
- svimmelhed (følelse af rotation);
- øjenforstyrrelser, unormalt syn;
- vægtforøgelse.

**Sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlige eller livstruende hududslæt og blister (Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme)

**Ikke kendt:** kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

I tilfælde af plastbeholdere skal indholdet anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelsrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lopinavir/Ritonavir Viatris indeholder:

- Aktive stoffer: Lopinavir og ritonavir.
- Øvrige indholdsstoffer: Sorbitanlaurat, silica, kolloid vandfri, copovidon, natriumstearylfumarat, hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, hydroxypropylcellulose, talcum, polysorbat 80.

### Udseende og pakningsstørrelser

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med afskåret kant mærket med "MLR3" på den ene side og uden mærkning på den anden side.

De findes i blistermultipakninger med 120, 120x1 (4 æsker med 30 eller 30x1) eller 360 (12 æsker med 30) filmovertrukne tabletter og i plastflasker (der indeholder et tørremiddel, som **ikke** må spises) med 120 filmovertrukne tabletter og en multipakning, der indeholder 360 (3 flasker med 120) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstillere

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

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories  
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Viatri ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatri Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatri OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatri Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatri Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Viatri Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatri AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tlf: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Viatri, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatri Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Viatri IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu>.



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter lopinavir/ritonavir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt. 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Sådan skal du tage Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

- Din læge har ordineret lopinavir/ritonavir som hjælp til at kontrollere din hiv-infektion (humant immundefektvirus-infektion). Det gør lopinavir/ritonavir ved at nedsætte den hastighed, hvormed infektionen breder sig i kroppen.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris helbreder ikke hiv-infektion eller aids.
- Lopinavir/ritonavir kan anvendes af børn fra 2 år, unge og voksne, der er smittet med hiv, som er den virus, der forårsager AIDS.
- Lopinavir/ritonavir indeholder de aktive stoffer lopinavir og ritonavir. Lopinavir/ritonavir er et antiretroviralt lægemiddel. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes proteasehæmmere.
- Lopinavir/ritonavir ordineres til brug i kombination med andre antivirale lægemidler. Din læge vil diskutere med dig og afgøre, hvilke lægemidler der er mest velegnede til dig.

#### 2. Det skal du vide, før du eller dit barn begynder at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris

**Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris hvis:**

- du er allergisk over for lopinavir, ritonavir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lopinavir/Ritonavir Viatris (angivet i punkt 6).
- du har alvorlige leverproblemer.

**Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med nogen af følgende lægemidler**

- astemizol eller terfenadin (bruges normalt til behandling af allergisymptomer – disse lægemidler kan være tilgængelige uden recept);
- midazolam, når det tages oralt (gennem munden) eller triazolam (bruges til at lindre angst og/eller afhjælpe søvnbesvær);
- pimozid (bruges til behandling af skizofreni);
- quetiapin (bruges til behandling af skizofreni, bipolær lidelse (manio-depressiv lidelse) og depression);

- lurasidon (bruges til behandling af depression);
- ranolazin (bruges til behandling af kronisk smerte i brystet [angina]);
- cisaprid (brugt til lindring af visse maveproblemer);
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin og methylergonovin (brugt til behandling af migræne);
- amiodaron, dronedarone (brugt til behandling af unormal hjerterytme);
- lovastatin, simvastatin (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- lomitapid (bruges til at sænke kolesterol i blodet);
- alfuzosin (bruges til at behandle symptomer på forstørret blærehalskirtel hos mænd (godartet prostatahyperplasi);
- fusidinsyre (brugt til behandling af hudinfektioner forårsaget af *Staphylococcus* bakterier såsom børnesår og eksem med betændelse. Fusidinsyre brugt til behandling langvarige infektioner i knogler og led kan tages med rådgivning fra lægen (se **Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- (brugt til behandling af urinsyreigt), hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se punktet **Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- elbasvir/grazoprevir (bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uden dasabuvir bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virus [HCV];
- neratinib (bruges til at behandle bryskræft);
- avanafil eller vardenafil (brugt til behandling af potensproblemer);
- sildenafil ved brug til behandling af unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar pulmonal arteriel hypertension). Sildenafil brugt til at behandle potensproblemer kan tages efter lægens vejledning (se punktet **Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**).
- naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*).

Se listen over lægemidler herunder under ‘**Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**’ for at få oplysninger om visse andre lægemidler, som kræver, at der udvises særlig forsigtighed.

Hvis du i øjeblikket tager et af disse lægemidler, skal du bede din læge om at foretage de nødvendige ændringer enten i behandlingen af dine andre sygdomme eller i din antiretrovirale behandling.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Lopinavir/Ritonavir Viatris.

### Vigtig information

- Personer, der tager lopinavir/ritonavir, kan stadig udvikle infektioner eller andre sygdomme forbundet med hiv og aids. Det er derfor vigtigt, at din læge fortsat overvåger dig, mens du tager lopinavir/ritonavir.

### Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har eller har haft

- **Hæmofili A og B**, da lopinavir/ritonavir kan øge risikoen for blødning.
- **Diabetes**, da der er rapporteret om forhøjet blodsukker hos patienter i behandling med lopinavir/ritonavir.
- **Tidligere leverproblemer**, da patienter, som tidligere har haft en leversygdom, herunder kronisk hepatitis B eller C, har en øget risiko for at få alvorlige og eventuelt dødbringende leverbivirkninger.

## Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn oplever

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, åndedrætsbesvær og svær muskelsvaghed i benene og armene, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede mælkesyre-niveauer.
- Tørst, hyppig vandladning, sløret syn eller vægttab, da disse symptomer kan være tegn på forhøjede blodsukkerniveauer.
- Kvalme, opkastning og mavesmerter, da en stor stigning i mængden af triglycerider (fedtstoffer i blodet) anses for at være en risikofaktor for pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen), og disse symptomer kan tyde på denne sygdom.
- Hos nogle patienter med fremskreden hiv-infektion, som tidligere har haft opportunistisk infektion, kan tegn og symptomer på betændelse fra tidligere infektioner forekomme kort efter, at anti-hiv-behandlingen er startet. Det antages, at disse symptomer skyldes en forbedring i kroppens immunforsvar, så kroppen bliver i stand til at bekæmpe infektioner, der kan have været til stede uden tydelige symptomer.
- Foruden opportunistiske infektioner kan autoimmune sygdomme (skyldes, at immunsystemet går til angreb på rask kropsvæv) også forekomme efter, at du er startet på at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Autoimmune sygdomme kan forekomme flere måneder efter påbegyndelsen af behandlingen. Hvis du bemærker nogen symptomer på infektion eller andre symptomer såsom muskelsvaghed, svaghed som starter i hænder og fødder og bevæger sig op gennem kroppen, hjertebanken, rysten eller hyperaktivitet, skal du omgående kontakte din læge for at få den nødvendige.
- **Stivhed i led, ømhed og smerter** (især i hofte, knæ og skulder) og indskrænket bevægelighed, da nogle patienter, som tager disse lægemidler, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør som følge af nedsat blodtilførsel til knoglen). Længden af antiretroviral kombinationsbehandling, brug af kortikosteroider, indtagelse af alkohol, svær immunosuppression (nedsat aktivitet i immunsystemet), højere legemsmasseindeks (BMI) m.m. kan være nogle af de risikofaktorer, der er, for at udvikle denne sygdom.
- **Muskelsmerter**, ømhed eller svækkelse, især i kombination med disse lægemidler. Disse muskellidelser har i sjældne tilfælde været alvorlige.
- Symptomer på svimmelhed, uklarhed, besvimelse eller fornemmelse af unormal hjerterytme. Lopinavir/ritonavir kan forårsage ændringer i din hjerterytme og i den elektriske aktivitet i hjertet. Disse forandringer kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

## Brug af andre lægemidler sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris

### Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler eller har gjort det for nylig.

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- medicin mod kræft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de fleste tyrosinkinasehæmmere sådan som dasatinib og nilotinib, også vincristin og vinblastin);
- blodfortyndende lægemidler (f.eks. dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar og warfarin);
- lægemidler mod depression (f.eks. trazodon, bupropion);
- lægemidler mod epilepsi (f.eks. carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, lamotrigin og valproat);
- lægemidler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- lægemidler mod urinsyre-gigt (f.eks. colchicin) (brugt til behandling af urinsyre-gigt), hvis du har problemer med nyre- og/eller lever (se punktet **Brug af anden medicin sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- lægemiddel mod tuberkulose (bedaquilin, delamanid);
- antivirale midler, som bruges til at behandle kronisk hepatitis C-virusinfektion hos voksne (f.eks. glecaprevir/pibrentasvir og sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir);
- lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (f.eks. sildenafil og tadalafil);
- fusidinsyre brugt til behandling af langvarige infektioner i knogler og led (f.eks. osteomyelitis);

- hjertemedicin, herunder:
  - digoxin;
  - calciumantagonister (f.eks. felodipin, nifedipin, nicardipin);
  - lægemidler, der anvendes mod uregelmæssig hjerterytme (f.eks. bepridil, systemisk lidocain, quinidin);
- hiv-CCR5-antagonister (f.eks. maraviroc);
- hiv-1-integrase-hæmmer (f.eks. raltegravir);
- lægemidler, der anvendes til behandling af lavt antal blodplader i blodet (f.eks. fostamatinib);
- levothyroxin (bruges til at behandle problemer med skjoldbruskkirtlen);
- lægemidler, der anvendes til at sænke kolesterolniveauet i blodet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin);
- lægemidler mod astma og andre lungesygdomme såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) (f.eks. salmeterol);
- lægemidler mod unormalt højt blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- lægemidler, som påvirker immunsystemet (f.eks. ciclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- lægemidler, som bruges til rygeophør (f.eks. bupropion);
- smertestillende lægemidler (f.eks. fentanyl);
- morfinlignende lægemidler (f.eks. methadon);
- non-nukleosid revers transkriptasehæmmere (NNRTIs) (f.eks. efavirenz, nevirapin);
- oral prævention eller depotplaster til forebyggelse af graviditet (se nedenstående afsnit med overskriften **Præventionsmidler**);
- proteasehæmmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- beroligende lægemidler (f.eks. midazolam indgivet ved injektion);
- steroider (f.eks. budesonid, dexamethason, fluticasonpropionat, ethinylestradiol, triamcinolon);

**Se listen over lægemidler herover under ‘Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med nogen af følgende lægemidler’** for at få oplysninger om lægemidler, som du ikke må tage sammen med lopinavir/ritonavir.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis du eller dit barn tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

#### **Lægemidler til behandling af rejsningsproblemer (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Tag ikke lopinavir/ritonavir**, hvis du i øjeblikket tager avanafil eller vardenafil.
- Du må ikke tage lopinavir/ritonavir med sildenafil for at behandle unormalt forhøjet blodtryk i lungernes blodkar (pulmonal arteriel hypertension) (se også punktet **Tag ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris** ovenfor).
- Hvis du tager sildenafil eller tadalafil og lopinavir/ritonavir sammen, kan du risikere at få bivirkninger såsom lavt blodtryk, besvimelse, synsændringer og rejsning af penis, der varer mere end 4 timer. Hvis en rejsning varer mere end 4 timer, skal du søge lægehjælp **omgående** for at undgå permanent skade af penis. Din læge kan forklare disse symptomer nærmere.

#### **Præventionsmidler**

- Hvis du i øjeblikket bruger et oralt præventionsmiddel eller et depotplaster til forebyggelse af graviditet, skal du bruge et supplerende eller en anden type præventionsmiddel (f.eks. kondom), da lopinavir/ritonavir kan forringe virkningen af orale præventionsmidler og depotplastre.

## Graviditet og amning

- Fortæl **omgående** din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, eller hvis du ammer.
- Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du drøfte det med lægen hurtigst muligt.
- Amning anbefales ikke hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

## Trafik- og arbejdssikkerhed

Lopinavir/ritonavir er ikke specifikt afprøvet med hensyn til mulige virkninger på evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Undlad at køre bil eller betjene maskiner, hvis du får en eller flere bivirkninger (f.eks. kvalme), som påvirker din evne til at gøre dette på forsvarlig vis. Kontakt din læge.

## Lopinavir/Ritonavir Viatris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan du tage Lopinavir/Ritonavir Viatris

Det er vigtigt, at Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletter synkes hele og ikke tygges, deles eller knuses. Patienter, som har problemer med at synke tabletterne, skal undersøge om der findes bedre egnede formuleringer.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl om, hvordan du skal tage medicinen, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

## Hvor meget Lopinavir/Ritonavir Viatris skal der tages og hvornår?

### Brug til voksne

- Den sædvanlige voksendosis er 400 mg/100 mg to gange dagligt, dvs. hver 12. time, sammen med andre anti-hiv-lægemidler. Voksne patienter, som ikke tidligere har taget anden antiviral medicin, kan også tage lopinavir/ritonavir-tabletter en gang daglig som en 800 mg/200 mg dosis. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage. Voksne patienter, som tidligere har taget anden antiviral medicin kan tage lopinavir/ritonavir-tabletter en gang dagligt som en 800 mg/200 mg dosis, hvis deres læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt.
- Lopinavir/ritonavir må ikke tages en gang daglig med efavirenz, nevirapin, carbamazepin, phenobarbital og fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

### Brug til børn på 2 år og opefter

- Til børn vil lægen fastsætte den korrekte dosis (antal tabletter) på baggrund af barnets højde og vægt.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tages sammen med eller uden mad.

Lopinavir/ritonavir fås også som 200 mg/50 mg film-overtrukne tabletter. Andre formuleringer af dette lægemiddel kan være mere velegnede til børn. Spørg lægen eller apotekspersonalet.

## Hvis du eller dit barn har taget for meget Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Hvis du bliver klar over, at du har taget for meget lopinavir/ritonavir, skal du straks kontakte din læge.
- Hvis du ikke kan komme i kontakt med din læge, skal du henvende dig på hospitalet.

## **Hvis du eller dit barn har glemt at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris**

### Hvis du tager lopinavir/ritonavir to gange daglig

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 6 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.
- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 6 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### Hvis du tager lopinavir/ritonavir en gang daglig

- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis inden for 12 timer fra det tidspunkt, du skulle have taget din dosis, skal du tage den glemte dosis snarest muligt og derefter fortsætte med at tage din normale dosis til sædvanlig tid, som foreskrevet af din læge.
- Hvis du opdager, at du har glemt en dosis 12 timer eller længere fra det tidspunkt, du skulle have taget dosis, skal du ikke tage den glemte dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

## **Hvis du eller dit barn holder op med at tage Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Du må ikke ændre eller holde op med at tage den daglige dosis lopinavir/ritonavir uden først at konsultere din læge.
- Du skal altid tage lopinavir/ritonavir to gange daglig for at bidrage med kontrollere din hiv-infektion, lige meget hvor meget bedre du føler dig.
- Hvis du tager lopinavir/ritonavir som anbefalet, burde du få de bedste muligheder for at forsinke udvikling af resistens over for medicinen.
- Hvis en bivirkning forhindrer dig i at tage lopinavir/ritonavir som anvist, skal du straks informere din læge om det.
- Sørg altid for at have tilstrækkeligt med lopinavir/ritonavir på lager, så du ikke løber tør. Når du er på rejse eller skal indlægges på hospital, skal du sørge for at have tilstrækkeligt med lopinavir/ritonavir, indtil du kan få en ny forsyning.
- Fortsæt med at tage denne medicin, indtil lægen anbefaler noget andet.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Det kan være vanskeligt at skelne mellem bivirkninger, der er forårsaget af lopinavir/ritonavir, og bivirkninger, der kan opstå pga. andre lægemidler, som du tager samtidig, eller som skyldes komplikationer forbundet med hiv-infektionen.

Under hiv-behandling kan der forekomme vægtstigning samt forhøjede niveauer af lipider og glucose i blodet. Dette er til dels forbundet med forbedret helbredstilstand og med livsstil, og for lipidernes vedkommende sommetider med selve hiv-medicinen. Lægen vil holde øje med disse ændringer.

**Følgende bivirkninger er rapporteret af patienter, som tog denne medicin.** Du skal straks underrette din læge om disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden varer ved eller forværres, skal du søge lægehjælp.

**Meget almindelige:** kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer

- diarré;
- kvalme
- øvre luftvejsinfektion.

**Almindelige:** kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- betændelse i bugspytkirtlen;
- opkastning, forstørret mave, smerter i den nederste og øverste del af maven, luft i tarmen, fordøjelsesbesvær, nedsat appetit, tilbageløb af maveindholdet til spiserøret, hvilket kan give smerter;
  - **Fortæl det altid til lægen**, hvis du får kvalme, opkastning eller mavesmerter, da dette kan være tegn på pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- hævelse eller betændelse i maven eller tarmene;
- forhøjet kolesterolniveau i dit blod, forhøjet triglyceridniveau (en slags fedt) i dit blod, højt blodtryk;
- nedsættelse af kroppens evne til at forbrænde sukker herunder diabetes mellitus, væggtab;
- lavt antal røde blodlegemer, lavt antal hvide blodlegemer, der normalt bruges til at bekæmpe infektioner;
- udslæt, eksem, ophobning af skæl af fedtet hud;
- svimmelhed, angst, søvnløshed;
- følelse af træthed, mangel på kræfter og energi, hovedpine inklusive migræne;
- hæmorider;
- leverbetændelse inklusive forhøjede leverenzymmer;
- allergiske reaktioner inklusive udslæt og betændelse i munden;
- infektioner i nedre luftveje;
- forstørrede lymfeknuder;
- impotens, unormalt kraftig menstruation eller manglende menstruation;
- muskellidelser så som svaghed eller spasmer, smerter i led, muskler og ryg;
- skade på nerver i det perifere nervesystem;
- nattesved, kløe, udslæt inklusive hævede buler på huden, infektion i huden, betændelse i hud eller hårsække, ophobning af væske i celler eller væv.

**Ikke almindelige** kan påvirke op til 1 ud af 100 personer unormale drømme

- tab eller ændring af smag;
- hårtab;
- en abnormitet i elektrokardiogrammet (EKG) kaldet atrioventrikulært blok;
- belægnings inde i dine arterier, som kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde;
- betændelse i blodkar og kapillærer;
- betændelse i galdegangen;
- ukontrollerede rystelser af kroppen;
- forstoppelse;
- dyb venebetændelse i forbindelse med en blodprop;
- tør mund;
- manglende evne til at kontrollere afføring;
- betændelse i den første del af tyndtarmen lige efter maven, sår i fordøjelseskanalen, blødning fra fordøjelseskanalen eller endetarmen;
- røde blodlegemer i urinen;
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene (gulsot);
- fedtaflejringer i leveren, forstørret lever;
- manglende testikelfunktion;
- en opblussen af symptomer relateret til en inaktiv infektion i din krop (immunrekonstitution);

- øget appetit;
- unormalt højt niveau af bilirubin (et farvestof, der dannes ved nedbrydelse af de røde blodlegemer) i blodet;
- nedsat lyst til sex;
- nyrebetændelse;
- knogledød forårsaget af dårlig blodtilførsel til området;
- sår i munden, betændelse i maven og tarmen;
- nyresvigt;
- nedbrydelse af muskelfibre, som resulterer i frigivelse af muskelfiberprotein (myoglobin) ind i blodbanen;
- en lyd i et eller begge ører som f.eks. en brummen, ringen eller fløjtetone;
- skælven;
- unormal lukning af en af hjerteklapperne (trikuspidklappen i hjertet);
- svimmelhed (følelse af rotation);
- øjenforstyrrelser, unormalt syn;
- vægtforøgelse.

**Sjælden:** kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlige eller livstruende hududslæt og blister (Stevens-Johnsons syndrom og erythema multiforme)

**Ikke kendt:** kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- nyresten.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægseddelse. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

I tilfælde af plastbeholdere skal indholdet anvendes inden for 120 dage efter anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.



## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lopinavir/Ritonavir Viatris indeholder:

- Aktive stoffer: Lopinavir og ritonavir.
- Øvrige indholdsstoffer: Sorbitanlaurat, silica, kolloid vandfri, copovidon, natriumstearylfumarat, hypromellose, titandioxid (E171), macrogol, hydroxypropylcellulose, talcum, polysorbat 80.

### Udseende og pakningsstørrelser

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter med afskåret kant mærket med "MLR4" på den ene side og uden mærkning på den anden side.

De findes i blistermultipakninger med 60 eller 60 x 1 (2 æsker med 30 eller 30 x 1) filmovertrukne tabletter og i plastflasker (der indeholder et tørremiddel, som **ikke** må spises) med 60 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstillere

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

McDermott Laboratories Limited under forretningsnavnet Gerard Laboratories  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
Irland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatris  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: +420 274 770 201

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Viatrix ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatrix OÜ  
Tel: +372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix 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**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatrix AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tlf: +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**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu>.