

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten
Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lopinavir gecombineerd met 25 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten

Ongeveer 15,0 mm x 8,0 mm, witte, filmomhulde, ovaalvormige, biconvexe tablet met afgeschuinde rand met de inscriptie "MLR4" aan de ene kant van de tablet en glad aan de andere kant.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten

Ongeveer 18,8 mm x 10,0 mm, witte, filmomhulde, ovaalvormige, biconvexe tablet met afgeschuinde rand met de inscriptie "MLR3" aan de ene kant van de tablet en glad aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lopinavir/ritonavir is in combinatie met andere antiretrovirale middelen bestemd voor de behandeling van met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-1) geïnfecteerde volwassenen, adolescenten en kinderen boven de leeftijd van 2 jaar.

De keuze om met hiv-1 geïnfecteerde patiënten, die reeds ervaring hebben met proteaseremmers, met lopinavir/ritonavir te behandelen dient te worden gebaseerd op individuele virale resistentie-testen en de behandelingsgeschiedenis van patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Lopinavir/ritonavir moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-infectie.

Lopinavir/ritonavir tabletten moeten heel worden doorgeslikt zonder te kauwen, te breken of fijn te malen.

Dosering

Volwassenen en adolescenten

De standaard aanbevolen dosering lopinavir/ritonavir tabletten is 400/100 mg (twee 200/50 mg tabletten) tweemaal daags in te nemen met of zonder voedsel. Bij volwassen patiënten kan lopinavir/ritonavir, in gevallen waar eenmaaldaagse dosering noodzakelijk wordt geacht voor de behandeling van de patiënt, worden toegediend als 800/200 mg (vier 200/50 mg tabletten) eenmaal daags met of zonder voedsel. Dit eenmaaldaagse regime mag echter alleen worden toegepast bij volwassen patiënten met zeer weinig met proteaseremmer (PI) geassocieerde mutaties (d.w.z. minder dan 3 PI-mutaties, in overeenstemming met klinische onderzoeksresultaten, zie rubriek 5.1 voor de volledige beschrijving van de populatie) en men moet hierbij rekening houden met het risico van een verminderde duurzaamheid van de virologische suppressie (zie rubriek 5.1) en een hoger risico op diarree (zie rubriek 4.8) in vergelijking met de aanbevolen standaard tweemaal daags dosering.

Pediatrische patiënten (2 jaar en ouder)

Bij kinderen van 40 kg of zwaarder of bij kinderen met een lichaamsoppervlak (LO)* groter dan 1,4 m² kunnen de volwassendoseringen van lopinavir/ritonavir tabletten (400/100 mg tweemaal daags) gebruikt worden. Voor kinderen die minder dan 40 kg wegen of die een LO tussen de 0,5 en 1,4 m² hebben en tabletten kunnen slikken, raadpleeg de tabellen met doseringsrichtlijnen hieronder. Op basis van de gegevens die momenteel beschikbaar zijn, dient lopinavir/ritonavir niet eenmaal daags te worden toegediend aan pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

Voordat lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletten worden voorgeschreven, dient bij jonge kinderen te worden nagegaan of zij in staat zijn om tabletten in hun geheel door te slikken. Voor zuigelingen en jonge kinderen die niet in staat zijn tabletten te slikken, moet onderzocht worden of meer geschikte samenstellingen die lopinavir/ritonavir bevatten beschikbaar zijn.

De volgende tabel bevat doseringsrichtlijnen voor lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletten, gebaseerd op het lichaamsgewicht en lichaamsoppervlak.

Richtlijnen voor dosering bij kinderen zonder gelijktijdig gebruik van efavirenz of nevirapine*		
Gewicht (kg)	Lichaamsoppervlak (m ²)	Aanbevolen aantal tabletten 100/25 mg tweemaal daags
15 tot 25	≥ 0,5 tot < 0,9	2 tabletten (200/50 mg)
> 25 tot 35	≥ 0,9 tot < 1,4	3 tabletten (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletten (400/100 mg)

*aanbevolen doseringen op basis van gewicht zijn gebaseerd op een beperkte hoeveelheid gegevens

Wanneer het gemakkelijker is voor patiënten, kunnen de lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletten ook alleen of in combinatie met de lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletten worden gebruikt om de aanbevolen dosering te bereiken.

* Het lichaamsoppervlak (LO) kan worden berekend met behulp van de volgende vergelijking:

$$LO (m^2) = \sqrt{(\text{Hoogte (cm)} \times \text{Gewicht (kg)} / 3600)}$$

Kinderen jonger dan 2 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van lopinavir/ritonavir bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2 maar een aanbeveling over de dosering kan niet worden gedaan.

Gelijktijdige therapie: efavirenz of nevirapine

De volgende tabel bevat doseringsrichtlijnen voor lopinavir/ritonavir tabletten, gebaseerd op het lichaamsoppervlak, wanneer deze gebruikt worden in combinatie met efavirenz of nevirapine bij kinderen.

Richtlijnen voor dosering bij kinderen, bij gelijktijdig gebruik met efavirenz of nevirapine	
Lichaamsoppervlak (m ²)	Aanbevolen lopinavir/ritonavir dosering (mg) tweemaal daags. Adequate dosering kan worden bereikt met de twee beschikbare sterktes van lopinavir/ritonavir-tabletten: 100/25 mg en 200/50 mg*
≥ 0,5 tot < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 tot < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 tot < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* De tabletten dienen niet te worden gekauwd, gebroken of fijn gemalen.

Verminderde leverfunctie

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie is een verhoging van ongeveer 30% van de lopinavir blootstelling geobserveerd. Deze verhoging is waarschijnlijk niet klinisch relevant (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van lopinavir/ritonavir bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie. Lopinavir/ritonavir mag niet worden voorgeschreven aan deze patiënten (zie rubriek 4.3).

Verminderde nierfunctie

Aangezien de renale klaring van lopinavir en ritonavir te verwaarlozen is, worden toegenomen plasmaconcentraties niet verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie. Omdat lopinavir en ritonavir in hoge mate aan eiwit gebonden zijn, is het onwaarschijnlijk dat ze significant worden verwijderd door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse.

Zwangerschap en postpartum

- Er is geen dosisaanpassing vereist voor lopinavir/ritonavir tijdens de zwangerschap en postpartum.
- Eenmaaldaagse toediening van lopinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen vanwege het gebrek aan farmacokinetische en klinische gegevens.

Wijze van toediening

Lopinavir/ritonavir-tabletten moeten oraal worden toegediend en moeten heel worden doorgeslikt zonder te kauwen, te breken of fijn te malen. Lopinavir/ritonavir-tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Ernstige leverinsufficiëntie.

Lopinavir/ritonavir Viatrix-tabletten bevatten lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450-isovorm CYP3A. Lopinavir/ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP3A voor de klaring en waarbij verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse	Rationale
Verhoogde spiegels van gelijktijdig toegediend geneesmiddel		
Alpha ₁ -adrenoceptor-antagonist	Alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine, wat kan leiden tot ernstige hypotensie. Gelijktijdige toediening van alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Anti-angineus	Ranolazine	Verhoogde plasmaconcentraties van ranolazine wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
Antiaritmica	Amiodaron, dronedaron	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron en dronedaron. Daardoor verhoogt het risico op aritmieën of andere ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.5).
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur. Gelijktijdige toediening met fusidinezuur is bij dermatologische infecties gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlyssyndroom bij het starten van de behandeling en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.5).
Anti-jicht	Colchicine	Verhoogde plasmaconcentraties van colchicine. Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daardoor verhoogt het risico op ernstige aritmieën door deze middelen (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse	Rationale
Antipsychotica/ neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van pimozide. Daardoor verhoogt het risico op ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van dit middel (zie rubriek 4.5).
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, welke kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Ergot-alkaloïden	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten die leiden tot een acute ergot-intoxicatie, inclusief vaatspasme en ischemie (zie rubriek 4.5).
Motiliteitsbevorderende middelen	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daardoor verhoogt het risico op ernstige aritmieën door dit middel (zie rubriek 4.5).
Hepatitis C-virus direct werkende antivirale middelen	Elbasvir/grazoprvir	Verhoogde kans op alanineamino transaminase (ALAT)-verhoging (zie rubriek 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir	Verhoogde plasmaconcentraties van paritaprevir; waarbij verhoogde kans op alanineamino transaminase (ALAT)-verhoging (zie rubriek 4.5).
Lipide-modificerende middelen HMG Co-A Reductaseremmers	Lovastatine, simvastatine	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine; daardoor verhoogt het risico op myopathie, inclusief rabdomyolyse (zie rubriek 4.5).
Microsomale transferproteïne (MTP)-remmer	Lomitapide	Verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse	Rationale
Fosfodiesterase (PDE5) remmers	Avanafil	Verhoogde plasmaconcentraties van avanafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
	Sildenafil	Alleen gecontra-indiceerd indien gebruikt voor pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil. Daardoor verhoogde mogelijkheid van met sildenafil geassocieerde bijwerkingen (waaronder hypotensie en syncope). Zie rubriek 4.4 en 4.5 voor gelijktijdige toediening aan patiënten met erectiele disfunctie.
	Vardenafil	Verhoogde plasmaconcentraties van vardenafil (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Sedativa/hypnotica	Oraal midazolam, triazolam	Verhoogde plasmaconcentraties van oraal midazolam en triazolam. Daardoor verhoogt het risico op extreme sedatie en ademhalingsdepressie door deze middelen. Zie rubriek 4.5 voor voorzorgen bij parenterale toediening van midazolam.
Verlaagde spiegels van lopinavir/ritonavir		
Kruidengeneesmiddelen	Sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) bevatten, vanwege een risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderd klinisch effect van lopinavir en ritonavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten met reeds bestaande afwijkingen

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van lopinavir/ritonavir zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige onderliggende leveraandoeningen. Lopinavir/ritonavir is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.3). Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale therapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Raadpleeg ook de relevante productinformatie voor deze geneesmiddelen bij gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C.

Patiënten met een eerder bestaande leverfunctiestoornis waaronder chronische hepatitis, hebben een verhoogde frequentie van leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten volgens de gangbare praktijk worden gecontroleerd. Als de leveraandoening bij dergelijke patiënten erger blijkt te worden, moet onderbreking of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Verhoogde transaminasen met of zonder verhoogde bilirubinegehalten zijn gerapporteerd bij patiënten met hiv-1 mono-infectie en bij individuen behandeld voor postexpositie profylaxe reeds vanaf 7 dagen na de start van lopinavir/ritonavir in combinatie met andere antiretrovirale middelen. In sommige gevallen was de leverfunctiestoornis ernstig.

Gepaste laboratoriumtests dienen te worden uitgevoerd alvorens de therapie met lopinavir/ritonavir te starten en tijdens de behandeling dient nauwkeurige controle plaats te vinden.

Verminderde nierfunctie

Aangezien de renale klaring van lopinavir en ritonavir te verwaarlozen is, worden toegenomen plasmaconcentraties niet verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie. Omdat lopinavir en ritonavir in hoge mate aan eiwit gebonden zijn, is het onwaarschijnlijk dat ze significant worden verwijderd via hemodialyse of peritoneale dialyse.

Hemofilie

Er zijn meldingen geweest van verergerde bloeding, inclusief spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die behandeld werden met proteaseremmers. Sommige patiënten kregen daarnaast factor VIII. In meer dan de helft van de gerapporteerde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers gecontinueerd of geherintroduceerd wanneer de behandeling was gestopt. Een causaal verband is gesuggereerd, alhoewel het werkingsmechanisme nog niet is opgehelderd. Patiënten met hemofilie dienen daarom op de hoogte te worden gesteld van de mogelijkheid op verergerde bloeding.

Pancreatitis

Er zijn gevallen van pancreatitis gerapporteerd bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen, inclusief diegenen die hypertriglyceridemie ontwikkelden. In de meeste gevallen hebben deze patiënten een voorgeschiedenis gehad van pancreatitis en/of gelijktijdige behandeling met andere geneesmiddelen geassocieerd met pancreatitis. Opvallende triglyceridenverhoging is een risicofactor voor de ontwikkeling van pancreatitis. Patiënten met vergevorderde hiv lopen het risico op verhoogde triglyceriden en pancreatitis.

Pancreatitis dient te worden overwogen indien klinische symptomen (misselijkheid, overgeven, abdominale pijn) of afwijkingen in laboratoriumwaarden (zoals toegenomen serumlipase of amylasewaarden) worden waargenomen die pancreatitis doen vermoeden. Patiënten die deze verschijnselen of symptomen vertonen dienen te worden geëvalueerd en behandeling met lopinavir/ritonavir dient te worden onderbroken indien een diagnose van pancreatitis is gesteld (zie rubriek 4.8).

Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (cART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van cART gezien. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirusretinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie veroorzaakt door *Pneumocystis jiroveci*. Alle symptomen van de ontsteking moeten worden beoordeeld en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld.

Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn gerapporteerd bij het ontstaan van een immuunreconstitutie. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge *Body Mass Index*), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling

aan antiretrovirale combinatietherapie (cART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

PR-interval verlenging

Van lopinavir/ritonavir is bekend dat het bij sommige gezonde volwassen vrijwilligers een geringe asymptomatische verlenging van het PR-interval veroorzaakt. Bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen zijn zeldzame meldingen gemaakt van tweede- of derdegraads atrioventriculair blok bij patiënten met onderliggende structurele hartproblemen en reeds bestaande geleidingssysteemafwijkingen en bij patiënten die geneesmiddelen kregen waarvan bekend is dat zij het PR-interval verlengen (zoals verapamil of atazanavir). Lopinavir/ritonavir dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij dergelijke patiënten (zie rubriek 5.1).

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Interacties met geneesmiddelen

Lopinavir/Ritonavir Viatrix tabletten bevatten lopinavir en ritonavir, die beide remmers zijn van de P450-isovorm CYP3A. Het is waarschijnlijk dat lopinavir/ritonavir de plasmaconcentraties verhoogt van geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A. Deze toenames in plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kunnen hun therapeutisch effect en bijwerkingen doen versterken of verlengen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Sterke CYP3A4-remmers zoals proteaseremmers kunnen de blootstelling aan bedaquiline verhogen waardoor het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen mogelijk kan toenemen. Om die reden dient de combinatie van bedaquiline met lopinavir/ritonavir vermeden te worden. Als het voordeel echter opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met lopinavir/ritonavir met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-controle en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.5 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).

Co-administratie van delamanid met een sterke CYP3A-remmer (zoals lopinavir/ritonavir) kan de blootstelling aan de delamanid metaboliet, welke geassocieerd wordt met QTc-verlenging, verhogen. Als co-administratie van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt daarom zeer regelmatige ECG-monitoring aanbevolen gedurende de volledige behandelperiode met delamanid (zie rubriek 4.5 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).

Levensbedreigende en dodelijke geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die behandeld waren met colchicine en sterke CYP3A-remmers zoals ritonavir. Gelijktijdige toediening met colchicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

De combinatie van lopinavir/ritonavir met:

- tadalafil, geïndiceerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- riociguat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- vorapaxar wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- fusidinezuur bij osteoarticulaire infecties wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- salmeterol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5);
- rivaroxaban wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De combinatie van lopinavir/ritonavir met atorvastatine wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van atorvastatine strikt noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine te worden toegediend onder nauwkeurige veiligheidsbewaking. Voorzichtigheid is tevens geboden en verminderde doses dienen te worden overwogen indien lopinavir/ritonavir gelijktijdig wordt gebruikt met rosuvastatine. Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer is aangewezen, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen (zie rubriek 4.5).

PDE5-remmers

Extra voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen aan patiënten die lopinavir/ritonavir gebruiken. Van gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir met deze geneesmiddelen wordt verwacht dat het hun concentraties aanzienlijk verhoogt en kan resulteren in geassocieerde bijwerkingen zoals hypotensie, syncope, visusveranderingen en langdurige erectie (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van avanafil of vardenafil en lopinavir/ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdig gebruik van sildenafil wat wordt voorgeschreven voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie en lopinavir/ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer lopinavir/ritonavir en geneesmiddelen worden voorgeschreven waarvan bekend is dat ze verlenging van het QT-interval induceren zoals: chloorfeniramine, kinidine, erytromycine, claritromycine.

Door het gebruik van lopinavir/ritonavir kunnen inderdaad concentraties van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen worden verhoogd en dit kan resulteren in een toename van hun cardiale bijwerkingen. Cardiale bijwerkingen zijn gerapporteerd bij lopinavir/ritonavir in preklinische studies; daarom kunnen de potentiële cardiale effecten van lopinavir/ritonavir op dit moment niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.8 en 5.3).

Gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir met rifampicine wordt niet aanbevolen. Rifampicine veroorzaakt in combinatie met lopinavir/ritonavir grote verlagingen in lopinavirconcentraties welke op hun beurt het therapeutische effect van lopinavir significant kunnen verlagen. Voldoende blootstelling aan lopinavir/ritonavir kan bereikt worden door een hogere dosis lopinavir/ritonavir te gebruiken, maar dit maakt de kans op lever- en gastro-intestinale toxiciteit groter. Daarom moet deze gelijktijdige toediening vermeden worden, tenzij dit strikt noodzakelijk geacht wordt (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van lopinavir/ritonavir en fluticason of andere glucocorticoïden die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals budesonide en triamcinolon, wordt niet aangeraden, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten, waaronder Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier (zie rubriek 4.5).

Overige

Lopinavir/ritonavir geneest hiv-infectie of aids niet. Mensen die lopinavir/ritonavir gebruiken kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere met hiv of aids samenhangende ziekten.

Lopinavir/Ritonavir bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Lopinavir/ritonavir Viatrix tabletten bevatten lopinavir en ritonavir, die beide in vitro remmers zijn van de P450-isovorm CYP3A. Gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir en geneesmiddelen die hoofdzakelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van het andere geneesmiddel, wat zijn therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen. Lopinavir/ritonavir remt CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 of CYP1A2 niet bij klinisch relevante concentraties (zie rubriek 4.3).

In vivo is gebleken dat lopinavir/ritonavir zijn eigen metabolisme induceert en de biotransformatie van een aantal geneesmiddelen, gemetaboliseerd door cytochroom-P450-enzymen (inclusief CYP2C9 en CYP2C19) en glucuronidering, verhoogt. Dit kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties en mogelijk vermindering van werkzaamheid van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn met name vanwege de te verwachten grootte van de interactie en de mogelijkheid voor ernstige bijwerkingen, zijn beschreven in rubriek 4.3.

Tenzij het anders wordt vermeld, zijn alle interactiestudies uitgevoerd met lopinavir/ritonavir-capsules, die een lagere beschikbaarheid van ongeveer 20% van lopinavir geven dan de 200/50 mg tabletten.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale middelen en niet-antiretrovirale geneesmiddelen zijn weergegeven in de tabel hieronder. Deze lijst is niet bedoeld als allesomvattend of volledig. Raadpleeg de specifieke SPC.

Interactietabel

Interacties tussen lopinavir/ritonavir en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn weergegeven in onderstaande tabel (toename wordt weergegeven als “↑”, afname als “↓”, geen verandering als “↔”, eenmaal daags als “QD”, tweemaal daags als “BID” en driemaal daags als “TID”).

Tenzij anders aangegeven, zijn de studies die hieronder staan beschreven uitgevoerd met de aanbevolen dosering van lopinavir/ritonavir (d.w.z. 400/100 mg tweemaal daags).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Antiretrovirale middelen</i>		
<i>Nucleoside/nucleotide-‘reverse’-transcriptaseremmers (NRTI’s)</i>		
Stavudine, lamivudine	Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Abacavir, zidovudine	Abacavir, zidovudine: Concentraties kunnen afnemen vanwege toegenomen glucuronidering door lopinavir/ritonavir.	De klinische significantie van afgenomen abacavir- en zidovudineconcentraties is niet bekend.
Tenofovirdisoproxilfumaat (TDF), 300 mg QD (gelijkwaardig aan 245 mg tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig. Hogere tenofovirconcentraties zouden bijwerkingen die geassocieerd worden met tenofovir, waaronder nieraandoeningen, kunnen verergeren.
<i>Niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers (NNRTI’s)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	De dosering van de Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletten dient te worden verhoogd naar 500/125 mg

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Efavirenz, 600 mg QD (lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (In vergelijking met 400/100 mg BID alleen toegediend)	tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met efavirenz. Lopinavir/Ritonavir Viatris mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met efavirenz.
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	De dosering van de Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletten dient te worden verhoogd naar 500/125 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met nevirapine. Lopinavir/Ritonavir Viatris mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirine: AUC: ↓ 35% C _{max} : ↓ 45% C _{min} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 20% C _{min} : ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (remming van CYP3A-enzymen)	Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Viatris met rilpivirine veroorzaakt een toename in de plasmaconcentraties van rilpivirine, maar het is niet nodig de dosis aan te passen.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	De dosering van maraviroc dient te worden verlaagd naar 150 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig wordt toegediend met Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg tweemaal daags.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Integraseremmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Gelijktijdige toediening met andere hiv-proteaseremmers (PI's)</i> Volgens de huidige behandelingsrichtlijnen wordt combinatietherapie met proteaseremmers over het algemeen niet aanbevolen.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) of Fosamprenavir (1400 mg BID) (lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavirconcentraties nemen significant af.	Gelijktijdige toediening van een verhoogde dosis fosamprenavir (1400 mg BID) met lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) aan patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers, resulteerde in een hogere incidentie gastro-intestinale bijwerkingen en verhogingen van de triglyceriden met het combinatieregime zonder verhoging van virologische werkzaamheid, vergeleken met de standaarddosering fosamprenavir/ritonavir. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen. Lopinavir/Ritonavir Viatris mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-voudig C _{max} : ↓ (in vergelijking met indinavir 800 mg TID alleen) Lopinavir: ↔ (in vergelijking met historische vergelijking)	Geschikte doseringen voor deze combinatie, met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid, zijn nog niet vastgesteld.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.
<i>Maagzuurremmende middelen</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Ranitidine (150 mg enkele dosis)	Ranitidine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Alpha₁-adrenoceptorantagonist:</i>		
Alfuzosine	Alfuzosine: Naar verwachting zullen concentraties van alfuzosine toenemen vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat de alfuzosine-gerelateerde toxiciteit, waaronder hypotensie, kan toenemen.
<i>Analgetica</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Verhoogd risico op bijwerkingen (ademhalingsdepressie, sedatie) door verhoogde plasmaconcentraties, vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Nauwlettende controle op bijwerkingen (met name ademhalingsdepressie maar ook sedatie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig wordt toegediend met Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Anti-angineus</i>		
Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Anti-aritmica</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Concentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A4 door lopinavir/ritonavir	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met amiodaron of dronedaron is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat het risico op aritmieën of andere ernstige bijwerkingen verhoogd kan zijn.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Digoxine	Digoxine: Plasmaconcentraties kunnen toenemen vanwege P-glycoproteïneremming door lopinavir/ritonavir. De toegenomen digoxinespiegel kan na verloop van tijd dalen, doordat P-gp-inductie zich ontwikkelt.	Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische digoxineconcentraties, indien beschikbaar, wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en digoxine. Extra voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het voorschrijven van Lopinavir/Ritonavir Viatris bij patiënten die digoxine gebruiken, omdat het acute remmende effect van ritonavir op P-gp naar verwachting de digoxinespiegels significant doet toenemen. Starten van digoxine bij patiënten die reeds Lopinavir/Ritonavir Viatris gebruiken leidt naar verwachting tot een beperktere toename van digoxineconcentraties.
Bepriidil, systemisch lidocaïne en kinidine	Bepriidil, systemisch lidocaïne, kinidine: Concentraties kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische geneesmiddelconcentratie wordt aanbevolen, indien beschikbaar.
<i>Antibiotica</i>		
Claritromycine	Claritromycine: Matige toenames in de AUC van claritromycine worden verwacht vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Bij patiënten met verminderde nierfunctie (CrCL <30 ml/min) dient doseringsverlaging van claritromycine te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van claritromycine met Lopinavir/Ritonavir Viatris aan patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Cytostatica en kinaseremmers</i>		
Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir.	Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Lopinavir/Ritonavir Viatris moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van abemaciclib voor aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.
Apalutamide	Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan lopinavir/ritonavir. Serumconcentraties van apalutamide kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Een afname van de blootstelling aan Lopinavir/Ritonavir Viatris kan resulteren in een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kan gelijktijdige toediening van apalutamide en Lopinavir/Ritonavir Viatris leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulten vanwege hogere apalutamidespiegels. Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Viatris en apalutamide wordt niet aanbevolen.
Afatinib (ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ De mate van de toename is afhankelijk van het inname-moment van ritonavir. Vanwege BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) en acute P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van afatinib met Lopinavir/Ritonavir Viatris. Raadpleeg voor dosisaanpassingen de SmPC van afatinib. Controleer nauwlettend op afatinib-gerelateerde bijwerkingen.
Ceritinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A en P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ceritinib met Lopinavir/Ritonavir Viatris. Raadpleeg voor dosisaanpassingen de SmPC van ceritinib. Controleer nauwlettend op ceritinib-gerelateerde bijwerkingen.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
De meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib, vincristine, vinblastine	De meeste tyrosinekinaseremmers, zoals dasatinib en nilotinib, maar ook vincristine en vinblastine: Verhoogd risico op bijwerkingen door verhoogde serumconcentraties, vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Nauwlettende controle op de verdraagbaarheid van deze cytostatica.
Encorafenib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van encorafenib en Lopinavir/Ritonavir Viatris kan de blootstelling aan encorafenib verhogen, wat het risico op toxiciteit kan verhogen inclusief het risico op ernstige bijwerkingen, zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en Lopinavir/Ritonavir Viatris dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en Lopinavir/Ritonavir Viatris moet worden gebruikt, dient de patiënt voor de veiligheid nauwlettend te worden gecontroleerd.
Fostamatinib	Verhoogde blootstelling aan fostamatinib metaboliet R406.	Gelijktijdige toediening van fostamatinib en Lopinavir/Ritonavir Viatris kan de blootstelling aan de fostamatinib metaboliet R406 verhogen, wat leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van fostamatinib voor aanbevelingen voor dosisverlaging als dergelijke voorvallen optreden.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Ibrutinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van ibrutinib en lopinavir/ritonavir kan de blootstelling aan ibrutinib verhogen waardoor het risico op toxiciteit kan toenemen, inclusief het risico op tumorlyssyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en lopinavir/ritonavir dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en lopinavir/ritonavir moet gebruikt worden, dient de dosis ibrutinib te worden verlaagd tot 140 mg en de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteit.
Neratinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir.	Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Viatris met neratinib is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige en/of levensbedreigende reacties waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).
Venetoclax	Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir. Dit resulteert in een verhoogd risico op tumorlyssyndroom bij het starten van de behandeling en de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3 en de SmPC van venetoclax). Voor patiënten die de dosisopbouwfase hebben afgerond en een stabiele dagelijkse venetoclax dosering krijgen, dient de venetoclax dosering met minimaal 75% te worden verlaagd wanneer ook sterke CYP3A-remmers worden gebruikt (zie doseringsinstructies in de SmPC van venetoclax). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen gerelateerd aan venetoclax-toxiciteit.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Anticoagulantia</i>		
Warfarine	Warfarine: Concentraties kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir door CYP2C9-inductie.	Het wordt aanbevolen de INR (<i>international normalised ratio</i>) te controleren.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg tweemaal daags)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Vanwege remming van CYP3A en P-gp door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en Lopinavir/Ritonavir Viatris kan de blootstelling aan rivaroxaban verhogen wat het risico op bloeding kan verhogen. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met Lopinavir/Ritonavir Viatris (zie rubriek 4.4).
Dabigatran etexilaat, Edoxaban	Dabigatran etexilaat, Edoxaban: Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn als gevolg van P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Klinische monitoring en/of dosisverlaging van de directe orale anticoagulantia (DOAC) moet worden overwogen wanneer een DOAC getransporteerd door P-gp maar niet gemetaboliseerd door CYP3A4, waaronder dabigatran etexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Vorapaxar	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van vorapaxar met Lopinavir/Ritonavir Viatris wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van vorapaxar).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Anticonvulsiva</i>		
Fenytoïne	<p>Fenytoïne: De concentraties bij steady-state namen matig af vanwege CYP2C9- en CYP2C19-inductie door lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Concentraties nemen af vanwege CYP3A-inductie door fenytoïne.</p>	<p>Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van fenytoïne met Lopinavir/Ritonavir Viatris. Fenytoïne-spiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik met Lopinavir/Ritonavir Viatris. Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne, kan een verhoging van de Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosering worden overwogen. Dosisaanpassing is niet geëvalueerd in de klinische praktijk. Lopinavir/Ritonavir Viatris mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met fenytoïne.</p>
Carbamazepine en fenobarbital	<p>Carbamazepine: Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door carbamazepine en fenobarbital.</p>	<p>Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van carbamazepine of fenobarbital met Lopinavir/Ritonavir Viatris. Carbamazepine- en fenobarbitalspiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik met Lopinavir/Ritonavir Viatris. Bij gelijktijdige toediening met carbamazepine of fenobarbital, kan een verhoging van de Lopinavir/Ritonavir Viatris-dosering worden overwogen. Dosisaanpassing is niet geëvalueerd in de klinische praktijk. Lopinavir/Ritonavir Viatris mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met carbamazepine en fenobarbital.</p>

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C _{max} , C _{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Lamotrigine en valproaat	<p>Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Door inductie van lamotrigineglucuronidatie</p> <p>Valproaat: ↓</p>	<p>Wanneer Lopinavir/Ritonavir Viatris en valproïnezuur of valproaat gelijktijdig worden gegeven, moet de patiënt nauwlettend gecontroleerd worden op een verminderd VPA-effect.</p> <p><u>Bij patiënten die op het moment dat ze starten of stoppen met Lopinavir/Ritonavir Viatris de onderhoudsdosering van lamotrigine nemen:</u> het kan nodig zijn de dosis lamotrigine te verhogen wanneer Lopinavir/Ritonavir Viatris wordt toegevoegd, of te verlagen wanneer met Lopinavir/Ritonavir Viatris wordt gestopt; daarom moet het plasmalamotrigine gecontroleerd worden, voornamelijk voor en gedurende 2 weken na het starten of stoppen met Lopinavir/Ritonavir Viatris om te zien of een dosisaanpassing van lamotrigine nodig is.</p> <p><u>Bij patiënten die momenteel Lopinavir/Ritonavir Viatris nemen en starten met lamotrigine:</u> aanpassing van de aanbevolen dosisverhoging van lamotrigine zou niet nodig moeten zijn.</p>

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Antidepressiva en anxiolytica</i>		
Trazodon enkele dosis (ritonavir, 200 mg BID)	Trazodon: AUC: ↑ 2,4-voudig De bijwerkingen misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope werden waargenomen na gelijktijdige toediening van trazodon en ritonavir.	Het is niet bekend of de combinatie van Lopinavir/Ritonavir Viatris een vergelijkbare toename van de blootstelling aan trazodon veroorzaakt. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegepast en een lagere dosering van trazodon dient te worden overwogen.
<i>Antischimmelmiddelen</i>		
Ketoconazol en itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Hoge doses van ketoconazol en itraconazol (> 200 mg/dag) worden niet aanbevolen.
Voriconazol	Voriconazol: Concentraties kunnen afnemen.	Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir in lage dosering (100 mg BID), zoals in Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletten, dient te worden vermeden, tenzij een afweging van de voordelen tegen de risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.
<i>Anti-jichtmiddelen</i>		
Colchicine enkelvoudige dosis (Ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Colchicine: AUC: ↑ 3-voudig C _{max} : ↑ 1,8-voudig Vanwege remming van P-gp en/of CYP3A4 door ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en colchicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis vanwege een mogelijke verhoging van colchicine-gerelateerde ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals neuromusculaire toxiciteit (waaronder rabdomyolyse) (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie wordt aanbevolen om de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken wanneer de behandeling met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht. Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Antihistaminica</i>		
Astemizol Terfenadine	Serumconcentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en astemizol en terfenadine is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
<i>Anti-infectiva</i>		
Fusidinezuur	Fusidinezuur: Concentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met fusidinezuur is gecontra-indiceerd bij dermatologische indicaties vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan fusidinezuur, in het bijzonder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.3). Indien gebruikt voor osteoarticulaire infecties waarbij gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt sterk aanbevolen nauwkeurig klinisch te controleren op bijwerkingen in spier (zie rubriek 4.4).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Bedaquiline (enkelvoudige dosis) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, meervoudige doses)	Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Een duidelijker effect op de plasmawaarden van bedaquiline kan worden waargenomen bij lange gelijktijdig toediening met lopinavir/ritonavir. CYP3A4-remming is waarschijnlijk te wijten aan lopinavir/ritonavir.	Vanwege het risico op bedaquilinegerelateerde bijwerkingen, dient de combinatie van bedaquiline met Lopinavir/Ritonavir Viatris vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met Lopinavir/Ritonavir Viatris met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-controle en controle van de transaminasewaarden worden aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamanid actieve metaboliet): AUC: ↑ 30% Een meer uitgesproken effect op DM-6705 blootstelling kan worden waargenomen tijdens langdurige co-administratie met lopinavir/ritonavir.	Als co-administratie van delamanid met Lopinavir/Ritonavir Viatris noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG monitoring gedurende de volledige behandelperiode aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de delamanid Samenvatting van de Productkenmerken).
Rifabutine, 150 mg QD	Rifabutine (oorspronkelijke stof en actieve metaboliet 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5,7-voudig C _{max} : ↑ 3,5-voudig	Bij gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris is de aanbevolen dosis rifabutine 150 mg drie keer per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Extra controle op bijwerkingen geassocieerd met rifabutine, waaronder neutropenie en uveïtis, wordt aanbevolen vanwege een verwachte verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine naar 150 mg twee keer per week op vaste dagen wordt aanbevolen voor patiënten die de dosis van 150 mg drie keer per week niet verdragen. Men moet in het achterhoofd houden dat de dosis van 150 mg twee keer per week mogelijk niet de optimale blootstelling aan rifabutine zou kunnen leveren, wat kan leiden tot het risico van rifamycine-resistentie en een falende behandeling. Er is geen dosisaanpassing van Lopinavir/Ritonavir Viatris nodig.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Rifampicine	Lopinavir: Grote afnames in lopinavirconcentraties kunnen worden waargenomen vanwege CYP3A-inductie door rifampicine.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met rifampicine wordt niet aanbevolen, omdat de afname in de lopinavirconcentratie op zijn beurt het therapeutisch effect van lopinavir significant kan verminderen. Een dosisaanpassing van Lopinavir/Ritonavir Viatris naar 400 mg/400 mg (d.w.z. Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tweemaal daags zorgt voor compensatie van het CYP3A4-inducerende effect van rifampicine. Een dergelijke dosisaanpassing kan echter zorgen voor ALAT-/ASAT-verhogingen en toename van gastro-intestinale aandoeningen. Daarom dient deze gelijktijdige toediening vermeden te worden, tenzij dit strikt noodzakelijk geacht wordt. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, moet de verhoogde dosering van Lopinavir/Ritonavir Viatris van 400 mg/400 mg tweemaal daags met rifampicine toegediend worden onder scherpe controle van veiligheid en therapeutische concentratie van de geneesmiddelen. De dosering Lopinavir/Ritonavir Viatris dient pas getitreerd te worden nadat rifampicine geïnitieerd is (zie rubriek 4.4).
<i>Antipsychotica</i>		
Lurasidon	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt.	Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Pimozide	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van pimozide toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en pimozide is gecontra-indiceerd, omdat het risico van ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
Quetiapine	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen.
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam	<p>Oraal midazolam: AUC: ↑ 13-voudig</p> <p>Parenteraal midazolam: AUC: ↑ 4-voudig</p> <p>Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	Lopinavir/Ritonavir Viatris dient niet gelijktijdig met oraal midazolam te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met parenteraal midazolam. Als Lopinavir/Ritonavir Viatris gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een intensievecareafdeling (IC) te gebeuren of in een vergelijkbare opstelling met de verzekering van nauwgezette klinische controle en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als meer dan een enkelvoudige dosis midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Beta₂-adrenoceptoragonist (langwerkend)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Verwacht wordt dat concentraties toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	De combinatie kan resulteren in een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinus-tachycardie. Daarom wordt gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met salmeterol niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
Felodipine, nifedipine en nicardipine	Felodipine, nifedipine, nicardipine: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Corticosteroiden</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door dexamethason.	Klinische controle van antivirale werkzaamheid wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met Lopinavir/Ritonavir Viatris worden toegediend.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Geïnhaleerde, injecteerbare of intranasale fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon	Fluticasonpropionaat, 50 µg intranasaal 4 keer per dag: Plasmaconcentraties ↑ Cortisolniveaus ↓ 86%	Wanneer fluticasonpropionaat geïnhaleerd wordt, kunnen versterkte effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaleerd of intranasaal fluticasonpropionaat toegediend kregen, zijn systemische corticosteroïdeffecten waaronder Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld. Dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via P450-3A-route, zoals bijv. budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Viatris met deze glucocorticoïden niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïdeffecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd welke niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclomethason) dient in overweging genomen te worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt.
<i>Fosfodiësterase(PDE5)-remmers</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-voudig Wegens CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het gebruik van avanafil met Lopinavir/Ritonavir Viatris is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-voudig Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	<u>Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:</u> Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met sildenafil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Viatris met tadalafil wordt niet aanbevolen. <u>Voor erectiele disfunctie:</u> Extra voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil aan patiënten die Lopinavir/Ritonavir Viatris gebruiken en er dient in toegenomen mate op bijwerkingen te worden gelet waaronder hypotensie, syncope, visusveranderingen en langdurige erectie (zie rubriek 4.4). Bij gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris mogen de doses sildenafil niet hoger zijn dan 25 mg per 48 uur en mogen de doses tadalafil niet hoger zijn dan 10 mg per 72 uur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het gebruik van vardenafil met Lopinavir/Ritonavir Viatris is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Ergot-alkaloïden</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en ergot-alkaloïden is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot acute ergot-toxiciteit, inclusief vaatspasme en ischemie (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Motiliteitsbevorderende middelen</i>		
Cisapride	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en cisapride is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
<i>HCV direct werkende antivirale middelen</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-voudig C_{max}: ↑ 1,87-voudig C₂₄: ↑ 3,58-voudig</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-voudig C_{max}: ↑ 6,31-voudig C₂₄: ↑ 20,70-voudig</p> <p>(combinaties van werkingsmechanismen waaronder CYP3A-remmers)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en Lopinavir/Ritonavir Viatris wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT-verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg QD + 400 mg BID)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-voudig C_{max}: ↑ 2,04-voudig C_{trough}: ↑ 2,36-voudig</p> <p>(remming CYP3A /efflux transporteurs)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD was toegediend met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir. Het effect op direct werkende antivirale middelen (DAA's) en lopinavir was vergelijkbaar met de waarneming toen lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID werd toegediend (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg QD)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-voudig C_{max}: ↑ 4,76-voudig C_{trough}: ↑ 12,33-voudig</p> <p>(remming CYP3A/efflux transporteurs)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</p>	<p>Serumconcentraties van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir kunnen toenemen vanwege P-gp-, BCRP- en OATP1B1/3-remming door lopinavir/ritonavir. Alleen de toename in blootstelling aan voxilaprevir wordt echter klinisch relevant geacht.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir wordt niet aanbevolen.</p>

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Kruidenpreparaten</i>		
Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door het kruidenpreparaat sint-janskruid.	Kruidenpreparaten met sint-janskruid dienen niet met lopinavir en ritonavir te worden gecombineerd. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, staak het gebruik van sint-janskruid en controleer zo mogelijk de virusconcentratie. Bij beëindiging van de behandeling met sint-janskruid kunnen de lopinavir- en ritonavirspiegels stijgen. Mogelijk moet de dosis Lopinavir/Ritonavir Viatris worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot ten minste 2 weken na beëindiging van de behandeling aanhouden (zie rubriek 4.3). Daarom kan 2 weken na beëindiging van de behandeling met sint-janskruid veilig worden gestart met Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) en tacrolimus	Ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het wordt aanbevolen de therapeutische concentratie vaker te controleren, totdat de plasmaconcentraties van deze producten zijn gestabiliseerd.
<i>Lipidenverlagende middelen</i>		
Lovastatine en simvastatine	Lovastatine, simvastatine: Aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Aangezien toegenomen concentraties van HMG-CoA-reductaseremmers myopathie, inclusief rhabdomyolyse, kunnen veroorzaken, is de combinatie van deze geneesmiddelen met Lopinavir/Ritonavir Viatris gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Lipide-modificerende middelen</i>		
Lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide toenemen.	Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Viatris met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie Samenvatting van de Productkenmerken van lomitapide) (zie rubriek 4.3)

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
Atorvastatine	Atorvastatine: AUC: ↑ 5,9-voudig C _{max} : ↑ 4,7-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	De combinatie van Lopinavir/Ritonavir Viatris met atorvastatine wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van atorvastatine strikt noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine te worden toegediend onder nauwkeurige veiligheidsbewaking (zie rubriek 4.4).
Rosuvastatine, 20 mg QD	Rosuvastatine: AUC: ↑ 2-voudig C _{max} : ↑ 5-voudig Hoewel rosuvastatine matig gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, is er een toename van de plasmaconcentraties waargenomen. Het mechanisme van deze interactie kan voortkomen uit een remming van de transporteiwitten.	Voorzichtigheid moet worden betracht en lagere doseringen moeten worden overwogen wanneer Lopinavir/Ritonavir Viatris gelijktijdig wordt gebruikt met rosuvastatine (zie rubriek 4.4).
Fluvastatine of pravastatine	Fluvastatine, pravastatine: Geen klinisch relevante interactie verwacht. Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door CYP450. Fluvastatine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2C9.	Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer is geïndiceerd, wordt pravastatine of fluvastatine aanbevolen.
<i>Opioiden</i>		
Buprenorfine, 16 mg QD	Buprenorfine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon: ↓	Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van methadon te controleren.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	In geval van gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten (in welke anticonceptieve formulering dan ook, bijv. oraal of pleister), dienen alternatieve methoden van anticonceptie te worden toegepast.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied	Effecten op geneesmiddelconcentratie Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max}, C_{min} Mechanisme van interactie	Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Ondersteunende middelen bij het stoppen met roken</i>		
Bupropion	Bupropion en zijn actieve metaboliet, hydroxybupropion: AUC en C _{max} ↓ ~50% Dit effect kan worden veroorzaakt door inductie van het bupropionmetabolisme.	Wanneer de toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris met bupropion onvermijdelijk wordt geacht, dient deze toediening onder nauwkeurige klinische regelmatige controle van de bupropionwerkzaamheid plaats te vinden, zonder de aanbevolen dosis te overschrijden, ondanks de waargenomen inductie.
<i>Schildklierhormoon vervangende behandeling</i>		
Levothyroxine	Postmarketing zijn er gevallen gemeld die wijzen op een mogelijke interactie tussen ritonavir-bevattende producten en levothyroxine.	Schildklierstimulerend hormoon (TSH) moet bij patiënten die behandeld worden met levothyroxine in ieder geval de eerste maand na het starten en/of stoppen van de lopinavir/ritonavir behandeling worden gecontroleerd.
<i>Vasodilatoren</i>		
Bosentan	Lopinavir-ritonavir: Lopinavir/ritonavir plasmaconcentraties kunnen verlaagd worden vanwege CYP3A4-inductie door bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-voudig C _{max} : ↑ 6-voudig In het begin, bosentan C _{min} ↑ met factor 48 vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Viatris en bosentan. Als Lopinavir/Ritonavir Viatris gelijktijdig met bosentan wordt toegediend, dient de werkzaamheid van de hiv-behandeling gecontroleerd te worden en patiënten moeten goed geobserveerd worden op bosentan-toxiciteit, in het bijzonder gedurende de eerste week van de gelijktijdige toediening.
Riociguat	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A en P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van riociguat met Lopinavir/Ritonavir Viatris wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van riociguat).
<i>Overige geneesmiddelen</i>		
Gebaseerd op bekende metabole profielen worden er geen klinisch significante interacties verwacht tussen Lopinavir/Ritonavir Viatris en dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azitromycine of fluconazol.		

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Wanneer wordt besloten om antiretrovirale middelen voor de behandeling van een hiv-infectie bij zwangere vrouwen te gebruiken en daardoor tevens het risico van verticale transmissie van hiv naar het kind te verminderen, moeten in de regel dierstudies, maar ook klinische ervaring bij zwangere vrouwen in acht genomen worden om de veiligheid voor de foetus te karakteriseren.

Lopinavir/ritonavir is onderzocht in meer dan 3000 vrouwen tijdens de zwangerschap, waaronder meer dan 1000 tijdens het eerste trimester.

Postmarketingsurveillance middels de *Antiretroviral Pregnancy Registry*, ingesteld sinds januari 1989, toont geen verhoogd risico op geboortefwijkingen met lopinavir/ritonavir bij meer dan 1000 vrouwen die blootgesteld zijn tijdens het eerste trimester. De prevalentie van geboortefwijkingen na blootstelling aan lopinavir, ongeacht in welk trimester, is vergelijkbaar met de prevalentie van geboortefwijkingen waargenomen in de algemene populatie. Er werd geen patroon van geboortefwijkingen met een gemeenschappelijke etiologie gezien. In dierstudies werd reproductietoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Op basis van deze beperkte gegevens is het risico op misvormingen voor mensen onwaarschijnlijk. Lopinavir kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap indien klinisch nodig.

Borstvoeding

Studies met ratten lieten zien dat lopinavir wordt uitgescheiden in de melk. Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in moedermelk. Het wordt in het algemeen geadviseerd dat vrouwen **met HIV** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Dierstudies toonden geen effecten aan op de vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van lopinavir/ritonavir op de vruchtbaarheid bij mensen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar effecten op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat misselijkheid is gemeld tijdens behandeling met lopinavir/ritonavir (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van lopinavir/ritonavir is onderzocht in meer dan 2600 patiënten in klinische fase II-IV-studies waarvan er meer dan 700 een dosis kregen van 800/200 mg (6 capsules of 4 tabletten) eenmaal daags. In sommige studies werd lopinavir/ritonavir, behalve met nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers (NRTI's), ook gebruikt in combinatie met efavirenz of nevirapine.

De meest voorkomende bijwerkingen gerelateerd aan de behandeling met lopinavir/ritonavir tijdens klinische studies waren diarree, misselijkheid, braken, hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie. Het risico op diarree kan groter zijn met eenmaaldaagse dosering van lopinavir/ritonavir. Diarree, misselijkheid en braken kunnen voorkomen aan het begin van de behandeling terwijl hypertriglyceridemie en hypercholesterolemie later voor kunnen komen. Bij 7% van de proefpersonen in fase II-IV-studies leidden bijwerkingen tijdens de behandeling tot het vroegtijdig beëindigen van de studie.

Het is belangrijk op te merken dat gevallen van pancreatitis gerapporteerd zijn bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen, inclusief diegenen die hypertriglyceridemie ontwikkelden. Verder zijn er

tijdens behandeling met lopinavir/ritonavir zeldzame gevallen van PR-intervalverlenging gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingervaring bij volwassen en pediatrische patiënten: De volgende meldingen zijn geïdentificeerd als bijwerkingen. De frequentie categorie omvat alle gerapporteerde meldingen van matige tot ernstige intensiteit, onafhankelijk van de individuele causaliteitsbeoordeling. De bijwerkingen zijn per orgaansysteem vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen bij volwassen patiënten in klinische studies en postmarketing

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak	Bovenste luchtweginfectie
	Vaak	Ondersteluchtweginfectie, huidinfecties waaronder cellulitis, folliculitis en furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid waaronder urticaria en angio-oedeem
	Soms	Immuunrestitutie-ontstekingsyndroom
Endocriene aandoeningen	Soms	Hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Bloedglucose-aandoeningen waaronder diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gewichtsverlies, afgenomen eetlust
	Soms	Gewichtstoename, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak	Angst
	Soms	Abnormale dromen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn (waaronder migraine), neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, slapeloosheid
	Soms	Cerebrovasculair accident, convulsie, verlies of verandering van smaak, tremor
Oogaandoeningen	Soms	Verslechtering van het gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus, vertigo
Hartaandoeningen	Soms	Atherosclerose zoals myocardinfarct, atrioventriculair blok, tricuspidalisklepinsufficiëntie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Diepvenezetrombose

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree, misselijkheid
	Vaak	Pancreatitis ¹ , braken, gastro-oesofageale reflux, gastro-enteritis en colitis, buikpijn (boven en onder), opgezette buik, dyspepsie, aambeien, flatulentie
	Soms	Gastro-intestinale bloedingen waaronder gastro-intestinale ulcus, duodenitis, gastritis en rectale bloeding, stomatitis en orale ulcera, fecale incontinentie, obstipatie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Hepatitis waaronder ASAT-, ALAT- en GGT-toename
	Soms	Geelzucht, hepatische steatose, hepatomegalie, cholangitis, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Uitslag waaronder maculopapuleuze uitslag, dermatitis/uitslag waaronder eczeem en seborroïsche dermatitis, nachtzweeten, pruritus
	Soms	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	Zeldzaam	Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Myalgie, pijn aan het skeletspierstelsel waaronder artralgie en rugpijn, spieraandoeningen zoals zwakte en spasmen
	Soms	Rabdomyolyse, osteonecrose
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Verminderde creatinineklaring, nefritis, hematurie
	Niet bekend	Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Vaak	Erectiestoornis, menstruatiestoornissen - amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid waaronder asthenie

¹Zie rubriek 4.4: pancreatitis en lipideverhogingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cushing-syndroom is gerapporteerd bij patiënten die ritonavir en geïnhaald of intranasaal toegediende fluticasonpropionaat kregen; dit zou ook voor kunnen komen bij andere corticosteroïden die gemetaboliseerd worden via de P450-3A-route, bijvoorbeeld budesonide (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Toegenomen creatinefosfokinase (CPK), myalgie, myositis en zelden rabdomyolyse zijn gerapporteerd bij proteaseremmers, voornamelijk in combinatie met nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (cART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties voordoen. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde latentietijd is echter meer variabel en de ziekten kunnen zich vele maanden na initiatie van de behandeling voordoen (zie rubriek 4.4).

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (cART). De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 2 jaar en ouder is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met dat van volwassenen (zie tabel in rubriek b).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tot op heden is er beperkte ervaring met acute overdosering met lopinavir/ritonavir bij de mens.

De klinisch negatieve verschijnselen waargenomen bij honden omvatten salivatie, emesis en diarree/abnormale ontlasting. De verschijnselen van toxiciteit waargenomen bij muizen, ratten of honden omvatten verlaagde activiteit, ataxia, emaciatie, dehydratie en tremor.

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met lopinavir/ritonavir. Behandeling van overdosering met lopinavir/ritonavir moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen waaronder het controleren van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Eliminatie van ongeabsorbeerde werkzame bestanddelen wordt bereikt, wanneer geïndiceerd, door middel van emesis of maagspoeling. Toediening van geactiveerde koolstof kan ook gebruikt worden als hulp bij de verwijdering van ongeabsorbeerde werkzame bestanddelen. Aangezien lopinavir/ritonavir in hoge mate is gebonden aan eiwit is het niet aannemelijk dat dialyse bij kan dragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame bestanddelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antiviraal middel voor systemisch gebruik, antiviraal middel voor behandeling van hiv-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR10

Werkingsmechanisme

Lopinavir levert de antivirale activiteit van lopinavir/ritonavir. Lopinavir is een remmer van de hiv-1- en hiv-2-proteases. Remming van hiv-protease voorkomt de afsplitsing van het virale polyproteïne (gag-pol) resulterend in de productie van een immatuur, niet-infectieus virus.

Effecten op het elektrocardiogram

Het QTcF-interval is bestudeerd in een gerandomiseerd, placebo- en actief (moxifloxacin 400 mg eenmaal daags) gecontroleerd cross-overonderzoek bij 39 gezonde volwassenen, met 10 metingen over 12 uur op dag 3. De maximale gemiddelde (en hoogste waarde van het 95%-betrouwbaarheidsinterval) verschillen in QTcF t.o.v. placebo waren 3,6 (6,3) en 13,1 (15,8) voor respectievelijk 400/100 mg tweemaal daags en suprathérapeutisch 800/200 mg tweemaal daags lopinavir/ritonavir. De geïnduceerde QRS-intervalverlenging van 6 ms tot 9,5 ms met hoge doses lopinavir/ritonavir (800/200 mg tweemaal daags) draagt bij aan de QT-verlenging. De twee regimes resulteerden in blootstellingen op dag 3 welke ongeveer 1,5 en 3 keer hoger waren dan die waargenomen bij aanbevolen eenmaaldaagse of tweemaaldaagse doses lopinavir/ritonavir bij steady-state. Geen van de proefpersonen ondervond een verhoging in QTcF van ≥ 60 ms vergeleken met de uitgangswaarde of een QTcF-interval die de drempelwaarde van mogelijke klinische relevantie van 500 ms overschreed.

Een kleine verlenging van het PR-interval werd ook gezien bij proefpersonen die lopinavir/ritonavir kregen in hetzelfde onderzoek op dag 3. De gemiddelde veranderingen van het PR-interval vergeleken met de uitgangswaarde varieerden van 11,6 ms tot 24,4 ms in de 12 uur na de dosis. Het maximale PR-interval was 286 msec en tweede- of derdegraads hartblok werd niet waargenomen (zie rubriek 4.4).

Antivirale activiteit *in vitro*

De antivirale activiteit *in vitro* van lopinavir tegen laboratorium- en klinische hiv-stammen werd geëvalueerd in respectievelijk acuut geïnfecteerde lymfoblastische cellijnen en perifere bloedlymfocyten. In de afwezigheid van humaan serum was de gemiddelde IC_{50} van lopinavir tegen vijf verschillende hiv-1-laboratoriumstammen 19 nM. In de afwezigheid en aanwezigheid van 50% humaan serum was de gemiddelde IC_{50} van lopinavir tegen hiv-1_{III}B in MT4-cellen respectievelijk 17 nM en 102 nM. In de afwezigheid van humaan serum was de gemiddelde IC_{50} van lopinavir 6,5 nM tegen verschillende klinische hiv-1-isolaten.

Resistentie

In-vitro-selectie van resistentie:

In vitro zijn hiv-1-isolaten geselecteerd met gereduceerde gevoeligheid voor lopinavir. Hiv-1 is *in vitro* gekweekt met lopinavir alleen en met lopinavir plus ritonavir bij concentratieratio's die het bereik van plasmaconcentratieratio's representeren, waargenomen gedurende lopinavir/ritonavir-therapie. Genotypische en fenotypische analyse van virussen geselecteerd in deze passages suggereren dat de aanwezigheid van ritonavir bij deze concentratieratio's de selectie van lopinavir-resistente virussen niet meetbaar beïnvloedt.

Over het algemeen geeft de *in vitro* karakterisatie van fenotypische kruisresistentie tussen lopinavir en andere proteaseremmers aan dat verminderde gevoeligheid voor lopinavir nauw samenhangt met verminderde gevoeligheid voor ritonavir en indinavir, maar dat het niet nauw samenhangt met verminderde gevoeligheid met amprenavir, saquinavir en nelfinavir.

Analyse van resistentie in ARV-naïeve patiënten

In klinische onderzoeken met een beperkt aantal geanalyseerde isolaten is er bij naïeve patiënten zonder significante proteaseremmerresistentie in de uitgangssituatie geen selectie van resistentie tegen lopinavir waargenomen. Raadpleeg de gedetailleerde beschrijving van het klinisch onderzoek voor meer informatie.

Analyse van resistentie bij PI-ervaren patiënten

De selectie van resistentie tegen lopinavir bij patiënten bij wie eerdere behandeling met proteaseremmers gefaald heeft werd gekarakteriseerd door de analyse van de longitudinale isolaten van 19 proteaseremmer-ervaren patiënten in twee fase II-studies en één fase III-studie bij wie ofwel de virologische onderdrukking onvolledig was, ofwel er rebound-virussen ontstonden na de initiële reactie op lopinavir/ritonavir en die oplopende *in-vitro*-resistentie lieten zien tussen de uitgangs- en rebound-waarden (gedefinieerd als het ontstaan van nieuwe mutaties of 2-voudige verandering in

fenotypische gevoeligheid voor lopinavir). Oplopende resistentie kwam het meest voor bij patiënten van wie de isolaten in de uitgangssituatie verscheidene proteaseremmer-geassocieerde mutaties hadden, maar < 40-voudig verminderde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Mutaties V82A, I54V en M46I verschenen het vaakst. Mutaties L33F, 150V en V32I in combinatie met I47V/A werden ook waargenomen. De 19 isolaten toonden een 4,3-voudige toename in IC₅₀ in vergelijking met de isolaten in de uitgangssituatie (van 6,2- tot 43-voudig, in vergelijking met wildtypevirus).

Genotypische correlaties van gereduceerde fenotypische gevoeligheid voor lopinavir in virussen geselecteerd door andere proteaseremmers. De antivirale activiteit van lopinavir werd *in vitro* bepaald tegen 112 klinische isolaten afgenomen bij patiënten waarbij therapie met één of meer proteaseremmers faalde. Binnen deze groep waren de volgende mutaties in hiv-protease geassocieerd met een gereduceerde *in-vitro*-gevoeligheid voor lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V en L90M. De gemiddelde EC₅₀ van lopinavir tegen isolaten met 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 en 8 - 10 mutaties op bovenstaande aminozuurposities was respectievelijk 0,8, 2,7, 13,5 en 44,0 maal hoger dan de EC₅₀ tegen wildtype-hiv. De 16 virussen die een > 20-voudige verandering lieten zien in de gevoeligheid bevatten allemaal mutaties op de posities 10, 54, 63 plus 82 en/of 84. Bovendien bevatten ze een gemiddelde van 3 mutaties op aminozuurposities 20, 24, 46, 53, 71 en 90. Behalve de mutaties die hierboven beschreven zijn, zijn mutaties V32I en I47A waargenomen in rebound-isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir van proteaseremmer-ervaren patiënten die behandeld werden met lopinavir/ritonavir en mutaties I47A en L76V zijn waargenomen in rebound-isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir van patiënten die behandeld werden met lopinavir/ritonavir.

Conclusies met betrekking tot de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen zijn onderhevig aan veranderingen op basis van aanvullende gegevens. Het wordt daarom aanbevolen om altijd de laatste interpretatiesystemen voor de analyse van resistentietestresultaten te raadplegen.

Antivirale activiteit van lopinavir/ritonavir bij patiënten bij wie proteaseremmer-therapie faalde

De klinische relevantie van gereduceerde *in-vitro*-gevoeligheid voor lopinavir is onderzocht via de bepaling van de virologische respons op lopinavir/ritonavir-therapie, ten opzichte van viraal genotype en fenotype in de uitgangssituatie, bij 56 patiënten waarbij eerder therapie met meerdere proteaseremmers faalde. De EC₅₀ van lopinavir tegen de 56 virale isolaten in de uitgangssituatie varieerde van 0,6 tot 96 maal hoger dan de EC₅₀ tegen wildtype-hiv. Na een 48-weekse behandeling met lopinavir/ritonavir, efavirenz en nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers, werd een plasmaspiegel van hiv-RNA-kopieën van < 400 kopieën/ml geobserveerd bij 93% (25/27), 73% (11/15) en 25% (2/8) van de patiënten met respectievelijk < 10-voudige, 10 tot 40-voudige en > 40-voudige gereduceerde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Bovendien werd een virologische respons waargenomen bij 91% (21/23), 71% (15/21) en 33% (2/6) van de patiënten met 0-5, 6-7 en 8-10 mutaties van de bovenstaande mutaties in hiv-protease die geassocieerd zijn met gereduceerde *in-vitro*-gevoeligheid voor lopinavir. Aangezien deze patiënten niet eerder waren blootgesteld aan lopinavir/ritonavir of efavirenz, kan een deel van de respons worden toegeschreven aan de antivirale activiteit van efavirenz, met name bij patiënten die een virus droegen dat zeer resistent was voor lopinavir. De studie bevatte geen controlegroep van patiënten die geen lopinavir/ritonavir ontvingen.

Kruisresistentie

Activiteit van andere proteaseremmers tegen isolaten die oplopende resistentie tegen lopinavir ontwikkelden na lopinavir/ritonavirbehandeling bij proteaseremmer-ervaren patiënten. De aanwezigheid van kruisresistentie tegen andere proteaseremmers werd geanalyseerd in 18 rebound-isolaten waarvan ontwikkeling van resistentie tegen lopinavir was aangetoond tijdens drie fase II-studies en één fase III-studie van lopinavir/ritonavir bij proteaseremmer-ervaren patiënten. De mediane toename in IC₅₀ van lopinavir voor deze 18 isolaten in de uitgangssituatie en na rebound was met respectievelijk een factor 6,9 en 63 in vergelijking met het wildtypevirus. In het algemeen behielden (indien kruisresistent in de uitgangswaarde) of ontwikkelden rebound-isolaten kruisresistentie tegen indinavir, saquinavir en atazanavir. Geringe afnames in amprenavir-activiteit werden bemerkt met een mediane toename in IC₅₀ met een factor 3,7 tot 8 in respectievelijk de uitgangssituatie- en rebound-isolaten. Isolaten behielden gevoeligheid voor tipranavir met een mediane toename in IC₅₀ in uitgangswaarde- en rebound-isolaten met respectievelijk een factor 1,9 en 1,8 in vergelijking met wildtypevirus. Zie de Samenvatting van de

productkenmerken van Aptivis voor meer informatie over het gebruik van tipranavir, waaronder genotypische voorspellers van de respons, bij de behandeling van lopinavir-resistente hiv-1-infectie.

Klinische resultaten

De effecten van lopinavir/ritonavir (in combinatie met andere antiretrovirale middelen) op biologische markers (hiv-RNA-plasmaspiegels en CD4-celaantallen) zijn onderzocht in gecontroleerde studies met lopinavir/ritonavir met een duur van 48 tot 360 weken.

Gebruik bij volwassenen

Patiënten zonder eerdere antiretrovirale therapie

Studie M98-863 was een gerandomiseerde dubbelblinde studie met 653 patiënten die nog geen antiretrovirale behandeling hadden ondergaan, waarin lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met nelfinavir (75 mg driemaal daags) plus stavudine en lamivudine. Het gemiddelde aantal CD4-cellen in de uitgangssituatie was 259 cellen/mm³ (variërend van 2 tot 949 cellen/mm³) en het gemiddelde aantal hiv-1-RNA-kopieën in plasma was 4,9 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 2,6 tot 6,8 log₁₀ kopieën/ml).

Tabel 1

Resultaten in week 48: studie M98-863		
	lopinavir/ritonavir (n=326)	Nelfinavir (n=327)
Hiv-RNA < 400 kopieën/ml*	75%	63%
Hiv-RNA < 50 kopieën/ml*†	67%	52%
Gemiddelde toename in CD4-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	207	195

* *intent-to-treat*-analyse, waarbij patiënten met ontbrekende waarden worden gezien als virologische falers

† p<0,001

Honderddertien met nelfinavir behandelde patiënten en 74 met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten hadden een hiv-RNA-spiegel boven 400 kopieën/ml terwijl ze van week 24 tot en met week 96 behandeld werden. Hiervan konden isolaten van 96 met nelfinavir behandelde patiënten en van 51 met lopinavir/ritonavir behandelde patiënten worden geamplificeerd voor het uitvoeren van een resistentietest. Resistentie tegen nelfinavir, gedefinieerd als de aanwezigheid van de D30N- of L90M-mutatie in protease, werd waargenomen bij 41/96 (43%) patiënten. Resistentie tegen lopinavir, gedefinieerd als de aanwezigheid van enige primaire of actieve puntmutatie in het protease (zie boven), werd waargenomen bij 0/51 (0%) van de patiënten. Afwezigheid van resistentie tegen lopinavir werd bevestigd door fenotypische analyse.

Studie M05-730 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie waarin een behandeling met eenmaal daags 800/200 mg lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofovir DF en emtricitabine vergeleken werd met een behandeling met tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofovir DF en emtricitabine bij 664 patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Gezien de farmacokinetische interactie tussen lopinavir/ritonavir en tenofovir (zie rubriek 4.5), zijn de resultaten van deze studie wellicht niet strikt te extrapoleren indien er andere “backbone” regimes worden gebruikt samen met lopinavir/ritonavir. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio om hetzij eenmaal daags 800/200 mg lopinavir/ritonavir te ontvangen (n=333) hetzij tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir te ontvangen (n=331). Verdere stratificatie binnen iedere groep was 1:1 (tablet versus zachte capsule). De patiënten kregen of de tablet of de zachte capsule toegediend gedurende 8 weken, waarna alle patiënten de tabletformulering eenmaal daags of tweemaal daags kregen toegediend gedurende de rest van de studie. De patiënten kregen eenmaal daags 200 mg emtricitabine en eenmaal daags 300 mg tenofovir DF toegediend. In het protocol gedefinieerde non-inferioriteit van eenmaaldaagse dosering in vergelijking met tweemaaldaagse dosering werd aangetoond als in de ondergrens van het

95%-betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in gedeelte van patiënten dat reageerde (eenmaal daags min tweemaal daags) de -12% in week 48 werd uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die meededen was 39 jaar (variërend van 19 tot 71); 75% was Kaukasisch en 78% was man. De gemiddelde uitgangssituatie van het aantal CD4-cellen was 216 cellen/mm³ (variërend van 20 tot 775 cellen/mm³) en de gemiddelde uitgangssituatie voor het aantal hiv-1-RNA-kopieën in plasma was 5,0 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 1,7 tot 7,0 log₁₀ kopieën/ml).

Tabel 2

Virologische respons van proefpersonen in de studie in week 48 en week 96						
	Week 48			Week 96		
	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Vershil [95%-BI]	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Vershil [95%-BI]
NC= falen	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3% [-5,1; 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5; 2,8]
Geobserveerde waarden	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]
Gemiddelde toename in CD4-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	186	198		238	254	

Tot en met week 96 waren genotypische resistentietestresultaten beschikbaar van 25 patiënten in de groep met eenmaaldaagse dosering en van 26 patiënten in de groep met tweemaaldaags dosering die een incomplete virologische respons hadden. In de groep met eenmaaldaagse dosering toonde geen van de patiënten resistentie tegen lopinavir en in de groep met tweemaaldaagse dosering toonde 1 patiënt met een significante proteaseremmerresistentie in de uitgangssituatie additionele resistentie tegen lopinavir tijdens de studie.

Een aanhoudende virologische respons op lopinavir/ritonavir (in combinatie met nucleoside/nucleotide-‘reverse’-transcriptaseremmers) is ook waargenomen in een kleine fase II-studie (M97-720) tijdens 360 weken behandeling. Honderd patiënten werden aanvankelijk behandeld met lopinavir/ritonavir in het onderzoek (waaronder 51 patiënten die 400/100 mg tweemaal daags kregen en 49 patiënten op ofwel 200/100 mg tweemaal daags ofwel 400/200 mg tweemaal daags). Alle patiënten werden tussen week 48 en week 72 omgezet op open-label lopinavir/ritonavir in de dosering 400/100 mg tweemaal daags. Negenendertig patiënten (39%) stopten voortijdig met de studie, waarvan 16 (16%) door bijwerkingen, waarvan er één geassocieerd was met overlijden. Eénenzestig patiënten maakten het onderzoek af (35 patiënten kregen de aanbevolen 400/100 mg tweemaal daags dosering gedurende het hele onderzoek).

Tabel 3

Resultaten in week 360: studie M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (n=100)
Hiv-RNA < 400 kopieën/ml	61%
Hiv-RNA < 50 kopieën/ml	59%
Gemiddelde toename in CD4-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	501

Tijdens de 360 weken van de behandeling werd de analyse van het genotype van de virusisolaten met succes uitgevoerd bij 19 van de 28 patiënten die een spiegel van hiv-RNA-kopieën van meer dan 400

kopieën/ml hadden. Er zijn hierbij geen primaire of actieve puntmutaties in het protease (aminozuren op positie 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 en 90) of fenotypische resistentie tegen proteaseremmers aangetoond.

Patiënten met eerdere antiretrovirale therapie

M06-802 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek, waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit van eenmaaldaagse en tweemaaldaagse dosering lopinavir/ritonavir-tabletten werden vergeleken bij 599 patiënten met aantoonbare virale load tijdens hun huidige antivirale therapie. Patiënten waren voorheen nog niet behandeld met lopinavir/ritonavir. Ze werden gerandomiseerd in een 1:1-ratio alvorens aan hen ofwel lopinavir/ritonavir 800/200 mg eenmaal daags (n=300) of lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags (n=299) werd toegediend. Patiënten kregen minimaal twee nucleoside/nucleotide-‘reverse’-transcriptaseremmers, geselecteerd door de onderzoeker, toegediend. De geïncludeerde populatie was matig PI-ervaren en meer dan de helft van de patiënten had nooit een PI-behandeling gekregen en ongeveer 80% van de patiënten had een virusstam met minder dan 3 PI-mutaties. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 41 jaar (variërend van 21 tot 73); 51% was Kaukasisch en 66% was mannelijk. Het gemiddelde aantal CD4-cellen in de uitgangssituatie was 254 cellen/mm³ (variërend van 4 tot 952 cellen/mm³) en de gemiddelde hiv-1-RNA-plasmaspiegel in de uitgangssituatie was 4,3 log₁₀ kopieën/ml (variërend van 1,7 tot 6,6 log₁₀ kopieën/ml). Ongeveer 85% van de patiënten had een viral load van <100.000 kopieën/ml.

Tabel 4

Virologische respons van proefpersonen in week 48: studie 802			
	Eenmaal daags	Tweemaal daags	Vershil [95%-BI]
NC= falen	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%; 11,1%]
Geobserveerde waarden	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%; 11,9%]
Gemiddelde toename in CD4-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	135	122	

Tot en met week 48 waren genotypische resistentietestresultaten beschikbaar van 75 patiënten in de groep met eenmaaldaagse dosering en van 75 patiënten in de groep met tweemaaldaagse dosering die een incomplete virologische respons hadden. In de groep met eenmaaldaagse dosering toonde 6/75 (8%) van de patiënten en in de groep met tweemaaldaagse dosering toonde 12/77 (16%) van de patiënten nieuwe primaire proteaseremmermutaties (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

Gebruik bij kinderen

M98-940 was een open-label studie met de vloeibare vorm van lopinavir/ritonavir in 100 patiënten die nog geen (44%) en wel ervaring (56%) hebben met antiretrovirale therapie. Alle patiënten hadden nog geen ervaring met niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers. De patiënten werden gerandomiseerd naar oftewel 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m² of 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². De naïeve patiënten kregen ook nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers. De ervaren patiënten kregen nevirapine plus tot twee nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers. Veiligheids-, werkzaamheids- en farmacokinetische profielen van de twee dosisregimes werden bij elke patiënt bepaald na 3 weken van therapie. Daarna vervolgden alle patiënten de therapie met de 300/75 mg per m² dosis. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 5 jaar (variërend van 6 maanden tot 12 jaar) met 14 patiënten onder de 2 jaar en 6 patiënten onder de 1 jaar. Het gemiddelde aantal CD4-cellen in de uitgangssituatie was 838 cellen/mm³ en het gemiddelde aantal hiv-1-RNA-kopieën in plasma in de uitgangssituatie was 4,7 log₁₀ kopieën/ml.

Tabel 5

Resultaten in week 48: studie M98-940		
	Antiretroviraal naïef (n=44)	Antiretroviraal ervaren (n=56)
Hiv-RNA < 400 kopieën/ml	84%	75%
Gemiddelde toename in CD4-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 is een prospectieve gerandomiseerde, open-label, multicenter studie. In deze studie is het farmacokinetisch profiel, de werkzaamheid en de veiligheid geëvalueerd van de tweemaaldaagse dosering versus de eenmaaldaagse dosering van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten gedoseerd op basis van gewicht als onderdeel van de antiretrovirale combinatietherapie (cART) van virologisch onderdrukte hiv-1-geïnfecteerde kinderen (n=173). Kinderen kwamen in aanmerking voor deelname als ze <18 jaar waren, ≥ 15 kg wogen, cART ontvingen met lopinavir/ritonavir, minimaal 24 weken lang <50 kopieën/ml hiv-1-ribonucleïnezuur (RNA) hadden en tabletten konden doorslikken. In week 48 was de werkzaamheid en veiligheid van de tweemaaldaagse dosering (n=87) van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten in de pediatrie populatie consistent met de bevindingen over de werkzaamheid en veiligheid uit eerdere studies bij volwassenen en kinderen die tweemaal daags lopinavir/ritonavir gebruikten. Het percentage patiënten met een bevestigde 'viral rebound' van ≥ 50 kopieën/ml gedurende 48 weken follow-up was hoger bij de pediatrie patiënten die eenmaal daags lopinavir/ritonavir ontvingen (12%) dan in de patiëntengroep die de tweemaaldaagse dosering ontving (8%, $p=0,19$). Dit kwam met name door een lagere therapietrouw in de eenmaaldaagse groep patiënten. De werkzaamheidsgegevens zijn in het voordeel van het tweemaaldaagse regime. Dit wordt versterkt door een significant verschil in de farmacokinetische parameters dat gunstiger is voor het tweemaaldaagse regime (zie rubriek 5.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van lopinavir bij gecombineerde toediening met ritonavir zijn geëvalueerd bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij met hiv geïnfecteerde patiënten. Er werden geen substantiële verschillen gezien tussen de twee groepen. Lopinavir wordt vrijwel geheel gemetaboliseerd door CYP3A. Ritonavir remt het metabolisme van lopinavir en verhoogt hierdoor de plasmaconcentraties van lopinavir. De studies als geheel lieten zien dat toediening van lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags gemiddelde plasmaconcentraties bij steady-state van lopinavir geeft die 15-20 maal hoger zijn dan die van ritonavir bij met hiv geïnfecteerde patiënten. De plasmaspiegels van ritonavir zijn lager dan 7% van die verkregen na de ritonavirdosis van 600 mg tweemaal daags. De antivirale EC₅₀ van lopinavir in vitro is ongeveer 10 maal lager dan die van ritonavir. De antivirale activiteit van lopinavir/ritonavir wordt daarom veroorzaakt door lopinavir.

Absorptie

Meerdere doseringen met 400/100 mg lopinavir/ritonavir tweemaal daags gedurende 2 weken en zonder maaltijdrestrictie gaven een gemiddelde \pm SD lopinavir piekplasmaconcentratie (C_{max}) van 12,3 \pm 5,4 μ g/ml, optredend ongeveer 4 uur na toediening. De gemiddelde dalconcentratie bij steady-state voorafgaand aan de ochtenddosis was 8,1 \pm 5,7 μ g/ml. De AUC van lopinavir was gedurende een 12 uur durend doseerinterval gemiddeld 113,2 \pm 60,5 μ g•u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid van lopinavir samen met ritonavir is niet vastgesteld in mensen.

Effecten van voedsel op orale absorptie

Toediening van een enkelvoudige 400/100 mg dosis van lopinavir/ritonavir-tabletten met een maaltijd (hoog vetgehalte, 872 kcal, waarvan 56% vet) in vergelijking tot toediening op een lege maag gaf geen significante wijzigingen in de C_{max} en de AUC_{inf}. Daarom kan lopinavir/ritonavir zowel met als zonder

voedsel ingenomen worden. In vergelijking tot lopinavir/ritonavir zachte capsules is van lopinavir/ritonavir-tabletten minder farmacokinetische variabiliteit aangetoond onder alle voedingscondities.

Distributie

In “steady-state” is lopinavir voor ongeveer 98-99% gebonden aan serumeiwitten. Lopinavir bindt zowel aan het *alpha-1-acid glycoprotein* (AAG) als aan albumine, waarbij het echter een hogere affiniteit heeft voor AAG. Bij steady-state blijft de eiwitbinding van lopinavir constant over het bereik van de waargenomen concentraties na 400/100 mg lopinavir/ritonavir tweemaal daags en is overeenkomstig bij gezonde en hiv-positieve patiënten.

Biotransformatie

In-vitro-experimenten met menselijke levermicrosomen duiden erop dat lopinavir hoofdzakelijk oxidatief metabolisme ondergaat. Lopinavir wordt uitgebreid gemetaboliseerd door het cytochroom-P450-systeem van de lever, bijna uitsluitend door isozym CYP3A. Ritonavir is een potente CYP3A-remmer die het metabolisme van lopinavir remt en daarom de plasmaconcentraties van lopinavir verhoogt. Een ¹⁴C-lopinavir-studie bij mensen liet zien dat 89% van de radioactiviteit in het plasma na een enkele dosis lopinavir/ritonavir van 400/100 mg werd veroorzaakt door het oorspronkelijke actieve bestanddeel. Ten minste 13 oxidatieve metabolieten van lopinavir zijn geïdentificeerd voor de mens. Het 4-oxo- en 4-hydroxymetaboliet epimere paar zijn de hoofdmetabolieten met antivirale activiteit, maar vormen slechts een minieme hoeveelheid van de totale radioactiviteit in het plasma. Gebleken is dat ritonavir metabole enzymen induceert, resulterend in de inductie van zijn eigen metabolisme en zeer waarschijnlijk de inductie van het lopinavir metabolisme. Dalconcentraties van lopinavir worden lager met de tijd gedurende veelvoudige dosering en stabiliseren na ongeveer 10 dagen tot 2 weken.

Eliminatie

Na een dosis van ¹⁴C-lopinavir/ritonavir van 400/100 mg kan ongeveer 10,4 ± 2,3% en 82,6 ± 2,5% van de toegediende dosis ¹⁴C-lopinavir in respectievelijk urine en feces worden teruggevonden. In urine en feces bestond respectievelijk ongeveer 2,2% en 19,8% van de toegediende dosis uit onveranderd lopinavir. Na veelvoudige dosering wordt minder dan 3% van de dosis lopinavir onveranderd uitgescheiden in de urine. De effectieve (piek tot dal) halfwaardetijd van lopinavir over een doseerin terval van 12 uur is gemiddeld 5 - 6 uur en de ogenschijnlijke orale klaring (CL/F) van lopinavir is 6 tot 7 l/u.

Eenmaaldaagse dosering: de farmacokinetiek van eenmaal daags lopinavir/ritonavir is geëvalueerd bij met hiv geïnfecteerde patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg werd toegediend in combinatie met 200 mg emtricitabine en 300 mg tenofovir DF als onderdeel van een eenmaaldaags regime. Meerdere doseringen van 800/200 mg lopinavir/ritonavir eenmaal daags gedurende 2 weken zonder maaltijdrestricties (n=16) produceerde een gemiddelde ± SD piekplasmaconcentratie (C_{max}) voor lopinavir van 14,8 ± 3,5 µg/ml, welke ongeveer 6 uur na toediening optrad. De gemiddelde dalconcentratie bij steady-state voorafgaand aan de ochtenddosering was 5,5 ± 5,4 µg/ml. De AUC van lopinavir gedurende een 24-uurs doseringsinterval was gemiddeld 206,5 ± 89, 7 µg•u/ml.

In vergelijking met het tweemaaldaagse regime, wordt het eenmaaldaagse regime geassocieerd met een reductie in de C_{min}/C_{dal} -waarden van ongeveer 50%.

Speciale populaties

Kinderen

Er zijn weinig farmacokinetische gegevens over kinderen jonger dan 2 jaar. De farmacokinetiek van lopinavir/ritonavir drank 300/75 mg/m² tweemaal daags en 230/57,5 mg/m² tweemaal daags is bestudeerd bij in totaal 53 kinderen, variërend in leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar. De gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van lopinavir bij steady-state waren respectievelijk 72,6 ± 31,1 µg•u/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml en

3,4 ± 2,1 µg/ml na lopinavir/ritonavir drank 230/57,5 mg/m² tweemaal daags zonder nevirapine (n=12) en waren respectievelijk 85,8 ± 36,9 µg•u/ml, 10,0 ± 3,3 en 3,6 ± 3,5 µg/ml na 300/75 mg/m² tweemaal daags met nevirapine (n=12). De therapie met 230/57,5 mg/m² tweemaal daags zonder nevirapine en de therapie met 300/75 mg/m² tweemaal daags met nevirapine gaf plasmaconcentraties van lopinavir die gelijk zijn aan die verkregen bij volwassen patiënten die het tweemaaldaags regime van 400/100 mg zonder nevirapine kregen.

Geslacht, ras en leeftijd

De farmacokinetiek van lopinavir/ritonavir is niet bestudeerd bij ouderen. Er zijn geen leeftijds- of geslachtsgebonden farmacokinetische verschillen waargenomen bij volwassen patiënten. Farmacokinetische verschillen als gevolg van ras zijn niet geïdentificeerd.

Zwangerschap en postpartum

In een open-label farmacokinetische studie kregen 12 met hiv geïnfecteerde zwangere vrouwen, die minder dan 20 weken zwanger waren, aanvankelijk antiretrovirale combinatietherapie lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (twee tabletten van 200/50 mg) tweemaal daags tot een zwangerschapsduur van 30 weken. Vanaf 30 weken zwangerschap werd de dosis bij de proefpersonen verhoogd naar 500/125 mg (twee tabletten van 200/50 mg plus één tablet van 100/25 mg) tweemaal daags tot 2 weken postpartum. Plasmaconcentraties van lopinavir werden gemeten over vier 12 uur-perioden tijdens het tweede trimester (20-24 weken zwangerschap), derde trimester vóór verhoging van de dosis (30 weken zwangerschap), derde trimester na verhoging van de dosis (32 weken zwangerschap), en 8 weken postpartum. De verhoging van de dosis leidde niet tot een significante verhoging van de plasmaconcentratie van lopinavir.

In een ander open-label farmacokinetische studie kregen 19 met hiv geïnfecteerde zwangere vrouwen lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags als onderdeel van antiretrovirale combinatietherapie tijdens de zwangerschap van vóór de conceptie. Een serie bloedmonsters werd verzameld predosis en tijdens de 12 uur-intervallen in het 2^e en 3^e trimester, bij de geboorte en 4-6 weken postpartum (bij vrouwen die de behandeling continueerden tot na de bevalling) voor farmacokinetische analyse van totale en ongebonden niveaus van plasmaconcentraties van lopinavir.

De farmacokinetische gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde zwangere vrouwen die lopinavir/ritonavir-tabletten 400/100 mg tweemaal daags kregen, zijn weergegeven in tabel 6 (zie rubriek 4.2).

Tabel 6

Gemiddelde (CV%) farmacokinetische parameters bij steady-state van lopinavir bij zwangere vrouwen met een hiv-infectie			
Farmacokinetische parameters	2e trimester n = 17*	3e trimester n = 23	Postpartum n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•u/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predosis} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 voor C _{max}			
** n = 16 voor C _{predosis}			

Renale insufficiëntie

De farmacokinetiek van lopinavir/ritonavir is niet bestudeerd bij patiënten met renale insufficiëntie; maar aangezien de renale klaring van lopinavir verwaarloosbaar is, wordt een verlaging van de totale lichaamsklaring niet verwacht bij patiënten met renale insufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

De “steady-state” farmacokinetische parameters van lopinavir in hiv-geïnfecteerde patiënten met licht tot matig verminderde leverfunctie zijn vergeleken met die van met hiv geïnfecteerde patiënten met normale leverfunctie in een studie met meervoudige doses met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags.

Een beperkte toename in de totale concentraties lopinavir van ongeveer 30% is waargenomen, welke niet verwacht wordt klinisch relevant te zijn (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies met herhaalde doses in knaagdieren en honden identificeerden de belangrijkste doelorganen zoals lever, nier, schildklier, milt en circulerende rode bloedcellen. Veranderingen in de lever duiden op cellulaire zwelling met focale degeneratie. Hoewel de blootstelling die deze veranderingen aan het licht bracht vergelijkbaar of onder humane klinische blootstelling was, waren de doseringen bij dieren meer dan 6 maal de aanbevolen klinische dosis. Lichte renale tubulaire degeneratie bleef beperkt tot muizen die waren blootgesteld aan ten minste tweemaal de aanbevolen blootstelling bij de mens; bij ratten en honden was de nier onaangetast. Gereduceerd serumthyroxine leidde tot een verhoogd vrijkomen van TSH met als resultaat folliculaire celhypertrofie in de schildklieren van ratten. Deze veranderingen waren reversibel door verwijdering van het werkzame bestanddeel en waren afwezig bij muizen en honden. Coombs-negatieve anisocytose en poikilocytose werden waargenomen bij ratten, maar niet bij muizen of honden. Vergrootte milten met histiocytose werden gezien bij ratten maar niet bij andere diersoorten. Serumcholesterol was verhoogd in knaagdieren maar niet in honden, terwijl triglyceriden alleen waren verhoogd in muizen.

Tijdens *in-vitro*-experimenten werd de doorstroom van gekloneerde humane cardiale kaliumkanalen (HERG) met 30% geremd door de hoogst geteste concentratie lopinavir/ritonavir, welke overeenkomt met een 7-voudige totale en een 15-voudige vrije piekplasmaconcentratie die verkregen wordt bij mensen behandeld met de maximaal aanbevolen therapeutische dosis. Vergelijkbare concentraties lopinavir/ritonavir vertoonden daarentegen geen vertraging in de repolarisatie van canine cardiale Purkinje-vezels. Lagere concentraties lopinavir/ritonavir gaven geen significante blokkade van kalium-(HERG-)doorstroming. Studies naar weefseldistributie uitgevoerd in de rat suggereren geen significante cardiale retentie van het actieve bestanddeel, na 72 uur was de AUC in het hart ongeveer 50% van de gemeten plasma-AUC. Daarom is het te verwachten dat de cardiale concentraties van lopinavir niet significant hoger zullen zijn dan de plasmaconcentraties.

Bij honden werden in het oog springende U-curves op het electrocardiogram waargenomen samenhangend met een verlengd PR-interval en bradycardie. Het wordt aangenomen dat deze effecten worden veroorzaakt door een verstoring van de elektrolytenbalans.

De klinische relevantie van deze preklinische gegevens is niet bekend, echter de potentiële cardiale bijwerkingen van dit geneesmiddel bij mensen kunnen niet worden uitgesloten (zie ook rubriek 4.4 en 4.8)

Bij ratten werden embryo-foetotoxiciteit (verlies van zwangerschap, verminderde foetale levensvatbaarheid, verminderd foetaal lichaamsgewicht, toegenomen frequentie van skeletvariaties) en postnatale ontwikkelingstoxiciteit (verminderde overleving van pups) waargenomen bij doseringen die toxisch waren voor het moederdier. De systemische blootstelling aan lopinavir/ritonavir bij de doseringen die toxisch waren voor het moederdier en voor de ontwikkeling waren lager dan de bedoelde therapeutische blootstelling bij mensen.

De langetermijncarcinogeniteitsstudies van lopinavir/ritonavir bij muizen lieten een niet genotoxische, mitogene inductie van levertumoren zien, over het algemeen beschouwd als van weinig betekenis voor het menselijk risico.

Carcinogeniteitsstudies bij ratten lieten geen tumorgene bevindingen zien. Lopinavir/ritonavir is niet mutageen of clastogeen gebleken in een reeks van *in-vitro*- en *in-vivo*-testen waaronder de “Ames bacterial reverse mutation assay”, de lymfoomtest bij de muis, de micronucleustest bij de muis en de chromosomale afwijkingstesten met humane lymfocyten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet-inhoud

Sorbitanlauraat
Watervrij colloïdaal siliciumoxide
Copovidon
Natriumstearylumaraat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Hydroxypropylcellulose
Talk
Watervrij colloïdaal siliciumoxide
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Fles van HDPE: Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten

Blisterverpakking van OPA/Al/PVC-aluminium. Beschikbare verpakkingsgrootten zijn:
- 60 (2 dozen van 30 of 2 dozen van 30 x 1 eenheidsdosis) filmomhulde tabletten.

Fles van HDPE met een witte ondoorzichtige polypropyleen schroefdop met aluminium verzegeling en droogmiddel. Beschikbare verpakkingsgrootten zijn:
- 1 fles van 60 filmomhulde tabletten.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking van OPA/Al/PVC-aluminium. Beschikbare verpakkingsgrootten zijn:
- 120 (4 dozen van 30 of 4 dozen van 30 x 1 eenheidsdosis) of 360 (12 dozen van 30) filmomhulde tabletten.

Fles van HDPE met witte ondoorzichtige polypropyleen schroefdop met aluminium verzegeling en droogmiddel. Beschikbare verpakkingsgrootten zijn:
- 1 fles van 120 filmomhulde tabletten.
- Multiverpakking met 360 (3 flessen van 120) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen speciale vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstige lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 januari 2016

Datum van laatste verlenging: 16 november 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de Productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VAN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

120 (4 dozen van 30) filmomhulde tabletten
120x1 (4 dozen van 30x1) filmomhulde tabletten
360 (12 dozen van 30) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/004 – 120 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1067/006 – 120x1 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1067/005 – 360 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (FLES)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Slik het droogmiddel niet in.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/008

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS FLES MULTIVERPAKKING (INCLUSIEF BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Multiverpakking: 360 (3 flessen van 120) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Slik het droogmiddel niet in.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN FLES MULTIVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten.

120 filmomhulde tabletten

Onderdeel van een multiverpakking; mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

Slik het droogmiddel niet in.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLES ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg lopinavir gecombineerd met 50 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

120 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VAN BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lopinavir gecombineerd met 25 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 (2 dozen van 30) filmomhulde tabletten
60x1 (2 dozen van 30x1) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN BLISTERVERPAKKING**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lopinavir en 25 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

30 filmomhulde tabletten
30x1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/001 – 60 filmomhulde tabletten
EU/1/15/1067/002 – 60x1 filmomhulde tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS (FLES)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lopinavir gecoformuleerd met 25 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.
Slik het droogmiddel niet in.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FLES (ETIKET)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten
lopinavir/ritonavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg lopinavir gecombineerd met 25 mg ritonavir als een farmacokinetische versterker.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

60 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na eerste opening nog 120 dagen houdbaar.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1067/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, filmomhulde tabletten lopinavir/ritonavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Lopinavir/Ritonavir Viatris en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lopinavir/Ritonavir Viatris en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

- Uw arts heeft u lopinavir/ritonavir voorgeschreven om u te helpen uw infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) onder controle te krijgen/houden. Lopinavir/ritonavir doet dit door de verspreiding van de infectie in uw lichaam te vertragen.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris geneest hiv-infectie of aids niet.
- Lopinavir/ritonavir wordt gebruikt door kinderen van 2 jaar of ouder, jongeren en volwassenen die geïnfecteerd zijn met hiv, het virus dat aids veroorzaakt.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris bevat de werkzame stoffen lopinavir en ritonavir. Lopinavir/ritonavir is een antiretroviraal geneesmiddel. Het behoort tot de groep van geneesmiddelen die proteaseremmers genoemd worden.
- Lopinavir/ritonavir wordt voorgeschreven voor gebruik in combinatie met andere antivirale geneesmiddelen. Uw arts zal met u overleggen en bepalen welke geneesmiddelen het beste voor u zijn.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- U heeft een ernstige leveraandoening.

Gebruik Lopinavir/Ritonavir Viatris niet in combinatie met één van de volgende geneesmiddelen:

- astemizol of terfenadine (meestal gebruikt voor de behandeling van allergische klachten; deze geneesmiddelen kunnen verkrijgbaar zijn zonder recept);
- oraal (door de mond in te nemen) midazolam, triazolam (gebruikt om angst en/of slaapproblemen te verlichten);
- pimozide (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie);
- quetiapine (gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie te behandelen);
- lurasidon (gebruikt om depressie te behandelen);
- ranolazine (gebruikt om chronische pijn op de borst [angina pectoris] te behandelen);
- cisapride (gebruikt om bepaalde maagproblemen te verlichten);

- ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine, methylergonovine (gebruikt om hoofdpijn te behandelen);
- amiodaron, dronedaron (gebruikt om abnormale hartslag te behandelen);
- lovastatine, simvastatine (gebruikt om het bloedcholesterol te verlagen);
- lomitapide (gebruikt om het bloedcholesterol te verlagen);
- alfuzosine (gebruikt bij mannen om de symptomen van een vergrote prostaat (benigne prostaathyperplasie (BPH) te behandelen);
- fusidinezuur (gebruikt om huidinfecties te behandelen, veroorzaakt door de bacterie *Staphylococcus*, zoals krentenbaard en geïnfecteerde huidontsteking. Fusidinezuur gebruikt voor de behandeling van langdurige infecties van de botten en gewrichten kan onder dokterstoezicht worden genomen (zie de rubriek “**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**”);
- colchicine (gebruikt voor het behandelen van jicht) als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie de rubriek “**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**”);
- elbasvir/grazoprevir (gebruikt om chronische hepatitis C-virus [HCV] te behandelen);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir (gebruikt om chronische hepatitis C-virus [HCV] te behandelen);
- neratinib (gebruikt om borstkanker te behandelen);
- avanafil of vardenafil (gebruikt om erectiestoornissen te behandelen);
- sildenafil (gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader) te behandelen). Sildenafil dat wordt gebruikt om erectiestoornissen te behandelen, kan worden genomen onder supervisie van een arts (zie de rubriek **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**);
- producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Lees de lijst van geneesmiddelen hierna onder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” voor informatie over bepaalde andere geneesmiddelen, waarbij speciale voorzichtigheid betracht moet worden.

Wanneer u momenteel één van deze geneesmiddelen gebruikt, informeer dan bij uw arts naar de benodigde veranderingen in de behandeling voor uw andere aandoening(en) of in uw antiretrovirale behandeling.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Belangrijke informatie

- Mensen die lopinavir/ritonavir innemen kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere aandoeningen krijgen die verband houden met hiv-infectie en aids. Het is daarom belangrijk dat u onder toezicht van uw arts blijft terwijl u lopinavir/ritonavir inneemt.

Vertel het uw arts als u of uw kind één van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad

- **Hemofilie** type A en B, omdat lopinavir/ritonavir de kans op bloedingen zou kunnen vergroten.
- **Diabetes** (suikerziekte), omdat verhoogde bloedsuikerspiegels gerapporteerd zijn bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen.
- Een voorgeschiedenis van **leverproblemen**, omdat patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen, waaronder chronische hepatitis B of C, een verhoogd risico hebben op ernstige en potentieel fatale bijwerkingen op de lever.

Vertel het uw arts als u of uw kind last krijgt van

- Misselijkheid, braken, buikpijn, moeilijkheden met ademen en ernstige spierzwakte in armen en benen, omdat dit symptomen kunnen zijn van verhoogde melkzuurspiegels.
- Dorst, vaak moeten plassen, wazig zien of gewichtsverlies, omdat dit kan wijzen op verhoogde suikerspiegels in het bloed.
- Misselijkheid, braken, buikpijn, omdat grote toenames in de hoeveelheid triglyceriden (vetten in het bloed) worden gezien als een risicofactor voor pancreatitis (alvleesklierontsteking) en deze symptomen hierop kunnen wijzen.
- Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie en een geschiedenis van opportunistische infecties kunnen verschijnselen en symptomen van eerdere ontstekingen optreden, vlak nadat de

behandeling tegen hiv is gestart. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de afweerreactie van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.

Naast opportunistische infecties, kunnen auto-immuunziekten (een conditie die optreedt wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) zich voordoen nadat u begonnen bent met innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen opkomen vele maanden nadat u begonnen bent met de behandeling. Wanneer u enig symptoom van infectie of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte beginnend aan de handen en voeten die uitstraalt naar de romp van het lichaam, hartkloppingen, tremor of hyperactiviteit waarneemt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor de benodigde behandeling.

- **Stijfheid en pijn in de gewrichten** (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen, omdat sommige patiënten die deze geneesmiddelen nemen een bot-aandoening kunnen ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de activiteit van het afweersysteem) en een hoge *Body Mass Index* (overgewicht) kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het ontwikkelen van deze aandoening zijn.
- **Spierpijn**, gevoeligheid of zwakte, voornamelijk in combinatie met deze geneesmiddelen. In zeldzame gevallen waren deze spierafwijkingen ernstig.
- Symptomen van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of een gevoel van abnormale hartslag. Lopinavir/ritonavir kan veranderingen in uw hartritme en de elektrische activiteit van uw hart veroorzaken. Deze veranderingen kunnen te zien zijn op een ECG (elektrocardiogram).

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Lopinavir/ritonavir nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- antibiotica (bijv. rifabutine, rifampicine, claritromycine);
- middelen tegen kanker (bijv. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib, maar ook vincristine en vinblastine);
- antistollingsmiddelen (bijv. dabigatran etexilaat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar en warfarine);
- antidepressiva (bijv. trazodon, bupropion);
- middelen tegen epilepsie (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, lamotrigine en valproaat);
- antischimmelmiddelen (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- geneesmiddelen tegen jicht (bijvoorbeeld colchicine). U mag Lopinavir/Ritonavir Viartis niet in combinatie met colchicine innemen als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie ook "**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**" hierboven);
- geneesmiddelen tegen tuberculose (bedaquiline, delamanid);
- antiviraal geneesmiddel gebruikt om een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen te behandelen (bijv. glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- middelen tegen erectiestoornissen (bijv. sildenafil en tadalafil);
- fusidinezuur gebruikt voor de behandeling van langdurige infecties van de botten en gewrichten (bijvoorbeeld osteomyelitis);
- bepaalde geneesmiddelen voor het hart, waaronder:
 - digoxine;
 - calciumkanaalantagonisten (bijv. felodipine, nifedipine, nicardipine);
 - geneesmiddelen gebruikt voor het corrigeren van het hartritme (bijv. bepridil, systemisch lidocaïne, kinidine);
- HIV CCR5-antagonist (bijv. maraviroc);
- HIV-1-integraseremmer (bijv. raltegravir);
- geneesmiddelen voor behandeling van een laag aantal bloedplaatjes (bijv. fostamatinib);
- levothyroxine (gebruikt voor de behandeling van schildklierproblemen);

- geneesmiddelen om het bloedcholesterol te verlagen (bijv. atorvastatine, lovastatine, rosuvastatine of simvastatine);
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van astma en andere longgerelateerde problemen zoals COPD (chronische obstructieve longaandoening) (bijv. salmeterol);
- geneesmiddelen gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader) te behandelen (bijvoorbeeld bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- geneesmiddelen die het afweersysteem beïnvloeden (bijv. ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus);
- geneesmiddelen die worden gebruikt bij het stoppen met roken (bupropion);
- pijnverlichtende geneesmiddelen (bijv. fentanyl);
- morfine-achtige geneesmiddelen (bijv. methadon);
- niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers (NNRTI's) (bijv. efavirenz, nevirapine);
- orale anticonceptiemiddelen of een anticonceptiepleister om zwangerschap te voorkomen (zie de rubriek hieronder genaamd **Anticonceptiemiddelen**);
- proteaseremmers (bijv. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- kalmerende middelen (sedativa) (bijv. midazolam toegediend per injectie);
- steroïden (bijv. budesonide, dexamethason, fluticasonpropionaat, ethinylestradiol, triamcinolon).

Raadpleeg de lijst met geneesmiddelen hierboven onder ‘Gebruik Lopinavir/Ritonavir Viatris niet in combinatie met één van de volgende geneesmiddelen’ voor informatie over medicijnen die u niet tegelijkertijd met lopinavir/ritonavir mag gebruiken.

Gebruikt u of uw kind naast Lopinavir/ritonavir nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Middelen tegen erectiestoornissen (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Gebruik lopinavir/ritonavir niet** als u momenteel avanafil of vardenafil gebruikt.
- Gebruik lopinavir/ritonavir niet in combinatie met sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader) (zie ook de rubriek **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?** hierboven).
- Als u sildenafil of tadalafil samen met lopinavir/ritonavir gebruikt, kunt u een groter risico hebben op bijwerkingen zoals lage bloeddruk, flauwvallen, stoornissen in het gezichtsvermogen en erectie van de penis die langer dan 4 uur duurt. Als een erectie langer dan 4 uur duurt, moet u **onmiddellijk** medische hulp zoeken om blijvende schade aan uw penis te voorkomen. Uw arts kan deze symptomen voor u verklaren.

Anticonceptiemiddelen

- Als u momenteel een oraal anticonceptiemiddel of een anticonceptiepleister gebruikt om zwangerschap te voorkomen, zult u een aanvullend of ander soort anticonceptiemiddel (bijv. een condoom) moeten gebruiken, omdat lopinavir/ritonavir de werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen of anticonceptiepleisters kan verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan **onmiddellijk** contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag**.
- Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding**. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lopinavir/ritonavir is niet specifiek getest op zijn vermogen het besturen van een auto of het bedienen van machines te beïnvloeden. Bestuur geen auto en bedien geen machine als u last heeft van bijwerkingen (bijv. misselijkheid) die uw vermogen om dat veilig te doen beïnvloeden. Raadpleeg in plaats daarvan uw arts.

Lopinavir/Ritonavir Viatris bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?

Het is belangrijk de Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletten heel door te slikken, zonder kauwen, breken of fijnmalen. Patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de tabletten, dienen te controleren of er een meer geschikte toedieningsvorm beschikbaar is.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Lopinavir/Ritonavir Viatris moet er ingenomen worden en wanneer?

Gebruik bij volwassenen

- De gebruikelijke dosis voor volwassenen is 400 mg/100 mg tweemaal daags, d.w.z. elke 12 uur, in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hiv. Volwassen patiënten die niet eerder andere antivirale geneesmiddelen hebben ingenomen, kunnen lopinavir/ritonavir-tabletten ook eenmaal daags innemen als een dosering van 800 mg/200 mg. Uw arts adviseert u over het aantal tabletten dat u in moet nemen. Volwassen patiënten die eerder andere antivirale geneesmiddelen hebben ingenomen kunnen lopinavir/ritonavir-tabletten ook eenmaal daags innemen als een dosis van 800 mg/200 mg als hun arts dit aangeeft.
- Lopinavir/ritonavir dient niet eenmaal daags te worden ingenomen in combinatie met efavirenz, nevirapine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.
- Lopinavir/ritonavir-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruik bij kinderen

- Voor kinderen bepaalt uw arts de juiste dosis (het aantal tabletten) op basis van de lengte en het gewicht van uw kind.
- Lopinavir/ritonavir-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

Lopinavir/ritonavir is ook verkrijgbaar als 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten.

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

- Als u zich realiseert dat u meer lopinavir/ritonavir heeft ingenomen dan u werd verondersteld te doen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts.
- Als u uw arts niet kunt bereiken, ga dan naar het ziekenhuis.

Bent u of uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u lopinavir/ritonavir tweemaal daags inneemt

- Als u binnen 6 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, neem dan de gemiste dosis zo snel mogelijk in. Ga vervolgens door met uw normale dosis volgens het reguliere schema zoals voorgeschreven door uw arts.
- Als u na meer dan 6 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer u lopinavir/ritonavir eenmaal daags inneemt

- Als u binnen 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, neem dan de gemiste dosis zo snel mogelijk in. Ga vervolgens door met uw normale dosis volgens het reguliere schema zoals voorgeschreven door uw arts.

- Als u na meer dan 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

- Verander of beëindig de dagelijkse dosis van lopinavir/ritonavir niet zonder dit eerst te overleggen met uw arts.
- Lopinavir/ritonavir moet altijd elke dag ingenomen worden om uw hiv-infectie onder controle te krijgen/houden, ongeacht hoeveel beter u zich voelt.
- Het innemen van lopinavir/ritonavir zoals is aanbevolen, geeft u de beste kans om de ontwikkeling van resistentie voor het product te vertragen.
- Als een bijwerking u ervan weerhoudt om lopinavir/ritonavir volgens voorschrift in te nemen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- Zorg altijd voor voldoende voorraad van lopinavir/ritonavir zodat u niet zonder komt te zitten. Als u reist of in het ziekenhuis moet verblijven, zorg dan dat u genoeg Lopinavir/ritonavir heeft om te gebruiken totdat u een nieuwe voorraad krijgt.
- Blijf dit geneesmiddel gebruiken tot uw arts u vertelt dit niet meer te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het kan moeilijk zijn om onderscheid te maken tussen bijwerkingen veroorzaakt door lopinavir/ritonavir en bijwerkingen veroorzaakt door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd neemt of door complicaties van de hiv-infectie.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die dit middel gebruikten. Licht uw arts direct in over deze of andere symptomen. Als de klachten aanhouden of verergeren, zoek dan medische hulp.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree;
- misselijkheid;
- bovenste luchtweginfectie.

Vaak: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking van de alvleesklier;
- braken, opgezette buik, pijn in de boven- en onderbuik, winderigheid, spijsverteringsstoornis, verminderde eetlust, terugstroming van voedsel van uw maag naar uw slokdarm wat pijn kan veroorzaken;
 - **Vertel uw arts** als u last heeft van misselijkheid, braken of buikpijn, omdat dit symptomen kunnen zijn van alvleesklier ontsteking (ontsteking van de alvleesklier).
- zwelling of ontsteking van de maag, het darmkanaal en de dikke darm;
- verhoogde cholesterolgehalten in uw bloed, verhoogde triglyceridegehalten (een vorm van vet) in uw bloed, hoge bloeddruk;
- verminderd vermogen van het lichaam om om te gaan met suikers, waaronder suikerziekte, gewichtsverlies;
- laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen die doorgaans dienen om een infectie te bestrijden;
- uitslag, eczeem, ophoping van vette huidschilfers;

- duizeligheid, angst, problemen met slapen;
- zich moe voelen, krachteloosheid en gebrek aan energie, hoofdpijn waaronder migraine;
- aambeien;
- ontsteking van de lever waaronder verhoogde leverenzymen;
- allergische reacties waaronder galbulten en ontsteking in de mond;
- onderste luchtweginfectie;
- vergroting van de lymfeknopen;
- impotentie, afwijkende hevige of langdurige menstruatie of achterwegblijvende menstruatie;
- spierafwijkingen zoals zwaktes en spasmen, pijn in de gewrichten, spieren en rug;
- schade aan de zenuwen van het perifere zenuwstelsel;
- nachtzweeten, jeuk, uitslag waaronder bulten op de huid, infectie van de huid, ontsteking van de huid of haarzakjes, ophoping van vocht in de cellen of weefsels.

Soms: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- abnormale dromen;
- verlies van of veranderde smaak;
- haaruitval;
- een afwijking in uw elektrocardiogram (ECG) genaamd atrioventriculair blok;
- plaquevorming aan de binnenkant van uw slagaders wat kan leiden tot een hartaanval en een beroerte;
- ontsteking van bloedvaten en haarvaten;
- ontsteking van de galbuis;
- ongecontroleerd beven van het lichaam;
- obstipatie;
- ontsteking van een diep gelegen bloedvat door een bloedprop (diepveneuze trombose);
- droge mond;
- onvermogen om uw ontlasting onder controle te houden;
- ontsteking van het eerste deel van de dunne darm net na de maag, wond of zweer in het spijsverteringsstelsel, bloeding in het darmkanaal of rectum;
- rode bloedcellen in de urine;
- vergeling van de huid of oogwit (geelzucht);
- vettige ophopingen in de lever, vergrote lever;
- niet functioneren van de zaadballen;
- opnieuw optreden van symptomen gerelateerd aan een inactieve infectie in uw lichaam (immuunrestitutie);
- toegenomen eetlust;
- abnormaal hoog gehalte van bilirubine (een pigment dat bij de afbraak van rode bloedcellen wordt geproduceerd) in het bloed;
- verminderde zin in seks;
- ontsteking van de nier;
- botafbraak door slechte bloedtoevoer;
- pijnlijke plek of zweer in de mond, ontsteking van de maag en darm;
- nierfalen;
- afbraak van spiervezels resulterend in het vrijkomen van de inhoud van deze spiervezels (myoglobine) in de bloedbaan;
- een geluid in één of beide oren, zoals zoemen, rinkelen of fluiten;
- beven;
- abnormale sluiting van een van de hartkleppen (tricuspidalisklep in uw hart);
- vertigo (draaiduizeligheid);
- oogaandoening, afwijking van het gezichtsvermogen;
- gewichtstoename.

Zelden: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- ernstige of levensbedreigende huiduitslag en blaren (stevens-johnsonsyndroom en erythema multiforme).

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald:

- nierstenen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor plastic flessen: na eerste opening 120 dagen houdbaar.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn lopinavir en ritonavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sorbitanlauraat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, copovidon, natriumstearylfumaraathypromellose, titaandioxide (E171), macrogol, hydroxypropylcellulose, talk, polysorbaat 80.

Hoe ziet Lopinavir/Ritonavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmomhulde tabletten zijn witte, filmomhulde, ovaalvormige, biconvexe tabletten met afgeschuinde rand met de inscriptie “MLR3” aan de ene kant van de tablet en glad aan de andere kant.

Ze zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen in multiverpakkingen van 120, 120x1 (4 dozen van 30 of 30x1) of 360 (12 dozen van 30) filmomhulde tabletten en in plastic flessen (met een droogmiddel, wat niet mag worden opgegeten) van 120 filmomhulde tabletten en een multiverpakking met 360 (3 flessen van 120) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

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

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)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter werd voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, filmomhulde tabletten lopinavir/ritonavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u of uw kind.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Lopinavir/Ritonavir Viatris en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lopinavir/Ritonavir Viatris en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

- Uw arts heeft u lopinavir/ritonavir voorgeschreven om u te helpen uw infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) onder controle te krijgen/houden. Lopinavir/ritonavir doet dit door de verspreiding van de infectie in uw lichaam te vertragen.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris geneest hiv-infectie of aids niet.
- Lopinavir/ritonavir wordt gebruikt door kinderen van 2 jaar of ouder, jongeren en volwassenen die geïnfecteerd zijn met hiv, het virus dat aids veroorzaakt.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris bevat de werkzame stoffen lopinavir en ritonavir. Lopinavir/ritonavir is een antiretroviraal geneesmiddel. Het behoort tot de groep van geneesmiddelen die proteaseremmers genoemd worden.
- Lopinavir/ritonavir wordt voorgeschreven voor gebruik in combinatie met andere antivirale geneesmiddelen. Uw arts zal met u overleggen en bepalen welke geneesmiddelen het beste voor u zijn.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige leveraandoening.

Gebruik Lopinavir/Ritonavir Viatris niet in combinatie met één van de volgende geneesmiddelen:

- astemizol of terfenadine (meestal gebruikt voor de behandeling van allergische klachten; deze geneesmiddelen kunnen verkrijgbaar zijn zonder recept);
- oraal (door de mond in te nemen) midazolam, triazolam (gebruikt om angst en/of slaapproblemen te verlichten);
- pimozide (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie);
- quetiapine (gebruikt om schizofrenie, bipolaire stoornis en depressie te behandelen);
- lurasidon (gebruikt om depressie te behandelen);
- ranolazine (gebruikt om chronische pijn op de borst [angina pectoris] te behandelen);
- cisapride (gebruikt om bepaalde maagproblemen te verlichten);

- ergotamine, dihydro-ergotamine, ergonovine, methylergonovine (gebruikt om hoofdpijn te behandelen);
- amiodaron, dronedaron (gebruikt om abnormale hartslag te behandelen);
- lovastatine, simvastatine (gebruikt om het bloedcholesterol te verlagen);
- lomitapide (gebruikt om het bloedcholesterol te verlagen);
- alfuzosine (gebruikt bij mannen om de symptomen van een vergrote prostaat (benigne prostaathyperplasie (BPH) te behandelen);
- fusidinezuur (gebruikt om huidinfecties te behandelen, veroorzaakt door de bacterie *Staphylococcus*, zoals krentenbaard en geïnfecteerde huidontsteking. Fusidinezuur gebruikt voor de behandeling van langdurige infecties van de botten en gewrichten kan onder dokterstoezicht worden genomen (zie de rubriek “**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**”);
- colchicine (gebruikt voor het behandelen van jicht) als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie de rubriek “**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**”);
- elbasvir/grazoprevir (gebruikt om chronische hepatitis C-virus [HCV] te behandelen);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir (gebruikt om chronische hepatitis C-virus [HCV] te behandelen);
- neratinib (gebruikt om borstkanker te behandelen);
- avanafil of vardenafil (gebruikt om erectiestoornissen te behandelen);
- sildenafil (gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader) te behandelen). Sildenafil dat wordt gebruikt om erectiestoornissen te behandelen, kan worden genomen onder supervisie van een arts (zie de rubriek **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**);
- producten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Lees de lijst van geneesmiddelen hierna onder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” voor informatie over bepaalde andere geneesmiddelen, waarbij speciale voorzichtigheid betracht moet worden.

Wanneer u momenteel één van deze geneesmiddelen gebruikt, informeer dan bij uw arts naar de benodigde veranderingen in de behandeling voor uw andere aandoening(en) of in uw antiretrovirale behandeling.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Belangrijke informatie

- Mensen die lopinavir/ritonavir innemen kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere aandoeningen krijgen die verband houden met hiv-infectie en aids. Het is daarom belangrijk dat u onder toezicht van uw arts blijft terwijl u lopinavir/ritonavir inneemt.

Vertel het uw arts als u of uw kind één van de volgende aandoeningen heeft of heeft gehad

- **Hemofilie** type A en B, omdat lopinavir/ritonavir de kans op bloedingen zou kunnen vergroten.
- **Diabetes** (suikerziekte), omdat verhoogde bloedsuikerspiegels gerapporteerd zijn bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen.
- Een voorgeschiedenis van **leverproblemen**, omdat patiënten met een voorgeschiedenis van leveraandoeningen, waaronder chronische hepatitis B of C, een verhoogd risico hebben op ernstige en potentieel fatale bijwerkingen op de lever.

Vertel het uw arts als u of uw kind last krijgt van

- Misselijkheid, braken, buikpijn, moeilijkheden met ademen en ernstige spierzwakte in armen en benen, omdat dit symptomen kunnen zijn van verhoogde melkzuurspiegels.
- Dorst, vaak moeten plassen, wazig zien of gewichtsverlies, omdat dit kan wijzen op verhoogde suikerspiegels in het bloed.
- Misselijkheid, braken, buikpijn, omdat grote toenames in de hoeveelheid triglyceriden (vetten in het bloed) worden gezien als een risicofactor voor pancreatitis (alvleesklierontsteking) en deze symptomen hierop kunnen wijzen.
- Bij sommige patiënten met een gevorderde hiv-infectie en een geschiedenis van opportunistische infecties kunnen verschijnselen en symptomen van eerdere ontstekingen optreden, vlak nadat de

behandeling tegen hiv is gestart. Vermoedelijk zijn deze symptomen het gevolg van verbetering van de afweerreactie van het lichaam, waardoor het lichaam in staat is zich te weer te stellen tegen infecties die er eventueel, zonder duidelijke symptomen, al waren.

Naast opportunistische infecties, kunnen auto-immuunziekten (een conditie die optreedt wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) zich voordoen nadat u begonnen bent met innemen van geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen opkomen vele maanden nadat u begonnen bent met de behandeling. Wanneer u enig symptoom van infectie of andere symptomen zoals spierzwakte, zwakte beginnend aan de handen en voeten die uitstraalt naar de romp van het lichaam, hartkloppingen, tremor of hyperactiviteit waarneemt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor de benodigde behandeling.

- **Stijfheid en pijn in de gewrichten** (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen, omdat sommige patiënten die deze geneesmiddelen nemen een botaandoening kunnen ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). De duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de activiteit van het afweersysteem) en een hoge *Body Mass Index* (overgewicht) kunnen enkele van de vele risicofactoren voor het ontwikkelen van deze aandoening zijn.
- **Spierpijn**, gevoeligheid of zwakte, voornamelijk in combinatie met deze geneesmiddelen. In zeldzame gevallen waren deze spierafwijkingen ernstig.
- Symptomen van duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, flauwvallen of een gevoel van abnormale hartslag. Lopinavir/ritonavir kan veranderingen in uw hartritme en de elektrische activiteit van uw hart veroorzaken. Deze veranderingen kunnen te zien zijn op een ECG (elektrocardiogram).

Gebruikt u of uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u of uw kind naast Lopinavir/ritonavir nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

- antibiotica (bijv. rifabutine, rifampicine, claritromycine);
- middelen tegen kanker (bijv. abemaciclib, afatinib, apalutamide, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, de meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib, maar ook vincristine en vinblastine);
- antistollingsmiddelen (bijv. dabigatran etexilate, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar en warfarine);
- antidepressiva (bijv. trazodon, bupropion);
- middelen tegen epilepsie (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, lamotrigine en valproaat);
- antischimmelmiddelen (bijv. ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- geneesmiddelen tegen jicht (bijvoorbeeld colchicine). U mag Lopinavir/Ritonavir Viartis niet in combinatie met colchicine innemen als u nier- en/of leverproblemen heeft (zie ook "**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**" hierboven);
- geneesmiddelen tegen tuberculose (bedaquiline, delamanid);
- antiviraal geneesmiddel gebruikt om een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen te behandelen (bijv. glecaprevir/pibrentasvir en sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- middelen tegen erectiestoornissen (bijv. sildenafil en tadalafil);
- fusidinezuur gebruikt voor de behandeling van langdurige infecties van de botten en gewrichten (bijvoorbeeld osteomyelitis);
- bepaalde geneesmiddelen voor het hart, waaronder:
 - digoxine;
 - calciumkanaalantagonisten (bijv. felodipine, nifedipine, nicardipine);
 - geneesmiddelen gebruikt voor het corrigeren van het hartritme (bijv. bepridil, systemisch lidocaïne, kinidine);
- HIV CCR5-antagonist (bijv. maraviroc);
- HIV-1-integraseremmer (bijv. raltegravir);
- geneesmiddelen voor behandeling van een laag aantal bloedplaatjes (bijv. fostamatinib);
- levothyroxine (gebruikt voor de behandeling van schildklierproblemen);

- geneesmiddelen om het bloedcholesterol te verlagen (bijv. atorvastatine, lovastatine, rosuvastatine of simvastatine);
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van astma en andere longgerelateerde problemen zoals COPD (chronische obstructieve longaandoening) (bijv. salmeterol);
- geneesmiddelen gebruikt om pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader) te behandelen (bijvoorbeeld bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- geneesmiddelen die het afweersysteem beïnvloeden (bijv. ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus);
- geneesmiddelen die worden gebruikt bij het stoppen met roken (bupropion);
- pijnverlichtende geneesmiddelen (bijv. fentanyl);
- morfine-achtige geneesmiddelen (bijv. methadon);
- niet-nucleoside-‘reverse’-transcriptaseremmers (NNRTI's) (bijv. efavirenz, nevirapine);
- orale anticonceptiemiddelen of een anticonceptiepleister om zwangerschap te voorkomen (zie de rubriek hieronder genaamd **Anticonceptiemiddelen**);
- proteaseremmers (bijv. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- kalmerende middelen (sedativa) (bijv. midazolam toegediend per injectie);
- steroïden (bijv. budesonide, dexamethason, fluticasonpropionaat, ethinylestradiol, triamcinolon).

Raadpleeg de lijst met geneesmiddelen hierboven ‘Gebruik Lopinavir/Ritonavir Viatris niet in combinatie met één van de volgende geneesmiddelen’ voor informatie over medicijnen die u niet tegelijkertijd met lopinavir/ritonavir mag gebruiken.

Gebruikt u of uw kind naast Lopinavir/ritonavir nog andere geneesmiddelen, heeft u of uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u of uw kind in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Middelen tegen erectiestoornissen (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Gebruik lopinavir/ritonavir niet** als u momenteel avanafil of vardenafil gebruikt.
- Gebruik lopinavir/ritonavir niet in combinatie met sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (verhoogde bloeddruk in de longslagader) (zie ook de rubriek **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?** hierboven).
- Als u sildenafil of tadalafil samen met lopinavir/ritonavir gebruikt, kunt u een groter risico hebben op bijwerkingen zoals lage bloeddruk, flauwvallen, stoornissen in het gezichtsvermogen en erectie van de penis die langer dan 4 uur duurt. Als een erectie langer dan 4 uur duurt, moet u **onmiddellijk** medische hulp zoeken om blijvende schade aan uw penis te voorkomen. Uw arts kan deze symptomen voor u verklaren.

Anticonceptiemiddelen

- Als u momenteel een oraal anticonceptiemiddel of een anticonceptiepleister gebruikt om zwangerschap te voorkomen, zult u een aanvullend of ander soort anticonceptiemiddel (bijv. een condoom) moeten gebruiken, omdat lopinavir/ritonavir de werkzaamheid van orale anticonceptiemiddelen of anticonceptiepleisters kan verminderen.

Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan **onmiddellijk** contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag**.
- Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding**. Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Lopinavir/ritonavir is niet specifiek getest op zijn vermogen het besturen van een auto of het bedienen van machines te beïnvloeden. Bestuur geen auto en bedien geen machine als u last heeft van bijwerkingen (bijv. misselijkheid) die uw vermogen om dat veilig te doen beïnvloeden. Raadpleeg in plaats daarvan uw arts.

Lopinavir/Ritonavir Viatris bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

3. Hoe neemt u of uw kind dit middel in?

Het is belangrijk de Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletten heel door te slikken, zonder kauwen, breken of fijnmalen. Patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de tabletten, dienen te controleren of er een meer geschikte toedieningsvorm beschikbaar is.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Lopinavir/Ritonavir Viatris moet er ingenomen worden en wanneer?

Gebruik bij volwassenen

- De gebruikelijke dosis voor volwassenen is 400 mg/100 mg tweemaal daags, d.w.z. elke 12 uur, in combinatie met andere geneesmiddelen tegen hiv. Volwassen patiënten die niet eerder andere antivirale geneesmiddelen hebben ingenomen, kunnen lopinavir/ritonavir-tabletten ook eenmaal daags innemen als een dosering van 800 mg/200 mg. Uw arts adviseert u over het aantal tabletten dat u in moet nemen. Volwassen patiënten die eerder andere antivirale geneesmiddelen hebben ingenomen kunnen lopinavir/ritonavir-tabletten ook eenmaal daags innemen als een dosis van 800 mg/200 mg als hun arts dit aangeeft.
- Lopinavir/ritonavir dient niet eenmaal daags te worden ingenomen in combinatie met efavirenz, nevirapine, carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.
- Lopinavir/ritonavir-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruik bij kinderen van 2 jaar en ouder

- Voor kinderen bepaalt uw arts de juiste dosis (het aantal tabletten) op basis van de lengte en het gewicht van uw kind.
- Lopinavir/ritonavir-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen.

Lopinavir/ritonavir is ook verkrijgbaar als 200 mg/50 mg filmomhulde tabletten. Andere vormen van dit geneesmiddel kunnen meer geschikt zijn voor kinderen. Vraag dit na bij uw arts of apotheker

Heeft u of uw kind te veel van dit middel ingenomen?

- Als u zich realiseert dat u meer lopinavir/ritonavir heeft ingenomen dan u werd verondersteld te doen, waarschuw dan onmiddellijk uw arts.
- Als u uw arts niet kunt bereiken, ga dan naar het ziekenhuis.

Bent u of uw kind vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u lopinavir/ritonavir tweemaal daags inneemt

- Als u binnen 6 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, neem dan de gemiste dosis zo snel mogelijk in. Ga vervolgens door met uw normale dosis volgens het reguliere schema zoals voorgeschreven door uw arts.
- Als u na meer dan 6 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Wanneer u lopinavir/ritonavir eenmaal daags inneemt

- Als u binnen 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, neem dan de gemiste dosis zo snel mogelijk in. Ga vervolgens door met uw normale dosis volgens het reguliere schema zoals voorgeschreven door uw arts.
- Als u na meer dan 12 uur na het gebruikelijke innametijdstip opmerkt dat u een dosis bent vergeten, sla dan de gemiste dosis over. Neem de volgende dosis zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u of uw kind stopt met het innemen van dit middel

- Verander of beëindig de dagelijkse dosis van lopinavir/ritonavir niet zonder dit eerst te overleggen met uw arts.
- Lopinavir/ritonavir moet altijd elke dag ingenomen worden om uw hiv-infectie onder controle te krijgen/houden, ongeacht hoeveel beter u zich voelt.
- Het innemen van lopinavir/ritonavir zoals is aanbevolen, geeft u de beste kans om de ontwikkeling van resistentie voor het product te vertragen.
- Als een bijwerking u ervan weerhoudt om lopinavir/ritonavir volgens voorschrift in te nemen, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts.
- Zorg altijd voor voldoende voorraad van lopinavir/ritonavir zodat u niet zonder komt te zitten. Als u reist of in het ziekenhuis moet verblijven, zorg dan dat u genoeg Lopinavir/ritonavir heeft om te gebruiken totdat u een nieuwe voorraad krijgt.
- Blijf dit geneesmiddel gebruiken tot uw arts u vertelt dit niet meer te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het kan moeilijk zijn om onderscheid te maken tussen bijwerkingen veroorzaakt door lopinavir/ritonavir en bijwerkingen veroorzaakt door andere geneesmiddelen die u tegelijkertijd neemt of door complicaties van de hiv-infectie.

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij patiënten die dit middel gebruikten. Licht uw arts direct in over deze of andere symptomen. Als de klachten aanhouden of verergeren, zoek dan medische hulp.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree;
- misselijkheid;
- bovenste luchtweginfectie.

Vaak: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- ontsteking van de alvleesklier;
- braken, opgezette buik, pijn in de boven- en onderbuik, winderigheid, spijsverteringsstoornis, verminderde eetlust, terugstroming van voedsel van uw maag naar uw slokdarm wat pijn kan veroorzaken;
 - **Vertel uw arts** als u last heeft van misselijkheid, braken of buikpijn, omdat dit symptomen kunnen zijn van alvleesklier ontsteking (ontsteking van de alvleesklier).
- zwelling of ontsteking van de maag, het darmkanaal en de dikke darm;
- verhoogde cholesterolgehalten in uw bloed, verhoogde triglyceridegehalten (een vorm van vet) in uw bloed, hoge bloeddruk;

- verminderd vermogen van het lichaam om om te gaan met suikers, waaronder suikerziekte, gewichtsverlies;
- laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen die doorgaans dienen om een infectie te bestrijden;
- uitslag, eczeem, ophoping van vette huidschilfers;
- duizeligheid, angst, problemen met slapen;
- zich moe voelen, krachteloosheid en gebrek aan energie, hoofdpijn waaronder migraine;
- aambeien;
- ontsteking van de lever waaronder verhoogde leverenzymen;
- allergische reacties waaronder galbulten en ontsteking in de mond;
- onderste luchtweginfectie;
- vergroting van de lymfeknopen;
- impotentie, afwijkende hevige of langdurige menstruatie of achterwegblijvende menstruatie;
- spierafwijkingen zoals zwaktes en spasmen, pijn in de gewrichten, spieren en rug;
- schade aan de zenuwen van het perifere zenuwstelsel;
- nachtzweeten, jeuk, uitslag waaronder bulten op de huid, infectie van de huid, ontsteking van de huid of haarzakjes, ophoping van vocht in de cellen of weefsels.

Soms: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- abnormale dromen;
- verlies van of veranderde smaak;
- haaruitval;
- een afwijking in uw elektrocardiogram genaamd atrioventriculair blok;
- plaquevorming aan de binnenkant van uw slagaders wat kan leiden tot een hartaanval en een beroerte;
- ontsteking van bloedvaten en haarvaten;
- ontsteking van de galbuis;
- ongecontroleerd beven van het lichaam;
- obstipatie;
- ontsteking van een diep gelegen bloedvat door een bloedprop (diepveneuze trombose);
- droge mond;
- onvermogen om uw ontlasting onder controle te houden;
- ontsteking van het eerste deel van de dunne darm net na de maag, wond of zweer in het spijsverteringsstelsel, bloeding in het darmkanaal of rectum;
- rode bloedcellen in de urine;
- vergeling van de huid of oogwit (geelzucht);
- vette ophopingen in de lever, vergrote lever;
- niet functioneren van de zaadballen;
- opnieuw optreden van symptomen gerelateerd aan een inactieve infectie in uw lichaam (immuunrestitutie);
- toegenomen eetlust;
- abnormaal hoog gehalte van bilirubine (een pigment dat bij de afbraak van rode bloedcellen wordt geproduceerd) in het bloed;
- verminderde zin in seks;
- ontsteking van de nier;
- botafbraak door slechte bloedtoevoer;
- pijnlijke plek of zweer in de mond, ontsteking van de maag en darm;
- nierfalen;
- afbraak van spiervezels resulterend in het vrijkomen van de inhoud van deze spiervezels (myoglobine) in de bloedbaan;
- een geluid in één of beide oren, zoals zoemen, rinkelen of fluiten;
- beven;
- abnormale sluiting van een van de hartkleppen (tricuspidalisklep in uw hart);
- vertigo (draaiduizeligheid);
- oogaandoening, afwijking van het gezichtsvermogen;
- gewichtstoename.

Zelden: kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers

- ernstige of levensbedreigende huiduitslag en blaren (stevens-johnsonsyndroom en erythema multiforme).

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald:

- nierstenen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor plastic flessen: na eerste opening 120 dagen houdbaar.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn lopinavir en ritonavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sorbitanlauraat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, copovidon, natriumstearyl-fumaraathympromellose, titaandioxide (E171), macrogol, hydroxypropylcellulose, talk, polysorbaat 80.

Hoe ziet Lopinavir/Ritonavir Viatris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmomhulde tabletten zijn witte, filmomhulde, ovaalvormige, biconvexe tabletten met afgeschuinde rand met de inscriptie “MLR4” aan de ene kant van de tablet en glad aan de andere kant.

Ze zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen in multiverpakkingen van 60 of 60x1 (2 dozen van 30 of 30x1) filmomhulde tabletten en in plastic flessen (met een droogmiddel, wat niet mag worden opgegeten) van 60 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant:

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatrix UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatrix ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 0800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 33 00

Eesti

Viatrix OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

Viatrijs 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

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

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatrijs SIA
Tel: + 371 676 055 80

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viatrijs Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter werd voor het laatst goedgekeurd in juni 2022.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).