

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.  
Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lopinavir i kombinasjon med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter.

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

Omkring 15,0 mm x 8,0 mm, hvit, filmdrasjert, oval, bikonveks, tablett med skråkant merket med "MLR4" på den ene siden av tablett og uten noe på den andre siden.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter.

Omkring 18,8 mm x 10,0 mm, hvit, filmdrasjert, oval, bikonveks, tablett med skråkant merket med "MLR3" på den ene siden av tablett og uten noe på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Lopinavir/ritonavir er indisert til behandling av humant immunsviktvirus (HIV-1) infeksjoner i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler hos voksne, ungdommer og barn over 2 år.

Valget av lopinavir/ritonavir for behandling av proteasehemmererfarne HIV-1-smittede pasienter må baseres på individuell testing av viral resistens og tidligere behandling av pasientene (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Lopinavir/ritonavir må foreskrives av leger som har erfaring med behandling av HIV-infeksjoner.

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

#### Dosering

##### *Voksne og ungdom*

Anbefalt standarddosering av lopinavir/ritonavir-tabletter er tabletter på 400/100 mg (to 200/50 mg) to ganger daglig som kan tas med eller uten mat.

I tilfeller hvor dosering én gang daglig blir vurdert som nødvendig ved oppfølging av pasienten, kan lopinavir/ritonavir-tabletter gis som 800/200 mg (fire 200/50 mg tabletter) én gang daglig med eller

utenom måltid til voksne pasienter. Doseringen én gang daglig bør begrenses til voksne pasienter som kun har meget få proteasehemmerrelaterte mutasjoner (dvs. færre enn 3 proteasehemmermutasjoner på linje med resultater fra kliniske studier, se pkt 5.1 for full beskrivelse av populasjonen), og det bør tas høyde for risikoen for svakere vedvarende virushemming (se pkt. 5.1) og høyere risiko for diaré (se pkt. 4.8) sammenlignet med anbefalt standarddosering to ganger daglig.

*Pediatrik populasjon (fra 2 år og oppover)*

Voksendose med lopinavir/ritonavir-tabletter (400/100 mg to ganger daglig) kan brukes hos barn over 40 kg eller som har kroppsoverflate (BSA)\* større enn 1,4 m<sup>2</sup>. For barn som veier mindre enn 40 kg eller har kroppsoverflate (BSA) mellom 0,5 og 1,4 m<sup>2</sup> og er i stand til å svelge tabletter, vises det til veiledende doseringstabell under. Basert på tilgjengelige data, bør ikke lopinavir/ritonavir administreres én gang daglig hos pediatrike pasienter (se pkt. 5.1).

Før forskrivning av lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter bør det vurderes om spedbarn og små barn kan svelge hele tabletter. Hvis spedbarn og små barn ikke kan svelge tabletter, skal det undersøkes om mer egnede miksturer med lopinavir/ritonavir er tilgjengelige.

Følgende tabell inneholder doseringsveiledning for lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter basert på kroppsvekt og kroppsoverflate (BSA).

<b>Doseringsveiledning for barn uten samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin*</b>		
Vekt (kg)	Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> )	Anbefalt antall 100/25 mg tabletter to ganger daglig
15 til 25	≥ 0,5 til < 0,9	2 tabletter (200/50 mg)
> 25 til 35	≥ 0,9 til < 1,4	3 tabletter (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 tabletter (400/100 mg)

\*doseanbefalinger basert på vekt er basert på begrensede data

Hvis det passer bedre for pasienten, kan lopinavir/ritonavir 200/50 mg tabletter gis alene eller i kombinasjon med lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletter for å oppnå anbefalte doser.

\* Kroppsoverflate (Body surface area, BSA) kan regnes ut på følgende måte:

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

*Barn under 2 år*

Sikkerhet og effekt av lopinavir/ritonavir hos barn under 2 år er ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

*Samtidig behandling: Efavirenz eller nevirapin*

Følgende tabell inneholder doseringsveiledning for lopinavir/ritonavir-tabletter basert på BSA brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin hos barn.

<b>Doseringsveiledning for barn med samtidig bruk av efavirenz eller nevirapin*</b>	
Kroppsoverflate (m <sup>2</sup> )	Anbefalt lopinavir/ritonavir-dosering (mg) to ganger daglig. Passende dose kan oppnås ved de to tilgjengelige lopinavir/ritonavir-tabletter: 100/25 mg og 200/50 mg.*
≥ 0,5 til < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 til < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 til < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\*Tablettene må ikke tygges, deles eller knuses.

### Nedsatt leverfunksjon

Hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon, er det observert en økning i lopinavirkonsentrasjonen på omtrent 30%, men dette er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 5.2). Ingen data er tilgjengelige fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Lopinavir/ritonavir må ikke gis til disse pasientene (se pkt. 4.3).

### Nedsatt nyrefunksjon

Siden den renale utskillelsen av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad gjennom hemodialyse eller peritonealdialyse.

### Graviditet og postpartum

- Ingen dosejustering er nødvendig for lopinavir/ritonavir under graviditet eller postpartum.
- Administrasjon én gang daglig av lopinavir/ritonavir anbefales ikke for gravide kvinner på grunn av mangel på farmakokinetiske og kliniske data.

### Administrasjonsmåte

Lopinavir/ritonavir-tabletter administreres oralt og må svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tas med eller uten mat.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffetene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Lopinavir/ritonavir Viatrix inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Lopinavir/ritonavir må ikke gis sammen med legemidler som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles og hvor økte plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende tilstander. Dette gjelder blant annet følgende legemidler:

Legemiddelklasse	Legemiddel i klassen	Forklaring
<b>Økt nivå av samtidig brukt legemiddel</b>		
Alfa <sub>1</sub> -adrenoreseptor-antagonister	Alfuzosin	Økt plasmakonsentrasjon av alfuzosin som kan gi alvorlig hypotensjon. Samtidig bruk av alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Midler mot angina	Ranolazin	Økte plasmakonsentrasjoner av ranolazin som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).
Antiarytmika	Amiodaron, dronedaron	Økt plasmakonsentrasjon av amiodaron og dronedaron, og dermed økt risiko for arytmier eller andre alvorlige bivirkninger (se pkt. 4.5).
Antibiotika	Fusidinsyre	Økt plasmakonsentrasjon av fusidinsyre. Samtidig bruk av fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske infeksjoner (se pkt. 4.5).
Cytostatika	Neratinib	Økt plasmakonsentrasjon av neratinib som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5).

<b>Legemiddelklasse</b>	<b>Legemiddel i klassen</b>	<b>Forklaring</b>
Cytostatika	Venetoklaks	Økt plasmakonsentrasjon av venetoklaks. Økt risiko for tumorlysesyndrom ved doseinitiering og under opptrappingsfasen (se pkt. 4.5).
Midler mot gikt	Kolkisin	Økt plasmakonsentrasjon av kolkisin. Mulighet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 4.5).
Antihistaminer	Astemizol, terfenadin	Økte plasmakonsentrasjoner av astemizol og terfenadin, og dermed økt risiko for alvorlige arytmier fra disse legemidlene (se pkt. 4.5).
Antipsykotika/ Nevroleptika	Lurasidon	Økte plasmakonsentrasjoner av lurasidon som kan øke potensialet for alvorlige og/eller livstruende reaksjoner (se pkt. 4.5).
	Pimozid	Økt plasmakonsentrasjon av pimozid, og dermed økt risiko for alvorlige hematologiske abnormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger forårsaket av dette legemidlet (se pkt. 4.5).
	Kvetiapin	Økt plasmakonsentrasjon av kvetiapin som kan føre til koma. Samtidig bruk av kvetiapin er kontraindisert (se pkt. 4.5).
Ergotalkaloider	Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Økte plasmakonsentrasjoner av ergotderivater som fører til akutt ergottoksisitet, inkludert vasospasmer og iskemi (se pkt. 4.5).
Motilitetsregulerende legemiddel	Cisaprid	Økt plasmakonsentrasjon av cisaprid, og dermed, økt risiko for alvorlige arytmier forårsaket av dette legemidlet (se pkt. 4.5).
Direktevirkende antivirale midler mot hepatitt C	Elbasvir/grazoprevir	Økt risiko for forhøyet alanintransaminase (ALAT) (se pkt. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir	Økt plasmakonsentrasjon av paritaprevir, som øker risikoen for forhøyet alanintransaminase (ALAT) (se pkt. 4.5).
Lipid-modifiserende midler HMG Co-A-reduktasehemmer	Lovastatin, simvastatin	Økte plasmakonsentrasjoner av lovastatin and simvastatin, og dermed økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.5).
Hemmer av mikrosomalt triglyserid-transportprotein (MTTP)	Lomitapid	Økt plasmakonsentrasjon av lomitapid (se pkt. 4.5).

<b>Legemiddelklasse</b>	<b>Legemiddel i klassen</b>	<b>Forklaring</b>
Fosfodiesterase-hemmere (PDE5-hemmere)	Avanafil	Økt plasmakonsentrasjon av avanafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
	Sildenafil	Bare kontraindisert når brukt til behandling av lungearteriehypertensjon (PAH). Økt plasmakonsentrasjon av sildenafil, og dermed økt potensiale for sildenafilrelaterte bivirkninger (som inkluderer hypotensjon og synkope). Se pkt. 4.4 og pkt. 4.5 for samtidig bruk av sildenafil hos pasienter med erektil dysfunksjon.
	Vardenafil	Økt plasmakonsentrasjon av vardenafil (se pkt. 4.4 og 4.5)
Sedativa/hypnotika	Oralt midazolam, triazolam	Økte plasmakonsentrasjoner av oralt midazolam og triazolam, og dermed økt risiko for ekstrem sedasjon og respiratorisk depresjon forårsaket av disse legemidlene. Se pkt. 4.5 for forsiktighetsregler ved parenteralt administrert midazolam.
<b>Redusert nivå av lopinavir/ritonavir</b>		
Urtemidler/naturlegemidler	Johannesurt	Urtemidler/naturlegemidler som inneholder Johannesurt ( <i>Hypericum perforatum</i> , prikkperikum) på grunn av risiko for reduserte plasmakonsentrasjoner og redusert klinisk effekt av lopinavir og ritonavir (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### *Pasienter med andre sykdomstilstander*

##### Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt ved bruk av lopinavir/ritonavir hos pasienter med alvorlige underliggende leversykdommer er ikke klarlagt. Lopinavir/ritonavir er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3). Pasienter med kronisk hepatitt B, C som får kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. Ved samtidig behandling med antivirale midler for hepatitt B eller C, se relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon inkludert kronisk hepatitt, har en økt forekomst av leverfunksjonsforandringer ved kombinasjonsbehandling med antiretrovirale midler og bør følges opp deretter i henhold til vanlig praksis. Ved tegn på forverring av leversykdom hos slike pasienter, bør et avbrudd i eller seponering av behandlingen vurderes.

Forhøyede transaminaser med eller uten forhøyet bilirubinnivå har blitt rapportert i HIV-1 mono-infiserte og hos personer som har blitt behandlet for post-eksponeringsprofylakse så tidlig som 7 dager etter oppstart av lopinavir/ritonavir i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. I noen tilfeller var den nedsatte leverfunksjonen alvorlig.

Hensiktsmessige laboratorietester bør utføres før behandlingen med lopinavir/ritonavir settes i gang og tett overvåking bør utføres under behandlingen.

### Nedsatt nyrefunksjon

Siden den renale clearance av lopinavir og ritonavir er ubetydelig, forventes det ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nyresvikt. Siden lopinavir og ritonavir i høy grad er proteinbundet, er det usannsynlig at de vil kunne fjernes i noen vesentlig grad under hemodialyse eller peritonealdialyse.

### Hemofili

Det har vært rapportert tilfeller av økt blødningstendens med spontane bloduttredelser på huden og leddblødninger hos pasienter med hemofili type A og B som blir behandlet med proteasehemmere. Til noen pasienter ble det gitt ytterligere faktor VIII. I mer enn halvparten av tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller den ble gjenopptatt hvis behandlingen var seponert. Det kan være en mulig årsakssammenheng selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Pasienter med hemofili må derfor gjøres oppmerksom på muligheten for økt blødningstendens.

### Pankreatitt

Det har blitt rapportert om tilfeller av pankreatitt hos pasienter som får lopinavir/ritonavir, også hos dem som utviklet hypertriglyseridemi. I de fleste av disse tilfellene hadde pasientene hatt en forhistorie med pankreatitt og/eller sammenfallende behandling med andre legemidler som er forbundet med pankreatitt. Markert triglyseridstigning er en risikofaktor i forhold til å utvikle pankreatitt. Pasienter med fremskreden HIV-sykdom kan risikere stigning i triglyserider og pankreatitt.

Pankreatitt må vurderes hvis det oppstår kliniske symptomer (kvalme, oppkast, buksmerter) eller hvis det forekommer abnormiteter i laboratorieverdier (f.eks. økt serumlipase- eller –amylaseverdier) som kan tyde på pankreatitt. Pasienter som viser slike tegn eller symptomer må vurderes, og behandling med lopinavir/ritonavir må stoppes hvis diagnosen pankreatitt stilles (se pkt. 4.8).

### Immunrekonstituering inflammatorisk syndrom

Hos HIV-infiserte pasienter, som har alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon oppstå for pasientens tidligere asymptomatiske infeksjoner, inkludert opportunistiske patogener og medføre alvorlige kliniske komplikasjoner eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har oftest vært sett innen de første ukene eller månedene etter oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og pneumocystis jiroveci pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør evalueres og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert å forekomme ved immunrekonstituering, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

### Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksposering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

### Forlengelse av PR-intervall

Lopinavir/ritonavir har forårsaket beskjeden asymptomatisk forlengelse av PR-intervallet hos noen friske, voksne individer. Sjeldne tilfeller med 2. og 3. grads atrioventrikulært blokk hos pasienter med underliggende strukturelle hjertesykdommer og som allerede har overledningsproblemer eller hos pasienter som bruker legemidler som forlenger PR-intervallet (f.eks. verapamil eller atazenavir) har vært rapportert hos pasienter som bruker lopinavir/ritonavir. Lopinavir/ritonavir bør brukes med forsiktighet hos slike pasienter (se pkt. 5.1).

### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV-behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

### Interaksjoner med legemidler

Lopinavir/Ritonavir Viatrix inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer cytokrom P450 isoform CYP3A. Det er sannsynlig at lopinavir/ritonavir oftest vil øke plasmakonsentrasjonene av legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A. Slike økninger i plasmakonsentrasjonene av legemidler som brukes samtidig med lopinavir/ritonavir kan endre deres terapeutiske virkninger og bivirkninger (se pkt.4.3 og 4.5).

Sterke CYP3A4-hemmere slik som proteasehemmere kan øke eksponeringen for bedakvilin, noe som potensielt øke risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. En kombinasjon av bedakvilin sammen med lopinavir/ritonavir bør derfor unngås. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administreringen av bedakvilin og lopinavir/ritonavir utføres med forsiktighet. Hypogære overvåking av elektrokardiogram og transaminase er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for bedakvilin).

Samtidig administrering av delamanid sammen med en sterk CYP3A-hemmer (som lopinavir/ritonavir) kan gi en økning i eksponeringen av delamanidmetabolitt, som har blitt forbundet med forlenget QTc intervall. Dersom samtidig administrering av delamanid og lopinavir/ritonavir er ansett som nødvendig, anbefales hyppig EKG monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid (se pkt. 4.5 og preparatomtalen for delamanid).

Livstruende og dødelige legemiddelinteraksjoner har blitt rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke CYP3A4-hemmere som ritonavir. Samtidig bruk av kolkisin er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.3 og 4.5).

Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir med:

- tadalafil, indisert for behandling av lungearteriehypertensjon, er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- riociguat er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- vorapaksar er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- fusidinsyre ved osteoartikulære infeksjoner er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- salmeterol er ikke anbefalt (se pkt. 4.5),
- rivaroksaban er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Kombinasjon av lopinavir/ritonavir og atorvastatin er ikke anbefalt. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig overvåking. Det må også utvises forsiktighet og mindre doser må vurderes hvis lopinavir/ritonavir blir brukt samtidig med rosuvastatin. Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales pravastatin eller fluvastatin (se pkt. 4.5).

### *PDE5-hemmere*

Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til behandling av erektil dysfunksjon hos pasienter som får lopinavir/ritonavir. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og disse legemidlene forventes å øke deres konsentrasjon betydelig, og kan medføre bivirkninger som hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.5). Samtidig bruk av avanafil eller vardenafil og lopinavir/ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og sildenafil forskrevet til behandling av lungearteriehypertensjon er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Spesiell forsiktighet må utvises når lopinavir/ritonavir og legemidler som er kjent for å indusere forlengelse av QT-intervallet foreskrives, f.eks. klorfeniramin, kinidin, erytromycin og klaritromycin. Lopinavir/ritonavir kan medføre økte konsentrasjoner av de legemidlene som er gitt samtidig med lopinavir/ritonavir og derved øke deres kardiale bivirkninger. Det er rapportert om kardiale



bivirkninger med lopinavir/ritonavir i prekliniske studier og de potensielle kardiale virkninger av lopinavir/ritonavir kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.8 og 5.3).

Samtidig administrering av lopinavir/ritonavir med rifampicin anbefales ikke. Rifampicin i kombinasjon med lopinavir/ritonavir kan medføre store reduksjoner i konsentrasjonene av lopinavir og derved redusere den terapeutiske effekten av lopinavir i betydelig grad. Tilstrekkelige mengder av lopinavir/ritonavir kan oppnås ved å gi en høyere dose med lopinavir/ritonavir, men dette er assosiert med en høyere risiko for lever- og gastrointestinal toksisitet. Derfor bør denne kombinasjonen unngås med mindre det er høyst nødvendig (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres via CYP3A4, slik som budesonid og tramcisonolon, anbefales ikke, med mindre den potensielle nytten av behandlingen oppveier risikoen for systemiske kortikosteroide effekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

#### Annet

Lopinavir/ritonavir er ingen kur mot HIV-infeksjon eller AIDS. Pasienter som tar lopinavir/ritonavir kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV og AIDS.

#### Lopinavir/Ritonavir Viatris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Lopinavir/Ritonavir Viatris inneholder lopinavir og ritonavir, som begge hemmer P450 isoform CYP3A *in vitro*. Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A, kan resultere i økte plasmakonsentrasjoner av det andre legemidlet og dermed øke eller forlenge dets effekt og bivirkninger. Lopinavir/ritonavir hemmer ikke CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 eller CYP1A2 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.3).

Lopinavir/ritonavir har vist seg å indusere sin egen metabolisme *in vivo* og å øke biotransformasjonen av enkelte legemidler som metaboliseres av cytokrom P450-enzymene (inklusive CYP2C9 og CYP2C19) og ved glukuronidering. Dette kan resultere i lavere plasmakonsentrasjoner og potensiell reduksjon i effekten av legemidler som brukes samtidig.

Legemidler som er kontraindisert spesielt på grunn av den forventede betydningen av interaksjon og potensiale for alvorlige bivirkninger, er nevnt under pkt. 4.3.

Hvis ikke noe annet er oppgitt, er alle interaksjonsstudier utført med lopinavir/ritonavir kapsler som gir ca. 20% lavere eksponering med lopinavir enn 200/50 mg tabletter.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er presentert i tabellen nedenfor. Denne listen er ikke ment å være fullstendig. Det henvises til individuelle preparatomtaler.

#### *Interaksjonstabell*

Interaksjoner mellom lopinavir/ritonavir og samtidig administrerte legemidler er presentert i tabellen nedenfor (økning er vist som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", en gang daglig som "QD", to ganger daglig som "BID" og tre ganger daglig som "TID").

Hvis ikke annet er angitt, er studier beskrevet nedenfor utført med anbefalt dosering av lopinavir/ritonavir (dvs. 400/100 mg to ganger daglig).

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris
<b>Antiretrovirale midler</b>		
<i>Nukleosid/Nukleotid reverstranskriptasehemmere (NRTI)</i>		
Stavudin, lamivudin	Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Abakavir, zidovudin	Abakavir, zidovudin: Konsentrasjon kan reduseres da lopinavir/ritonavir gir økt glukuronidering.	Klinisk betydning av redusert abakavir- eller zidovudinkonsentrasjon er ukjent.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig. Høyere tenofovirkonsentrasjon kan forsterke tenofovirrelaterte bivirkninger, inkludert nyreforstyrrelser.
<i>Ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Dosering av Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (I forhold til 400/100 mg BID gitt alene)	Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med efavirenz.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Dosering av Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletter bør økes til 500/125 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av nevirapin. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med nevirapin.
Etravirin (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirin: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Rilpivirin (Lopinavir/ritonavir kapsel 400/100 mg BID)	Rilpivirin: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (hemming av CYP3A enzymer)	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris med rilpivirin forårsaker en økning i plasmakonsentrasjon av rilpivirin, men dosejustering er ikke nødvendig.

Samtidig legemiddel eller terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>HIV CCR5 – antagonist</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Doseringen av maraviroc bør reduseres til 150 mg to ganger daglig ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg to ganger daglig.
<i>Integrasehemmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
<i>Samtidig bruk av andre HIV-proteasehemmere (PI)</i> I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling, anbefales vanligvis ikke kombinasjonsbehandling med to proteasehemmere.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  eller  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Amprenavi konsentrasjon reduseres betydelig.	Samtidig bruk av økte doser av fosamprenavir (1400 mg BID) og lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) hos proteasehemmererfarne pasienter resulterte i høyere forekomst av gastrointestinale bivirkninger og økning i triglyserider med kombinasjonsregimet, uten økning i virologisk effekt, sammenlignet med standarddoser av fosamprenavir/ritonavir. Samtidig bruk av disse legemidlene er derfor ikke anbefalt.  Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5 ganger C <sub>max</sub> : ↓ (i forhold til indinavir 800 mg TID gitt alene) Lopinavir: ↔ (i forhold til historisk sammenligning)	Riktige doser for denne kombinasjonen med hensyn til effekt og sikkerhet er ikke fastslått.
Sakinavir 1000 mg BID	Sakinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Samtidig bruk av disse legemidlene anbefales ikke.
<i>Syrereduserende midler</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Ranitidin (150 mg enkeltdose)	Ranitidin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreseptorantagonister:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir, er det forventent at konsentrasjonen av alfuzosin øker.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3) ettersom risikoen for alfuzosinrelatert toksisitet, inkludert hypotensjon, kan øke.
<i>Analgetika</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Fare for økte bivirkninger (respiratorisk depresjon, sedasjon) pga. høye plasmakonsentrasjoner grunnet lopinavir/ritonavirs CYP3A4-hemming.	Nøye overvåkning av bivirkninger (særlig respiratorisk depresjon men også sedasjon) er anbefalt når fentanyl er administrert samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Midler mot angina</i>		
Ranolazin	Konsentrasjonen av ranolzin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og ranolazin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antiarytmika</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: Konsentrasjoner kan bli forhøyet pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A4-hemming.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Viatris og amiodaron eller dronedaron er kontraindisert (se pkt. 4.3) ettersom risikoen for arytmier og andre alvorlige bivirkninger kan øke.
Digoksin	Digoksin: Plasmakonsentrasjonen kan øke da lopinavir/ritonavir hemmer P-glykoprotein. Det økte digoksinnivået kan avta over tid ved utvikling av Pgp-induksjon.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av digoksinkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og digoksin. Spesiell forsiktighet bør utvises når Lopinavir/Ritonavir Viatris forskrives til pasienter som bruker digoksin, fordi det forventes at ritonavirs akutte hemmende effekt på Pgp gir en signifikant økning i digoksinnivået. Behandlingsstart med digoksin hos pasienter som allerede bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris, medfører sannsynligvis en lavere økning i digoksinkonsentrasjonen enn forventet.
Bepriidil, systemisk lidokain og kinidin	Bepriidil, systemisk lidokain, kinidin: Konsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir.	Forsiktighet bør utvises og terapeutisk overvåkning av legemiddelkonsentrasjon, hvis mulig, er anbefalt.

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Antibiotika</i>		
Klaritromycin	Klaritromycin: Moderat økning i klaritromycin AUC forventes pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (KrCl < 30 ml/minutt) bør dosereduksjon av klaritromycin vurderes (se pkt. 4.4). Forsiktighet bør utvises ved bruk av klaritromycin sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.
<i>Cytostatika og kinasehemmere</i>		
Abemaciklib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir.	Samtidig administrering av abemaciklib og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør unngås. Dersom samtidig administrering likevel ikke kan unngås, se preparatomtalen for abemaciklib for anbefalinger om dosejustering. Overvåk bivirkninger relatert til abemaciklib.
Apalutamid	Apalutamide er en moderat til sterk CYP3A4-induktor og dette kan føre til en redusert eksponering av lopinavir/ritonavir.  Serumkonsentrasjoner av apalutamide kan bli forhøyet pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Redusert eksponering av Lopinavir/Ritonavir Viatris kan potensielt medføre tap av virologisk respons. Samtidig administrering av apalutamid og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan også medføre alvorlige bivirkninger inkludert anfall pga. høyere nivå av apalutamid. Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Viatris og apalutamide er ikke anbefalt.
Afatinib  (Ritonavir 200 mg to ganger daglig)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Omfanget av økningen avhenger av når ritonavir administreres.  Pga. BCRP (brystkreft resistensprotein/ABCG2) og akutt P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Forsiktighet bør utvises ved administrering av afatinib med Lopinavir/Ritonavir Viatris. For anbefalinger om dosejusteringer henvises det til produktinformasjon for afatinib. Overvåk for bivirkninger relatert til afatinib.
Ceritinib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. CYP3A- og P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Forsiktighet bør utvises ved administrering av ceritinib med Lopinavir/Ritonavir Viatris. For anbefalinger om dosejusteringer henvises det til produktinformasjon for ceritinib. Overvåk for bivirkninger relatert til ceritinib.

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
De fleste tyrosinkinase-hemmere som dasatinib og nilotinib, vinkristin, vinblastin	De fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, også vinkristin og vinblastin: Fare for økte bivirkninger pga. økte serumkonsentrasjoner grunnet lopinavir/ritonavirs CYP3A4-hemming.	Nøye overvåking av toleranse overfor disse cytostatika.
Enkorafenib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av enkorafenib og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øke eksponeringen av enkorafenib. Risikoen for toksisitet kan øke, inkludert risikoen for alvorlige bivirkninger slik som forlengelse av QT-intervall. Samtidig administrering av enkorafenib og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør unngås. Dersom fordelen antas å være større enn risikoen og Lopinavir/Ritonavir Viatris må brukes, bør pasienter monitoreres nøye med hensyn til sikkerhet.
Fostamatinib	Økning i eksponering for fostamatinibmetabolitt R406.	Samtidig administrering av fostamatinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øke eksponeringen for fostamatinibmetabolitten R406, noe som kan føre til doserelaterte bivirkninger som hepatotoksisitet, nøyotropeni, hypertensjon eller diaré. Se preparatomtalen for fostamatinib for anbefalinger om dosereduksjon hvis slike bivirkninger oppstår.
Ibrutinib	Serumkonsentrasjon kan bli forhøyet på grunn av CYP3A-hemming av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av ibrutinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øke eksponeringen for ibrutinib, som kan øke risikoen for toksisitet, inkludert risiko for tumorlysesyndrom. Samtidig administrering av ibrutinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris bør unngås. Dersom fordelen antas å være større en risikoen og Lopinavir/Ritonavir Viatris må brukes, reduser ibrutinibdosen til 140 mg og monitorer pasienten nøye for toksisitet.
Neratinib	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. CYP3A-hemming forårsaket av ritonavir.	Samtidig administrering av neratinib og Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontaindisert pga. alvorlige og/eller livstruende potensielle reaksjoner inkludert hepatotoksisitet (se pkt. 4.3).

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Venetoklaks	Pga CYP3A-hemming av lopinavir/ritonavir.	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyede pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir, som gir økt risiko for tumorlysesyndrom ved doseinitiering og under opptrappingsfasen (se pkt. 4.3 og preparatomtalen for venetoklaks).  For pasienter som har fullført opptrappingsfasen og som bruker en stabil daglig dose av venetoklaks, skal venetoklaksdosen reduseres med minst 75 % ved bruk sammen med sterke CYP3A-hemmere (det henvises til preparatomtalen for venetoklaks). Pasienter bør overvåkes nøye for tegn på venetoklakstoksicitet.
<i>Antikoagulantia</i>		
Warfarin	Warfarin: Konsentrasjonen kan påvirkes ved samtidig bruk av lopinavir/ritonavir pga. CYP2C9-induksjon.	Det anbefales at INR (internasjonal normalised ratio) overvåkes.
Rivaroksaban  (Ritonavir 600 mg to ganger daglig)	Rivaroksaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Pga CYP3A og P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av rivaroksaban og Lopinavir/Ritonavir Viatris kan øke eksponeringen av rivaroksaban som kan øke blødningsrisikoen. Bruk av rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter som allerede bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris (se pkt. 4.4).
Dabigatraneteksilat, edoksaban	Dabigatraneteksilat, edoksaban: Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Klinisk monitorering og/eller dosereduksjon av direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) bør vurderes når en DOAK transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Vorapaksar	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av vorapaksar med Lopinavir/Ritonavir Viatris er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og det henvises til produktinformasjon for vorapaksar).

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$ Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Antiepileptika</i>		
Fenytoin	<p>Fenytoin: Steady-state-konsentrasjonen ble redusert moderat pga. lopinavir/ritonavirs CYP2C9- og CYP2C19-induksjon.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen reduseres pga. fenytoins CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av fenytoin og Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Fenytoinnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Ved samtidig bruk av fenytoin kan det bli nødvendig å øke dosen av Lopinavir/Ritonavir Viatris. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med fenytoin.</p>
Karbamazepin og fenobarbital	<p>Karbamazepin: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.</p> <p>Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. karbamazepins og fenobarbitals CYP3A-induksjon.</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital og Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Karbamazepin- og fenobarbitalnivået bør overvåkes ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Ved samtidig bruk av karbamazepin eller fenobarbital kan det bli nødvendig å øke dosen av Lopinavir/Ritonavir Viatris. Dosejustering er ikke evaluert i klinisk praksis. Lopinavir/Ritonavir Viatris må ikke administreres én gang daglig i kombinasjon med karbamazepin og fenobarbital.</p>



<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Lamotrigin og Valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Pga. induksjon av lamotrigin-glukuronidering.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Pasienter bør monitoreres nøye for en redusert VPA-effekt ved samtid bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og valproinsyre eller valproat.</p> <p>Oppstart eller seponering av behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris hos pasienter som allerede tar vedlikeholdsdose av lamotrigin: lamotrigindosen må muligens økes ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris, eller reduseres dersom Lopinavir/Ritonavir Viatris seponeres. For å se om dosejustering av lamotrigin er nødvendig bør derfor monitorering av plasmakonsentrasjonen av lamotrigin utføres, spesielt før og i løpet av de 2 første ukene etter oppstart eller seponering av Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Hos pasienter som allerede bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris og som skal starte på lamotrigin: Dosejustering er ikke nødvendig om man følger den anbefalte doseopptrappingen til lamotrigin.</p>
<i>Antidepressiva og anxiolytika</i>		
Trazodon enkeltdose  (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4 ganger</p> <p>Bivirkningene kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope ble sett etter samtidig bruk av trazodon og ritonavir.</p>	<p>Det er ukjent om kombinasjonen Lopinavir/Ritonavir Viatris gir en lignende økning i trazodoneksponering. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere trazodondose bør vurderes.</p>
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol og itrakonazol	<p>Ketokonazol, itrakonazol: Serumkonsentrasjonen kan øke pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.</p>	<p>Høye doser av ketokonazol og itrakonazol (&gt; 200 mg/dag) anbefales ikke.</p>
Vorikonazol	<p>Vorikonazol: Konsentrasjonen kan reduseres.</p>	<p>Samtidig bruk av vorikonazol og lavdose ritonavir (100 mg BID) som i Lopinavir/Ritonavir Viatris, bør unngås, med mindre en nytte/risikovurdering rettferdiggjør bruk av vorikonazol.</p>

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Giktmidler:</i>		
Kolkisin, endose  (Ritonavir 200 mg to ganger daglig)	Kolkisin: AUC: ↑ 3 ganger C <sub>maks</sub> : ↑ 1,8 ganger Pga. P-gp- og/eller CYP3A4-hemming forårsaket av ritonavir.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og kolkisin er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon er kontraindisert pga. en potensiell økning i alvorlige og/eller livstruende kolkisinrelaterte reaksjoner som nevromuskulær toksisitet (inkludert rabdomyolyse) (se pkt. 4.3 og 4.4). Dersom behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris er nødvendig, anbefales det en reduksjon i kolkisindosen eller et opphold i kolkisinbehandlingen hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon. Se preparatomtalen for kolkisin.
<i>Antihistaminer:</i>		
Astemizol Terfenadin	Serumkonsentrasjoner kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Viatris med astemizol og terfenadin er kontraindisert da risikoen for alvorlige arytmier kan øke ved disse legemidlene (se pkt. 4.3).
<i>Antiinfektiva:</i>		
Fusidinsyre	Fusidinsyre: Konsentrasjonen kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og fusidinsyre er kontraindisert ved dermatologiske indikasjoner på grunn av økt risiko for bivirkninger relatert til fusidinsyre, spesielt rabdomyolyse (se pkt. 4.3). Når brukt ved osteoartikulære infeksjoner der samtidig bruk er uunngåelig, er nøye klinisk monitorering med hensyn til muskulære bivirkninger sterkt anbefalt (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Bedakvilin (enkedtdose)  (Lopinavir/ritonavir 400/100mg BID, gjentatt dose)	Bedakvilin: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  En mer uttalt effekt på bedakvilin plasmaeksposering kan observers ved en langvarig samtidig administrering med lopnavir/ritonavir  CYP3A4-hemming sannsynligvis på grunn av lopinavir/ritonavir/.	Kombinasjon av bedakvilin sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris bør unngås grunn av risikoen for bedakvilinrelaterte bivirkninger. Hvis nytten oppveier risikoen må samtidig administrering av bedakvilin og Lopinavir/Ritonavir Viatris utføres med forsiktighet. Hyppigere overvåking av elektrokardiogram og transaminaser er anbefalt (se pkt. 4.5 og preparatomtalen fo bedakvilin).

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (aktiv delamanidmetabolitt): AUC: ↑ 30%</p> <p>En mer uttalt effekt på DM-6705 eksponering kan observeres ved en langvarig samtidig administrering med lopinavir/ritonavir.</p>	<p>På grunn av risikoen for forlenget QTc-intervall forbundet med DM-6705, anbefales hyppig EKG-monitorering gjennom hele behandlingsperioden med delamanid dersom samtidig administrering av delamanid og Lopinavir/Ritonavir Viatris ansees som nødvendig (se pkt. 4.4 og preparatomtalen for delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (modersubstans og aktiv 25-O-desacetylmeterolitt): AUC: ↑ 5,7 ganger C<sub>max</sub>: ↑ 3,5 ganger</p>	<p>Når gitt sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris, er den anbefalte dosen av rifabutin 150 mg tre ganger per uke på faste dager (f.eks. mandag-onsdag-fredag). Økt overvåking for rifabutin assosierte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, bør utvises på grunn av forventet økning i eksponering av rifabutin. Ytterligere dosereduksjon av rifabutin til 150 mg to ganger per uke på faste dager er anbefalt for pasienter hvor 150 mg tre ganger per uke ikke blir tolerert. Det gjøres oppmerksom på at dosering med 150 mg to ganger per uke kanskje ikke gir en optimal eksponering for rifabutin, noe som fører til en risiko for rifamycin-resistens og behandlingssvikt. Ingen dosejustering er nødvendig for Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p>

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Rifampicin	Lopinavir: Store reduksjoner i lopinavirkonsentrasjonen kan ses pga. rifampicins CYP3A-induksjon.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og rifampicin er ikke anbefalt da fall i lopinavirkonsentrasjonen kan gi en signifikant reduksjon i lopinavirs terapeutiske effekt. En dosejustering av Lopinavir/Ritonavir Viatris 400 mg/400 mg (dvs. Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) to ganger daglig har kompensert for rifampicins CYP3A4-induserende effekt. Imidlertid kan en slik dosejustering være forbundet med ALAT/ASAT-økning og økte gastrointestinale forstyrrelser. Derfor bør denne kombinasjonen unngås, med mindre den anses høyst nødvendig. Hvis kombinasjonen anses uunngåelig, kan økte doser av Lopinavir/Ritonavir Viatris på 400 mg/400 mg to ganger daglig gis sammen med rifampicin under nøye terapeutisk overvåking og sikkerhetsovervåking. Dosen av Lopinavir/Ritonavir Viatris bør ikke opptitreres før rifampicinbehandling er startet (se pkt. 4.4).
<i>Antipsykotika</i>		
Lurasidon	Konsentrasjonen av lurasidon er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir	Samtidig bruk av lurasidon er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Pimozid	Konsentrasjonen av pimozid forventes å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av Lopinavir/Ritonavir Viatris og pimozid er kontraindisert ettersom risikoen for alvorlige hematologiske abnormaliteter eller andre alvorlige bivirkninger kan øke ved dette legemidlet (se pkt. 4.3).
Kvetiapin	Konsentrasjonen av kvetiapin er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og kvetiapin er kontraindisert da det kan øke kvetiapinrelatert toksisitet.

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Benzodiazepiner</i>		
Midazolam	Oralt midazolam: AUC: ↑ 13 ganger Parenteralt midazolam: AUC: ↑ 4 ganger pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming	Lopinavir/Ritonavir Viatris skal ikke gis samtidig med oralt midazolam (se pkt. 4.3). Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og parenteralt midazolam. Dersom Lopinavir/Ritonavir Viatris gis samtidig med parenteralt midazolam, bør dette gjøres på en intensivavdeling eller lignende som sikrer grundig klinisk overvåking og hensiktsmessig medisinsk behandling i tilfelle respirasjonshemming og/eller langvarig sedasjon. Dosejustering av midazolom bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkeltdose med midazolam.
<i>Beta<sub>2</sub>-adrenoreseptoragonister (langtidsvirkende)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Konsentrasjonen er forventet å øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Kombinasjonen kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger relatert til salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi. Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og salmeterol er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
<i>Kalsiumantagonister</i>		
Felodipin, nifedipin og nikardipin	Felodipin, nifedipin, nikardipin: Konsentrasjonen kan øke pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Klinisk overvåking av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Kortikosteroider</i>		
Deksametason	Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. deksametasons CYP3A-induksjon.	Klinisk overvåking av antiviral effekt anbefales når disse legemidlene brukes samtidig med Lopinavir/Ritonavir Viatris.

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Flutikasonpropionat, budesonid eller triamcinolon til inhalering, injisering eller intranasal bruk	Flutikasonpropionat, 50 mikrog intranasalt 4 ganger daglig: Plasmakonsentrasjon ↑ Kortisolnivå ↓ 86%	Det kan forventes større effekt når flutikasonpropionat inhaleres. Det er rapportert om systemiske kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom og binyrehemming hos pasienter som har fått ritonavir og inhalert eller intranasalt administrert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme for andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A-systemet, f.eks. budesonid og triamcinolon. Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og slike glukokortikoider anbefales derfor ikke, så sant ikke behandlingens mulige nytte oppveier risikoen for systemiske effekter av kortikosteroider (se pkt. 4.4). Det bør vurderes å redusere glukokortikoiddosen sammen med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter eller bytte til et annet glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f.eks. beklometason). Dersom glukokortikoider skal seponeres må dosen reduseres gradvis over lengre tid.
<i>Fosfodiesterase(PDE5)-hemmere</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av avanafil og Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2 ganger pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	<u>Ved behandling av lungearteriehypertensjon:</u> Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og sildenafil er kontraindisert (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 ganger pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Viatris og tadalafil er ikke anbefalt.  <u>Ved erektil dysfunksjon:</u> Særlig forsiktighet må utvises når sildenafil eller tadalafil forskrives til pasienter som får Lopinavir/Ritonavir Viatris. Bivirkninger må overvåkes ekstra nøye, inklusive hypotensjon, synkope, synsforandringer og langvarig ereksjon (se pkt. 4.4). Ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris skal sildenafil dosen ikke overskride 25 mg pr. 48 timer, og tadalafil dosen skal ikke overskride 10 mg pr. 72 timer.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49 ganger pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Bruk av vardenafil sammen med Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Ergotalkaloider</i>		
Dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin	Serumkonsentrasjoner kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og ergotalkaloider er kontraindisert ettersom det kan føre til akutt toksisitet, ergotisme, inkludert vasospasmer og iskemi (se pkt. 4.3).
<i>Motilitetsregulerende midler</i>		
Cisaprid	Serumkonsentrasjoner kan øke pga. CYP3A-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og cisaprid er kontraindisert ettersom risikoen for alvorlige arytmier kan øke ved dette legemidlet (se pkt. 4.3).
<i>Direktevirkende antivirale midler mot hepatitt C</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑2,71 ganger C <sub>max</sub> : ↑1,87 ganger C <sub>24</sub> : ↑3,58 ganger  Grazoprevir: AUC: ↑11,86 ganger C <sub>max</sub> : ↑6,31 ganger C <sub>24</sub> : ↑20,70 ganger  (kombinasjon av mekanismer, inkludert CYP3A-hemming)  Lopinavir: ↔	Samtidig bruk av elbasvir/grazoprevir med Lopinavir/Ritonavir Viatris er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. P-glykoprotein, BCRP og OATP1B- hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av glekaprevir/pibrentasvir og Lopinavir/Ritonavir Viatris anbefales ikke pga. økt risiko for ALAT-økninger assosiert med økt eksponering av glekaprevir.

<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<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 ganger C<sub>max</sub>: ↑2,04 ganger C<sub>trough</sub>: ↑2,36 ganger</p> <p>(hemming av CYP3A/efflukstransportører)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Samtidig bruk er kontraindisert.</p> <p>Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD ble administrert med ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med og uten dasabuvir. Effekten på DAA og lopinavir var tilsvarende den observerte effekten ved administrasjon av lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (se pkt. 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 ganger C<sub>max</sub>: ↑4,76 ganger C<sub>trough</sub>: ↑12,33 ganger</p> <p>(hemming av CYP3A/efflukstransportører)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir</p>	<p>Serumkonsentrasjoner av sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir kan bli forhøyet pga. P-glykoprotein, BCRP og OATP1B1/3-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir. Likevel er det er kun økning i eksponering av voksilaprevir som antas å være klinisk relevant.</p>	<p>Samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir er ikke anbefalt.</p>
<i>Naturlegemidler</i>		
<p>Prickperikum Prickperikum/Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: Konsentrasjonen kan reduseres pga. naturlegemiddelet prickperikums CYP3A-induksjon.</p>	<p>Naturlegemidler inneholdende prickperikum skal ikke kombineres med lopinavir og ritonavir. Hvis en pasient allerede bruker prickperikum, avsluttes bruken og virusnivå måles hvis mulig. Lopinavir- og ritonavirnivået kan øke når prickperikum seponeres. Dosen av Lopinavir/Ritonavir Viatris må eventuelt justeres. Den induserende effekten kan vare i minst 2 uker etter seponering av behandling med prickperikum (se pkt. 4.3). Behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris kan derfor trygt startes 2 uker etter seponering av prickperikum.</p>



<b>Samtidig legemiddel etter terapeutisk område</b>	<b>Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme</b>	<b>Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciklosporin, sirolimus (rapamycin) og tacrolimus	Ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus: Konsentrasjonen kan øke pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Hyppigere terapeutisk konsentrasjonsovervåkning anbefales inntil plasmanivået av disse legemidlene har stabilisert seg.
<i>Lipidsenkende midler</i>		
Lovastatin og simvastatin	Lovastatin, simvastatin: Betydelig økt plasmakonsentrasjon pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Siden økt konsentrasjon av HMG-CoA-reduktasehemmere kan medføre myopati, inklusive rabdomyolyse, er kombinasjon av disse legemidlene med Lopinavir/Ritonavir Viatris kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Lipid-modifiserende midler</i>		
Lomitapid	CYP3A-hemmere øker eksponeringen av lomitapid, hvor sterke hemmere øker eksponeringen ca. 27 ganger. Konsentrasjoner av lomitapid forventes å øke pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Samtidig bruk av Lopinavir/ritonavir Viatris og lomitapid er kontraindisert (se preparatomtale for lomitapid) (se pkt. 4.3)
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 ganger pga. lopinavir/ritonavirs CYP3A-hemming.	Kombinasjon av Lopinavir/Ritonavir Viatris og atorvastatin anbefales ikke. Hvis bruk av atorvastatin anses høyst nødvendig, bør lavest mulig atorvastatindose gis under grundig sikkerhetsovervåking (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2 ganger C <sub>max</sub> : ↑ 5 ganger Selv om rosuvastatin i liten grad metaboliseres av CYP3A4, ble det observert økt plasmakonsentrasjon. Mekanismen til denne interaksjonen kan være en følge av hemming av transportproteiner.	Forsiktighet bør utvises og reduserte doser bør vurderes når Lopinavir/Ritonavir Viatris gis samtidig med rosuvastatin (se pkt. 4.4).
Fluvastatin og pravastatin	Fluvastatin, pravastatin: Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner. Pravastatin metaboliseres ikke av CYP450. Fluvastatin metaboliseres delvis av CYP2C9.	Hvis behandling med en HMG-CoA-reduktasehemmer er indisert, anbefales fluvastatin eller pravastatin.
<i>Opioider</i>		
Buprenorfin, 16 mg QD	Buprenorfin: ↔	Dosejustering ikke nødvendig.
Metadon	Metadon: ↓	Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av metadon.

Samtidig legemiddel etter terapeutisk område	Effekt på legemiddelnivå Geometrisk gjennomsnittlig endring (%) i AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Interaksjonsmekanisme	Kliniske anbefalinger vedrørende samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris
<i>Orale antikonseptiva</i>		
Etinyløstradiol	Etinyløstradiol: ↓	Ved samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol (uansett prevensjonsformulering, f.eks. oral eller plaster) må det brukes andre prevensjonsmidler i tillegg.
<i>Røykeavvenningsmidler</i>		
Bupropion	Bupropion og dets aktive metabolitt, hydroksybupropion: AUC og C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Denne effekten kan skyldes induksjon av bupropionmetabolisme.	Hvis samtidig bruk av Lopinavir/Ritonavir Viatris og bupropion anses uunnngåelig, bør dette skje under nøye klinisk overvåking av effekten til bupropion, uten å overskride anbefalt dose, tross observert induksjon.
<i>Tyreoiderstatningsbehandling</i>		
Levotyrosin	Etter markedsføring er det rapportert tilfeller som indikerer en potensiell interaksjon mellom ritonavir og legemidler som inneholder levotyrosin.	Tyreoidestimulerende hormon (TSH) skal overvåkes hos pasienter som behandles med levotyrosin i minst en måned etter oppstart og/eller avslutning av behandling med lopinavir/ritonavir.
<i>Vasodilaterende legemidler:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Plasmakonsentrasjonen av lopinavir/ritonavir kan minke pga. CYP3A4-induksjon forårsaket av bosentan.  Bosentan: AUC: ↑ 5 ganger C <sub>maks</sub> : ↑ 6 ganger <u>Initialt, bosentan</u> C <sub>min</sub> : ↑ omtrent 48 ganger. Pga. CYP3A4-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Det bør utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av Lopinavir/Ritonavir Viatris og bosentan.  Når Lopinavir/Ritonavir Viatris brukes sammen med bosentan, bør effekt av HIV-behandlingen monitoreres og pasientene bør observeres nøye mht. bosentantoksitet, spesielt i løpet av den første uken med samtidig bruk.
Riociguat	Serumkonsentrasjoner kan bli forhøyet pga. CYP3A- og P-gp-hemming forårsaket av lopinavir/ritonavir.	Samtidig administrering av riociguat med Lopinavir/Ritonavir Viatris er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og det henvises til produktinformasjon for riociguat).
<i>Andre legemidler</i>		
Basert på kjente metabolismeprofiler, forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner mellom Lopinavir/Ritonavir Viatris og dapson, trimetoprim/sulfametoksazol, azitromycin eller flukonazol.		

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Når det er bestemt å bruke antiretrovirale legemidler til behandling av HIV-infeksjon hos gravide kvinner, for å redusere risikoen for HIV overføring til den nyfødte, bør dyrestudier samt kliniske erfaringer hos gravide kvinner tas med i betraktning for å karakterisere sikkerheten for fosteret.

Lopinavir/ritonavir har blitt evaluert hos mer enn 3000 kvinner under graviditet, av disse over 1000 i løpet av første trimester.

Ved overvåkning etter markedsføring gjennom "Antiretroviral Pregnancy Registry", etablert siden januar 1989, var det ikke rapportert en økt risiko for fosterskade ved lopinavir/ritonavir-eksponering blant over 1000 kvinner under første trimester. Forekomsten av fødselsdefekter etter eksponering for lopinavir i hvilket som helst trimester er sammenlignbar med forekomsten observert i den generelle befolkningen. Det var ikke sett noen mønster av fødselsdefekter som tyder på en felles etiologi. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Basert på data nevnt, er misdannelsesrisikoen lite sannsynlig hos mennesker. Lopinavir kan brukes under graviditet hvis det er klinisk nødvendig.

#### Amming

Forsøk på rotter viste at lopinavir utskilles i morsmelk. Det er ukjent om legemiddelet utskilles i morsmelk hos mennesker. For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

#### Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist noen effekter på fertilitet. Ingen humane data på effekt av lopinavir/ritonavir på fertilitet er tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at kvalme er rapportert under behandling med lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til lopinavir/ritonavir har blitt undersøkt hos over 2600 pasienter i kliniske studier i fase II-IV, hvorav mer enn 700 har fått en dose på 800/200 mg (6 kapsler eller 4 tabletter) en gang daglig. I tillegg til nukleoside reverstranskriptasehemmere (NRTIer) ble lopinavir/ritonavir i noen studier brukt i kombinasjon med efavirenz eller nevirapin.

De vanligste bivirkningene relatert til behandling med lopinavir/ritonavir i kliniske studier var diaré, kvalme, oppkast, hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi. Risikoen for diaré kan være høyere ved dosering av lopinavir/ritonavir én gang daglig. Diaré, kvalme og oppkast kan forekomme i begynnelsen av behandlingen mens hypertriglyseridemi og hyperkolesterolemi kan forekomme senere. Bivirkninger førte til avbrutt studiedeltagelse for 7% av forsøkspersonene i fase II-IV.

Det er viktig å merke seg at det er rapportert om pankreatitt hos pasienter som får lopinavir/ritonavir, inklusive de som utviklet hypertriglyseridemi. Videre er det rapportert om sjeldne økninger i PR-intervall i løpet av behandling med lopinavir/ritonavir (se pkt. 4.4).

#### Tabell over bivirkninger

*Bivirkninger fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring hos voksne og pediatriske pasienter:* Følgende hendelser er identifisert som bivirkninger. Frekvenskategoriene inkluderer alle rapporterte hendelser av moderat til sterk grad, uavhengig av individuell vurdering av sammenheng med behandlingen. Bivirkningene er oppført etter organklassesystemet. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Bivirkninger i kliniske studier og etter markedsføring hos voksne**

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Infeksjon i øvre luftveier
	Vanlige	Infeksjon i nedre luftveier, hudinfeksjoner inkludert cellulitt, betennelse i hårfollikler (follikulitt) og furunkler
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, leukopeni, nøytropeni, lymfadenopati
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet inkludert urtikaria og angioødem
	Mindre vanlige	Immunrekonstituering inflammatorisk syndrom
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypogonadisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Blodsukkerforstyrrelser inkludert diabetes mellitus, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, vekttap, redusert appetitt
	Mindre vanlige	Vektøkning, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst
	Mindre vanlige	Uvanlige drømmer, nedsatt libido
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine (inkludert migrene), nevropati (inkludert perifer nevropati), svimmelhet, søvnløshet
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulære hendelser, kramper, tap av smaksfølelse, smaksforstyrrelser, skjelvinger
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Synsforstyrrelser
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Øresus, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Aterosklerose så som hjerteinfarkt, atrioventrikulærblokk, trikuspidal klaffefeil
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Dyp venetrombose
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme
	Vanlige	Pankreatitt <sup>1</sup> , oppkast, gastroøsofageal reflukssykdom, gastroenteritt og kolitt, abdominalsmerter (øvre og nedre), oppblåst mage, dyspepsi, hemoroider, flatulens
	Mindre vanlige	Gastrointestinal blødning inkludert gastrointestinalt ulcus, duodenitt, gastritt og rektalblødning, stomatitt og oralt ulcus, fekal inkontinens, forstoppelse, munntørhet
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hepatitt inkludert forhøyet ASAT, ALAT og GGT
	Mindre vanlige	Gulsott, hepatisk steatose, hepatomegali, cholangitt, hyperbilirubinemi

<b>Organklassesystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett inkludert makulopapler, dermatitt/utslett inkludert eksem og seborreisk dermatitt, nattesvette, kløe
	Mindre vanlige	Hårtap, kapillaritt, vaskulitt
	Sjeldne	Stevens-Johnson syndrom, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Myalgi, muskel- og skjelettsmerter inkludert artralgi og ryggsmarter, muskelsykdommer som muskelsvakhet og spasmer
	Mindre vanlige	Rabdomyolyse, osteonekrose
Sykdommer i nyre- og urinveier	Mindre vanlige	Redusert kreatinin-clearance, nefritt, hematuri
	Ikke kjent	Nefrolitiasis
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erekttil dysfunksjon, menstruasjonsforstyrrelser, amenoré, menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet (fatigue) inkludert asteni

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

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cushings syndrom er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir i kombinasjon med flutikasonpropionat administrert ved inhalasjon eller intranasalt; dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A, f.eks. budesonid (se pkt. 4.4 og 4.5).

Forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), myalgi, myositt og i sjeldne tilfeller rabdomyolyse, er rapportert med proteasehemmere, spesielt i kombinasjon med nukleoside reverstranskriptasehemmere.

#### *Metabolske parametre*

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) kan det oppstå en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert, men den rapporterte tiden til utbruddet er variabel og utbrudd kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, spesielt hos pasienter med kjente, generelle risikofaktorer, fremskreden HIV sykdom eller langvarig behandling med antiretroviral kombinasjonsterapi (CART). Forekomsten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Hos barn på 2 år og eldre er bivirkningsmønsteret som hos voksne (se tabellen under avsnitt b).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Per i dag er det begrenset erfaring med akutt overdosering av lopinavir/ritonavir hos mennesker.

Kliniske bivirkninger som ble observert hos hunder inkluderte spyttavsondring, emesis og diaré/unormal avføring. Tegnene til toksisitet som ble observert hos mus, rotter og hunder omfattet nedsatt aktivitet, ataksi, avmagring, dehydrering og tremor.

Det finnes ingen bestemt motgift for overdosering av lopinavir/ritonavir. Behandling av overdosering av lopinavir/ritonavir må bestå av generelle tiltak inkludert overvåking av vitale funksjoner og observasjon av pasientens kliniske status. Ved behov elimineres uabsorberte virkestoffer ved å indusere brekninger eller utføre tarmskylling. Administrering av medisinsk kull kan også bli brukt som hjelp til å fjerne uabsorberte virkestoffer. Siden lopinavir/ritonavir i høy grad er proteinbundet, er dialyse sannsynligvis ikke fordelaktig med tanke på effektivt å fjerne virkestoffene.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av HIV-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR10

#### Virkningsmekanisme

Lopinavir gir lopinavir/ritonavir den antivirale effekten. Lopinavir hemmer HIV-1- og HIV-2-proteasen. Denne hemmingen av HIV-proteasen hindrer at *gag-pol* polyproteinet splittes, noe som resulterer i dannelse av umodent, ikke-infeksiøst virus.

#### Effekter på elektrokardiogram

QTcF-intervall er undersøkt i en randomisert, placebo og aktiv (moksifloksacin 400 mg engang daglig) krysskontrollert studie hos 39 friske forsøkspersoner med 10 målinger over 12 timer ved dag 3. De maksimale gjennomsnittsforskjellene (95% øvre konfidensgrense) i QTcF fra placebo var 3,6 (6,3) og 13,1 (15,8) for henholdsvis 400/100 mg to ganger daglig og supratherapeutiske 800/200 mg to ganger daglig LPV/r. Den induerte forlengelsen av QRS-intervallet fra 6 ms til 9,5 ms med høy dose lopinavir/ritonavir (800/200 mg to ganger daglig) bidrar til QT-forlengelsen. De to regimene resulterte i eksponeringer ved dag 3 som var ca. 1,5 og 3 ganger høyere enn de som er observert med anbefalte LPV/r-doser på en eller to ganger daglig ved steady state. Ingen av individene opplevde økning i QTcF  $\geq$  60 ms fra baseline eller et QTcF-intervall som overskred den potensielle kliniske relevante terskelen på 500 ms.

Beskjeden forlengelse av PR-intervallet var også sett hos individer som fikk lopinavir/ritonavir i samme studie ved dag 3. De gjennomsnittlige forandringene i PR-intervall fra baseline var fra 11,6 ms til 24,4 ms i 12-timersintervallet etter dosering. Maksimum PR-intervall var 286 ms og ingen 2. eller 3. grads hjerteblokk var observert (se pkt. 4.4).

#### Antiviral aktivitet *in vitro*

Den antivirale aktiviteten til liponavir mot laboratorie- og kliniske HIV-stammer *in vitro* ble evaluert i henholdsvis akutt infiserte lymfoblastcellelinjer og i perifere lymfocytter i blodet. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC<sub>50</sub> for lopinavir mot fem forskjellige HIV-1-laboriestammer 19 nM. I fravær og tilstedeværelse av 50% humant serum, var gjennomsnittlig IC<sub>50</sub> for lopinavir mot HIV-1<sub>IIIB</sub> i MT4-celler henholdsvis 17 nM og 102 nM. I fravær av humant serum, var gjennomsnittlig IC<sub>50</sub> for lopinavir 6,5 nM mot flere kliniske HIV-1-kulturer.

## Resistens

### *In vitro resistensseleksjon*

HIV-1-kulturer med redusert følsomhet overfor lopinavir har blitt selektert *in vitro*. HIV-1 har blitt dyrket *in vitro* med lopinavir alene og med lopinavir pluss ritonavir i konsentrasjonsforhold som representerer plasmakonsentrasjonsintervallene som observeres ved behandling med lopinavir/ritonavir. Genotype- og fenotypeanalyser av selekterte virus i disse kulturrene tyder på at tilstedeværelsen av ritonavir, i disse konsentrasjonsforholdene, ikke influerer målbart på seleksjonen av lopinavirresistente virus. Generelt tyder *in vitro*-karakteriseringen av fenotypisk kryssresistens mellom lopinavir og andre proteasehemmere på at redusert følsomhet for lopinavir samsvarer i høy grad med redusert følsomhet for ritonavir og indinavir, men ikke i høy grad med redusert følsomhet for amprenavir, sakinavir og nelfinavir.

### *Resistensanalyse i ARV-naive pasienter*

I kliniske studier med begrenset antall analyserte kulturer er seleksjonen av resistens mot lopinavir ikke observert hos naive pasienter uten signifikant resistens mot proteasehemmere ved behandlingsstart. Se under for ytterligere beskrivelse av de kliniske studiene.

### *Resistensanalyse i pasienter behandlet med PI*

Seleksjonen av resistens mot lopinavir hos pasienter som ikke hadde lyktes med proteasehemmerbehandling, ble karakterisert ved analyse av longitudinalkulturer fra 19 pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer i to fase II-studier og én fase III-studie. Disse pasientene opplevde enten ufullstendig virushemming eller virustilbakefall etter initial respons på lopinavir/ritonavir. Pasientene viste også økende *in vitro*-resistens mellom baseline og tilbakefall (definert som fremkomst av nye mutasjoner eller 2 ganger endring i fenotypisk følsomhet for lopinavir). Økende resistens var mest vanlig hos pasienter med baselinekulturer med flere proteasehemmerrelaterte mutasjoner men < 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. Mutasjonene V82A, I54V og M46I fremkom oftest. Mutasjonene L33F, I50V og V32I kombinert med I47V/A var også observert. De 19 isolatene viste 4,3 ganger økning i IC<sub>50</sub> sammenlignet med baseline kulturer (fra 6,2 til 43 ganger, sammenlignet med villtype virus).

Genotypiske korrelater med redusert fenotypisk følsomhet overfor lopinavir i virus selektert av andre proteasehemmere. Den antivirale aktiviteten til lopinavir *in vitro* mot 112 kliniske kulturer, som ble tatt fra pasienter etter mislykket behandling med én eller flere proteasehemmere, ble målt. I materialet ble følgende mutasjoner i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir påvist: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V og L90M. Median EC<sub>50</sub> for lopinavir mot kulturer med 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 mutasjoner ved aminosyreposisjonene ovenfor var henholdsvis 0,8, 2,7, 13,5 og 44,0 ganger høyere enn EC<sub>50</sub> mot HIV-villtypen. De 16 viruskulturene som viste > 20 ganger endring i følsomhet inneholdt alle mutasjoner i posisjonene 10, 54, 63 pluss 82 og/eller 84. I tillegg inneholdt de en median på 3 mutasjoner ved aminosyreposisjonene 20, 24, 46, 53, 71 og 90. I tillegg til de mutasjonene som ble beskrevet over er mutasjonene V32I og I47A observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavir følsomhet fra pasienter behandlet tidligere med proteasehemmer som får behandling med lopinavir/ritonavir og mutasjonene I47A og L76V har blitt observert i tilbakefallskulturer med redusert lopinavirfølsomhet fra pasienter som behandles med lopinavir/ritonavir.

Konklusjoner om betydningen av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønstre vil forandre seg med ytterligere data, og det anbefales alltid å sjekke gjeldende fortolkningssystemer for analyse av resultater fra resistensundersøkelser.

### *Antiviral aktivitet ved lopinavir/ritonavir hos pasienter med mislykket proteasehemmerbehandling*

Den kliniske relevansen av redusert følsomhet *in vitro* overfor lopinavir har blitt undersøkt ved å vurdere den virologiske responsen på behandling med lopinavir/ritonavir, med hensyn til baseline viral genotype og fenotype, hos 56 pasienter som hadde tidligere mislykket behandling med flere proteasehemmere. EC<sub>50</sub> for lopinavir mot 56 baseline viruskulturer varierte fra 0,6 til 96 ganger høyere i forhold til EC<sub>50</sub> mot HIV-villtype. Etter 48 ukers behandling med lopinavir/ritonavir, efavirenz og nukleosid reverstranskriptasehemmere ble plasma HIV-RNA ≤ 400 kopier/ml observert i 93% (25/27)

73% (11/15) og 25% (2/8) av pasientene med henholdsvis < 10 ganger, 10 til 40 ganger og > 40 ganger redusert følsomhet for lopinavir ved baseline. I tillegg ble det observert virologisk respons hos 91% (21/23), 71% (15/21) og 33% (2/6) av pasientene som hadde hhv 0 - 5, 6 - 7 og 8 - 10 av mutasjonene i HIV-proteasen nevnt ovenfor i HIV-proteasen forbundet med redusert *in vitro*-følsomhet for lopinavir. Siden disse pasientene ikke tidligere hadde fått lopinavir/ritonavir eller efavirenz, kan responsen delvis tilskrives den antivirale aktiviteten til efavirenz, spesielt hos pasienter som hadde kraftig lopinavirresistent virus. Studien omfattet ingen kontrollgruppe med pasienter som ikke fikk lopinavir/ritonavir.

#### Kryssresistens

Aktiviteten til andre proteasehemmer mot kulturer som har utviklet økende resistens mot lopinavir etter behandling med lopinavir/ritonavir hos proteasehemmererfarne pasienter: nærvær av kryssresistens mot andre proteasehemmere ble analysert i 18 tilbakefallskulturer som hadde vist resistensutvikling mot lopinavir i løpet av 3 fase II og en fase III studie med lopinavir/ritonavir hos proteasehemmererfarne pasienter. Median økning i IC<sub>50</sub> for lopinavir for disse 18 kulturene ved baseline og tilbakefall var henholdsvis 6,9 og 63 ganger, sammenlignet med villtype virus. Vanligvis hadde tilbakefallskulturene beholdt (hvis kryssresistens ved baseline) eller utviklet signifikant kryssresistens mot indinavir, saquinavir og atazanavir. Beskjedne reduksjoner i amprenaviraktivitet ble observert med en gjennomsnittlig økning i IC<sub>50</sub> fra 3,7 til 8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene. Kulturer beholdt følsomhet mot tipranavir med en median økning i IC<sub>50</sub> fra 1,9 til 1,8 ganger i henholdsvis baseline- og tilbakefallskulturene, sammenlignet med villtype virus. Se preparatomtalen (SPC) til Aptivus for ytterligere informasjon om bruken av tipranavir, inkludert genotypiske responsindikatorer, ved behandling av lopinavirresistent HIV-1-infeksjon.

#### Kliniske resultater

Effekten av lopinavir/ritonavir (i kombinasjon med andre antiretrovirale midler) på biologiske markører (plasma HIV-RNA-nivåer og CD4+ T<sub>4</sub> tall) har blitt undersøkt i kontrollerte studier av lopinavir/ritonavir med 48 til 360 ukers varighet

#### *Til voksne*

##### Pasienter uten tidligere antiretroviral behandling

M98-863 var en randomisert dobbeltblindet studie av 653 antiretroviral-naive pasienter som ble behandlet med lopinavir/ritonavir (400/100 mg to ganger daglig) sammenlignet med nelfinavir (750 mg tre ganger daglig) pluss stavudin og lamivudin. Gjennomsnittlig CD<sub>4</sub> baselinecelletall var 259 celler/mm<sup>3</sup> (fra 2 til 949 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittet for baseline plasma HIV-1-RNA var 4,9 log<sub>10</sub> kopier/ml (fra 2,6 til 6,8 log<sub>10</sub> kopier/ml).

Tabell 1

<b>Resultat ved uke 48: Studie M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
HIV RNA < 400 kopier/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopier /ml*†	67%	52%
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* intent-to-treat analysen hvor pasienter med manglende verdier betraktes som virologisk svikt

† p < 0.001

113 pasienter behandlet med nelfinavir og 74 pasienter behandlet med lopinavir/ritonavir hadde HIV RNA høyere enn 400 kopier/ml under behandling, fra uke 24 til og med uke 96. Av disse kunne isolater fra 96 nelfinavirbehandlede og 51 lopinavir/ritonavir-behandlede pasienter tas ut til resistenstesting. Nelfinavirresistens, definert som nærvær av D30N eller L90M mutasjon i protease, ble observert hos 41 av 96 (43%) pasienter. Lopinavirresistens, definert som nærvær av primære eller



aktive sete-mutasjoner i protease (se over) ble ikke observert hos noen av de 51 pasientene. Manglende resistens mot lopinavir ble bekreftet av fenotypisk bestemmelse.

M05-730-studien var en randomisert, åpen, multisenterstudie som sammenlignet behandling med lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin kontra lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig pluss tenofovir DF og emtricitabin hos 664 antiretroviral behandlingsnaive pasienter. Resultatene fra denne studien er kanskje ikke helt ekstrapolerbare når andre legemiddelregimer brukes i bunn sammen med lopinavir/ritonavir, med tanke på farmakokinetisk interaksjon mellom lopinavir/ritonavir og tenofovir (se pkt. 4.5). Pasientene ble randomiserte i et forhold på 1:1 til å motta enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (n = 333) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (n = 331). Ytterligere fordeling i hver gruppe var 1:1 (tablett kontra myk kapsel). Pasientene fikk enten tablett- eller myk kapselformulering i 8 uker. Deretter fikk alle pasientene tablettformuleringen én gang daglig eller to ganger daglig i resten av studien. Pasientene fikk emtricitabin 200 mg én gang daglig og tenofovir DF 300 mg én gang daglig. Det ble vist at dosering én gang daglig ikke var dårligere, etter protokollens definisjon, sammenlignet med dosering to ganger daglig hvis den nedre grensen av 95% konfidensintervallet for forskjellen i andel responderende pasienter (én gang daglig minus to ganger daglig) utelukket -12% i uke 48. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 39 år (område: 19 til 71 år), 75% var kaukasiske og 78% var menn. Gjennomsnittlig baseline til CD4+ celledtall var 216 celler/mm<sup>3</sup> (område: 20 til 775 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittlig baseline til plasma HIV-1-RNA var 5,0 log<sub>10</sub> kopier/ml (område: 1,7 til 7,0 log<sub>10</sub> kopier/ml).

Tabell 2

<b>Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 og uke 96</b>						
	<b>Uke 48</b>			<b>Uke 96</b>		
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Forskjell [95% KI]</b>	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Forskjell [95% KI]</b>
NC= Svikt	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]
Observerte data	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]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celledtall (celler/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Til og med uke 96 var resultater fra genotypisk resistenstesting tilgjengelig fra 25 pasienter i QD-gruppen og 26 pasienter i BID-gruppen som hadde ufullstendig virologisk respons. Ingen pasienter i QD-gruppen utviklet lopinavirresistens, og 1 pasient i BID-gruppen, som hadde signifikant proteasehemmerresistens ved baseline, utviklet i tillegg lopinavirresistens i løpet av studien.

Opprettholdt virologisk respons på lopinavir/ritonavir (kombinert med nukleosid/nukleotid revers-transkriptasehemmere) er også observert i en liten fase II-studie (M97-720) i løpet av 360 ukers behandling. Opprinnelig ble 100 pasienter som ble behandlet med lopinavir/ritonavir i studien (inkludert 51 pasienter som fikk 400/100 mg to ganger daglig og 49 pasienter som enten fikk 200/100 mg to ganger daglig eller 400/200 mg to ganger daglig). Alle pasientene ble satt på åpen behandling med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig mellom uke 48 og uke 72. 39 pasienter (39%) avbrøt studien, inkludert 16 (16%) som avbrøt på grunn av bivirkninger, hvorav ett tilfelle var assosiert med dødsfall. 61 pasienter fullførte studien (35 pasienter fikk den anbefalte dosen på 400/100 mg to ganger daglig gjennom hele studien).

Tabell 3

<b>Resultater ved uke 360: Studie M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 100)</b>
HIV RNA < 400 kopier/ml	61%
HIV RNA < 50 kopier /ml	59%
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm <sup>3</sup> )	501

I løpet av 360 ukers behandling ble genotypisk analyse av virale isolater vellykket gjennomført hos 19 av 28 pasienter med bekreftet HIV RNA høyere enn 44 kopier/ml og viste ingen primære eller aktive sete-mutasjoner i protease (aminosyrer i posisjonene 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 og 90) eller fenotypisk resistens mot proteasehemmer.

#### *Pasienter med tidligere antiretroviral behandling*

M06-802 var en randomisert, åpen studie som sammenliknet sikkerhet, toleranse og antiviral aktivitet mellom dosering én gang daglig og to ganger daglig med lopinavir/ritonavir tabletter hos 599 pasienter med målbar viral belastning mens de mottok vanlig antiviral behandling. Pasientene hadde ikke stått på tidligere behandling med lopinavir/ritonavir. De ble randomiserte i et forhold på 1:1 til å motta enten lopinavir/ritonavir 800/200 mg én gang daglig (n = 300) eller lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig (n = 299). Pasientene fikk minst to nukleosid/nukleotid-reverstranskriptasehemmere valgt av utprøveren. Den utvalgte populasjonen var moderat erfaren når det gjelder tidligere bruk av proteinasehemmere, hvor mer enn halvparten av pasientene ikke hadde brukt proteinasehemmere tidligere, og omtrent 80% av pasientene hadde en virusstamme med færre enn 3 proteasehemmermutasjoner. Gjennomsnittsalderen til pasientene var 41 år (område: 21 til 73 år), 51% var kaukasiske og 66% var menn. Gjennomsnittlig baseline CD4+ T<sub>4</sub> celletall var 254 celler/mm<sup>3</sup> (område: 4 til 952 celler/mm<sup>3</sup>) og gjennomsnittlig baseline til plasma HIV-1-RNA var 4,3 log<sub>10</sub> kopier/ml (område: 1,7 til 6,6 log<sub>10</sub> kopier/ml). Rundt 85% av pasientene hadde en viral belastning på < 100 000 kopier/ml.

Tabell 4

<b>Virologisk respons hos studiepasienter i uke 48 og uke 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Forskjell [95% KI]</b>
NC= Svikt	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Observerte data	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Gjennomsnittlig økning fra baseline i CD4+ T-celletall (celler/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Til og med uke 48 var resultater fra genotypisk resistenstesting tilgjengelig fra 75 pasienter i QD-gruppen og 75 pasienter i BID-gruppen som hadde ufullstendig virologisk respons. I QD-gruppen viste 6 av 75 (8%) pasienter nye primære proteasehemmermutasjoner (kodon 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), det viste også 12 av 77 (16%) av pasientene i BID-gruppen.

#### *Pediatrik anvendelse*

M98-940 var en åpen studie av en flytende oppløsning lopinavir/ritonavir til 100 antiretroviral-naive (44%) og -erfarne (56%) pediatriske pasienter. Alle pasientene var ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer-naive. Pasientene ble randomisert til enten 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m<sup>2</sup> eller 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m<sup>2</sup>. Naive pasienter fikk også nukleosid reverstranskriptasehemmere. Erfarne pasienter fikk nevirapin pluss opp til to nukleosid reverstranskriptasehemmere. Sikkerhet, effekt og farmakokinetiske profiler for de to regimene med ulike doser ble evaluert etter 3 ukers behandling for hver pasient. Deretter fortsatte alle pasientene med

dosen 300/75 mg per m<sup>2</sup>. Pasientene hadde en gjennomsnittsalder på 5 år (fra 6 måneder til 12 år). 14 pasienter var under 2 år og 6 pasienter var ett år eller yngre. Gjennomsnittlig CD4+ T<sub>4</sub> celledtall ved baseline var 838 celler/mm<sup>3</sup> og baseline plasma HIV-1-RNA 4,7 log<sub>10</sub> kopier/ml.

Tabell 5

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

KONCERT/PENTA 18 er en prospektiv multisenter, randomisert, åpen studie som undersøkte farmakokinetisk profil, effekt og sikkerhet ved dosering to ganger daglig versus én gang daglig med lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter dosert basert på vekt som del av antiretroviral kombinasjonsbehandling (cART) hos virologisk undertrykte HIV-1 infiserte barn (n=173). Barna var kvalifiserte da de var i alderen < 18 år, ≥ 15 kg i som og fikk cART som inkluderte lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonukleinsyre (RNA) < 50 kopier/ml i minst 24 uker og i stand til å svelge tabletter. Ved uke 48 var effekt og sikkerhet med dosering to ganger daglig (n=87) hos den pediatrike populasjonen gitt lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletter konsistent med effekt- og sikkerhetsfunnene i tidligere studier hos voksne og barn gitt lopinavir/ritonavir to ganger daglig. Prosentandelen av pasienter med bekreftet virustilbakefall ≥ 50 kopier/ml i løpet av 48 ukers oppfølging var høyere hos de pediatrike pasientene som fikk lopinavir/ritonavir tabletter én gang daglig (12%), enn hos pasientene som fikk dosering to ganger daglig (8%, p = 0,19), hovedsakelig på grunn av lavere etterlevelse i gruppen som fikk dosering én gang daglig. Data på effekt som favoriserer behandlingsregime to ganger daglig forsterkes ved en differensial i farmakokinetiske parametre som signifikant favoriserer behandlingsregime to ganger daglig (se pkt. 5.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til lopinavir sammen med ritonavir har blitt evaluert hos friske voksne frivillige og hos HIV-infiserte pasienter. Det ble ikke observert noen betydelige forskjeller mellom de to gruppene. Lopinavir blir i all vesentlighet fullstendig metabolisert av CYP3A. Ritonavir hemmer metabolismen av lopinavir, og øker dermed plasmanivåene til lopinavir. I alle studier gir administrering av 400/100 mg lopinavir/ritonavir to ganger daglig en gjennomsnittlig steady-state lopinavirplasmakonsentrasjon 15 til 20 ganger høyere enn for ritonavir hos HIV-infiserte pasienter. Ritonavirplasmanivåene er mindre enn 7% av de som ble oppnådd etter en ritonavirdose på 600 mg to ganger daglig. Lopinavirs *in vitro* antiviral EC<sub>50</sub> er ca. 10 ganger lavere enn for ritonavir. Lopinavir/ritonavirs antivirale aktivitet skyldes derfor lopinavir.

### Absorpsjon

Gjentatt dosering med 400/100 mg lopinavir/ritonavir to ganger daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner ga en gjennomsnittlig ± SD maksimal lopinavirplasmakonsentrasjon (C<sub>max</sub>) på 12,3 ± 5,4 mikrog/ml som inntraff ca. 4 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady-state-konsentrasjon før morgendosen var 8,1 ± 5,7 mikrog/ml. Lopinavir AUC lå i gjennomsnitt på 113,2 ± 60,5 mikrog•time/ml med et doseringsintervall på 12 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten for lopinavir sammen med ritonavir hos mennesker er ikke fastlagt.

### Effektene av mat på oral absorpsjon

Administrasjon av en enkeldose lopinavir/ritonavir-tabletter på 400/100 mg under ikke-fastende forhold (høyt fettinnhold, 872 kcal, 56% fra fett) sammenlignet med fastende tilstand var ikke assosiert med noen signifikante endringer i C<sub>max</sub> og AUC<sub>inf</sub>. Derfor kan Lopinavir/ritonavir-tabletter tas med eller uten mat. Lopinavir/ritonavir-tabletter har også vist mindre farmakokinetiske forandringer under all slags måltider sammenlignet med myke lopinavir/ritonavir-kapsler.

### Fordeling

Ved steady state er lopinavir ca. 98 - 99% bundet til serumproteiner. Lopinavir bindes både til surt alfa-1-glykoprotein (AAG) og albumin, men det har høyere affinitet for AAG. Ved steady state forblir lopinavir-proteinbindingen konstant for de observerte konsentrasjonene etter en lopinavir/ritonavir-dose på 400/100 mg to ganger daglig, og er lik for friske frivillige og HIV-positive pasienter.

### Biotransformasjon

Eksperimenter *in vitro* med humane levermikrosomer indikerer at lopinavir først og fremst gjennomgår oksideringsmetabolisme. Lopinavir blir i høy grad metabolisert av levercytokrom P450-systemet, nesten utelukkende av isozymet CYP3A. Ritonavir er en potent CYP3A-hemmer som hemmer metabolismen av lopinavir og dermed øker lopinavirs plasmanivåer. En <sup>14</sup>C-lopinavirstudie på mennesker viste at 89% av plasmadioaktiviteten etter en enkel dose lopinavir/ritonavir på 400/100 mg skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 13 oksidative lopinavirmetabolitter er identifisert hos mennesker. Det epimere 4-okso- og 4-hydroksymetabolittparet omfatter de viktigste metabolittene med antiviral aktivitet, men utgjør bare små mengder av den totale radioaktiviteten i plasma. Ritonavir har vist seg å indukere metabolske enzymer, som resulterer i induksjon av dets egen metabolisme og sannsynligvis induksjon av lopinavirmetabolisme. Konsentrasjoner av lopinavir før dosering avtar over tid ved gjentatt dosering og stabiliseres etter ca. 10 dager til 2 uker.

### Eliminasjon

Etter en dose på 400/100 mg <sup>14</sup>C-lopinavir/ritonavir gjenfinnes ca.  $10,4 \pm 2,3\%$  og  $82,6 \pm 2,5\%$  av en administrert dose av <sup>14</sup>C-lopinavir i henholdsvis urin og feces. Av uendret lopinavir gjenfinnes henholdsvis 2,2% og 19,8% av den administrerte dosen i urin og feces. Etter gjentatt dosering blir mindre enn 3% av lopinavirdosen utskilt uendret i urinen. Lopinavirs effektive (topp til bunn) halveringstid over et doseringsintervall på 12 timer var i gjennomsnitt 5 - 6 timer, og lopinavirs tilsynelatende orale clearance (CL/F) er 6 til 7 l/time.

Dosering én gang daglig: Farmakokinetikken til lopinavir/ritonavir én gang daglig ble vurdert hos HIV-infiserte pasienter som var naive for antiretroviral behandling. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg ble administrert i kombinasjon med emtricitabin 200 mg og tenofovir DF 300 mg som del av et regime med dosering én gang daglig. Gjentatt dosering med 800/200 mg lopinavir(ritonavir) én gang daglig i 2 uker uten måltidsrestriksjoner (n = 16) ga en gjennomsnittlig  $\pm$  SD maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) av lopinavir på  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  ca. 6 timer etter administrasjon. Gjennomsnittlig steady state-konsentrasjon før morgendosen (trough-konsentrasjon) var  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Lopinavir AUC over et 24 timers doseintervall var i gjennomsnitt  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g t/ml}$ .

Sammenlignet med BID-regimet var dosering én gang daglig forbundet med en reduksjon i  $C_{min}/C_{trough}$ -verdier på ca. 50%.

### Spesielle populasjoner

#### *Pediatrike pasienter*

Det er begrensede farmakokinetiske data på barn under 2 år. Farmakokinetikken til lopinavir/ritonavir mikstur 300/75 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig og 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig har blitt studert hos totalt 53 pediatrike pasienter i alderen 6 måneder til 12 år. Lopinavir gjennomsnittlig steady-state AUC,  $C_{max}$  og  $C_{min}$  var henholdsvis  $72,6 \pm 31,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9$   $\mu\text{g/ml}$  og  $3,4 \pm 2,1$   $\mu\text{g/ml}$ , etter lopinavir/ritonavir mikstur på 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig uten nevirapin (n=12), og var henholdsvis  $85,8 \pm 36,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{t/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3$   $\mu\text{g/ml}$  og  $3,6 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$  etter 300/75 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig med nevirapin (n=12). Regimet 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig uten nevirapin og regimet 300/75 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig med nevirapin ga lopinavir-konsentrasjoner i plasma tilsvarende de som ble innhentet hos voksne pasienter som fikk regimet 400/100 mg to ganger daglig uten nevirapin.

#### *Kjønn, rase og alder*

Lopinavir/ritonavirs farmakokinetikk har ikke blitt undersøkt hos eldre. Ingen alders- eller kjønnsrelaterte farmakokinetiske forskjeller har blitt observert hos voksne pasienter. Farmakokinetiske forskjeller i forhold til rase er ikke fastlagt.

### Graviditet og postpartum

I en åpen farmakokinetisk studie fikk 12 HIV-infiserte gravide kvinner, som var mindre enn 20 uker inn i svangerskapet og på antiretroviral kombinasjonsterapi i utgangspunktet, lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (to tabletter på 200/50 mg) to ganger daglig inntil svangerskapsuke 30. Ved svangerskapsuke 30 ble dosen økt til 500/125 mg (to tabletter på 200/50 mg pluss én tablett på 100/25 mg) to ganger daglig inntil to uker postpartum. Plasmakonsentrasjoner av lopinavir ble målt over fire 12-timers perioder i løpet av andre trimester (svangerskapsuke 20–24), tredje trimester før doseøkning (svangerskapsuke 30), tredje trimester etter doseøkning (svangerskapsuke 32) og ved 8 uker etter fødsel. Doseøkningen resulterte ikke i en signifikant økning av lopinavirkonsentrasjon i plasma.

I en annen åpen farmakokinetisk studie fikk 19 HIV-infiserte gravide kvinner lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig som en del av deres antiretrovirale kombinasjonsterapi under graviditeten fra før unnfangelsen. En rekke blodprøver ble tatt før dosering (pre-dose) og ved intervaller som gikk over 12 timer i andre trimester og tredje trimester, ved fødsel og ved 4–6 uker postpartum (hos kvinnene som fortsatte behandlingen etter fødsel) for farmakokinetisk analyse av totale og ubundne nivåer av lopinavirkonsentrasjon i plasma.

Farmakokinetiske data fra HIV-1-infiserte gravide kvinner som fikk lopinavir/ritonavir-tabletter på 400/100 mg to ganger daglig, er vist i tabell 6 (se pkt. 4.2).

Tabell 6

<b>Gjennomsnittlig (% CV) steady-state farmakokinetiske parametere for lopinavir hos HIV-infiserte gravide kvinner</b>			
<b>Farmakokinetisk parameter</b>	<b>Andre trimester n = 17*</b>	<b>Tredje trimester n = 23</b>	<b>Postpartum n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•t/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>pre-dose</sub> µg•t/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 for C <sub>max</sub> ** n = 16 for C <sub>pre-dose</sub>			

### Nyresvikt

Farmakokinetikken til lopinavir/ritonavir har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nyresvikt, men siden den renale utskillelsen av lopinavir er ubetydelig, forventes ikke noen reduksjon i kroppens totale utskillelse hos pasienter med nyresvikt.

### Leversvikt

Steady state farmakokinetiske parametere for lopinavir hos HIV-infiserte pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon ble sammenlignet med parametrene hos HIV-infiserte pasienter med normal leverfunksjon i en studie med gjentatt dosering med lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig. En begrenset økning i total lopinavirkonsentrasjon på omtrent 30% ble sett, men er ikke forventet å ha klinisk betydning (se pkt. 4.2).

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetstester ved gjentatt dosering til gnagere og hunder identifiserte de viktigste målorganer som lever, nyre, skjoldbruskkjertel, milt og røde blodceller i sirkulasjon. Leverforandringer omfattet cellulær hevelse med fokal degenerasjon. Eksponeringen som fremkalte disse endringene var sammenlignbar, eller lå under, eksponeringen pasienter ble utsatt for, men dosene til dyr var mer enn 6 ganger høyere enn anbefalt klinisk dose. Mild nyretubulær degenerasjon var begrenset til mus som ble utsatt for minst to ganger anbefalt dose til mennesker. Hos rotter og hunder ble ikke nyrene påvirket. Redusert serumtyroksin førte til økt frigjøring av TSH (tyrotropin) med påfølgende follikulær cellehypertrofi i skjoldbruskkjertelen hos rotter. Disse endringene var reversible ved seponering av virkestoff og var fraværende hos mus og hunder. Coombs-negativ anisocytose og poikilocytose ble observert hos rotter, men ikke hos mus og hunder. Forstørret milt med histiocytose ble sett hos rotter,

men ikke hos andre arter. Serumkolesterol ble høyere hos gnagere, men ikke hos hunder. Triglyserider ble høyere bare hos mus.

I *in vitro* undersøkelser ble klonede humane kardiale kaliumkanaler (HERG) hemmet med 30% ved de høyeste testede konsentrasjonene av lopinavir/ritonavir svarende til lopinavireksponering på 7 ganger totale og 15 ganger frie maksimale plasmanivåer oppnådd hos mennesker ved maksimal anbefalt terapeutisk dose. I motsetning til dette viste tilsvarende konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ingen repolariseringsforsinkelse i kaninhjerte-Purkinje-fibre. Lavere konsentrasjoner av lopinavir/ritonavir ga ikke signifikant kalium (HERG) strømblokade. Vevsfordistributionsstudier utført med lopinavir hos rotter indikerer ikke signifikant retensjon av virkestoffet i hjertevev. 72 timers AUC i hjerte var ca. 50% av målt plasma AUC. Det er derfor rimelig å anta at lopinavirnivåer i hjertet ikke vil være signifikant høyere enn i plasma.

Hos hunder har det blitt observert iøyenfallende U-bølger på elektrokardiogram i forbindelse med forlenget PR-intervall og bradykardi. Det antas at dette skyldes elektrolyttforstyrrelse.

Den kliniske relevans av disse data er ukjent, men potensielle kardiale virkninger av legemiddelet hos mennesker kan ikke utelukkes (se også pkt. 4.4 og 4.8).

Hos rotter ble det observert embryoføtotoksisitet (abort, redusert føtal levedyktighet, redusert føtal kroppsvekt, økt hyppighet av misdannelser i skjelettet) og postnatal utviklingstoksisitet (færre overlevende unger) ved toksiske doser hos moren. Den systemiske eksponeringen for lopinavir/ritonavir ved doser toksiske for moryr og fosterutvikling var lavere enn ved den beregnede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Langtidsstudier av karsinogenisitet av lopinavir/ritonavir i mus viste en ikke-gentoksisk, mitogen induksjon av levertumorer, som generelt antas å ha liten relevans for mennesker.

Karsinogenisitetsstudier i rotter viste ingen funn av tumorer. Lopinavir/ritonavir var ikke mutagent eller klastogent i en rekke forsøk *in vitro* og *in vivo*, inklusive Ames bakterielle reversmutasjonstest, muselymfomtest, musmikronukleustest og kromosomavvikstest i lymfocytter fra mennesker.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Tablettinnhold:

sorbitanlaurat  
silika, kolloidal vannfri  
kopovidon  
natriumstearyl fumarat

#### Filmdrasjering:

hypromellose  
titandioksid (E171)  
makrogol  
hydroksypropylcellulose  
talkum  
silika, kolloidal vannfri  
Polysorbat 80

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

HDPE-flaske: Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

OPA/Al/PVC-aluminiumblisterpakning. Tilgjengelige pakningsstørrelser:

- 60 (2 esker med 30 eller 2 esker med 30x1 endose.) filmdrasjerte tabletter.

HDPE-flaske med hvit, opak propylenskrukork med induksjonsforseglingsinnlegg i aluminium og tørkemiddel. Tilgjengelige pakningsstørrelser:

- 1 flaske med 60 filmdrasjerte tabletter.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter.

OPA/Al/PVC-aluminiumblisterpakning. Tilgjengelige pakningsstørrelser:

- 120, (4 esker med 30 eller 4 esker med 30x1 endose.) eller 360 (12 esker med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter.

HDPE-flaske med hvit, opak propylenskrukork med induksjonsforseglingsinnlegg i aluminium og tørkemiddel. Tilgjengelige pakningsstørrelser:

- 1 flaske med 120 filmdrasjerte tabletter.
- Multipakke som inneholder 360 (3 flasker med 120 stk.) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 14 januar 2016.  
Dato for siste fornyelse: 16. november 2020.

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten  
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen, samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****YTRE ESKE TIL BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

120 (4 pakninger med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter

120x1 (4 pakninger med 30x1 stk.) filmdrasjerte tabletter

360 (12 pakninger med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****INDRE ESKE AV BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter.  
lopinavir/ritonavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

30 tabletter, filmdrasjerte  
30x1 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPEIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/15/1067/004 – 120 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/15/1067/006 – 120 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/15/1067/005 – 360 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg filmdrasjerte tablett.  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited,

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE****ESKE (FLASKE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

120 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelet.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1067/008

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE TIL MULTIPAKNING MED FLASKE (MED BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

Multipakning: 360 (3 flasker med 120 stk.) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelet.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1067/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE TIL MULTIPAKNING MED FLASKE (UTEN BLUE BOX)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

120 tabletter, filmdrasjerte

Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelet.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/15/1067/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKE ETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg lopinavir i kombinasjon med 50 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

120 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1067/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE TIL BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lopinavir i kombinasjon med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

60 (2 pakninger med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter  
60x1 (2 pakninger med 30x1 stk.) filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**INDRE ESKE AV BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.  
lopinavir/ritonavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lopinavir i kombinasjon med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

30 tabletter, filmdrasjerte  
30x1 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER**

EU/1/15/1067/001 – 60 tabletter, filmdrasjerte  
EU/1/15/1067/002 – 60x1 tabletter, filmdrasjerte

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg filmdrasjerte tablett.  
lopinavir/ritonavir

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Mylan Pharmaceuticals Limited,

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE (FLASKE)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lopinavir/Ritonavir Viatrix 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter  
lopinavir/ritonavir

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lopinavir i kombinasjon med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

60 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelet.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1067/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKE (ETIKETT)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg lopinavir i kombinasjon med 25 mg ritonavir som farmakokinetisk forsterker.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

60 tabletter, filmdrasjerte

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Brukes innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/15/1067/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter** lopinavir/ritonavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lopinavir/Ritonavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Hvordan du bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Lopinavir/Ritonavir Viatris er og hva det brukes mot**

- Legen din har forskrevet lopinavir/ritonavir til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (HIV). Lopinavir/ritonavir gjør dette ved å senke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris kurerer ikke HIV-infeksjon eller AIDS.
- Lopinavir/ritonavir brukes av barn fra 2 år og oppover, ungdom og voksne som er smittet av HIV, viruset som forårsaker AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris inneholder de aktive virkestoffene lopinavir og ritonavir. Lopinavir/ritonavir er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Lopinavir/ritonavir foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

#### **2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris dersom:**

- du er allergisk overfor lopinavir, ritonavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6);
- du har alvorlige leverproblemer.

**Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med noen av følgende medisiner:**

- astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt til behandling av allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt til behandling av schizofreni),
- kvetiapin (brukt til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse),
- lurasidon (brukes for å behandle depresjon),
- ranolazin (brukes for å behandle kroniske brystmerter [angina]),
- cisaprid (brukt ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukt til behandling av migrene),
- amiodaron, dronedaron (brukt til behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukt til å senke kolesterol i blodet),

- lomitapid (brukt til å senke kolesterol i blodet),
- alfuzosin (brukt hos menn til behandling av forstørret prostata (godartet prostatahyperplasi)),
- fusidinsyre (brukt til behandling av hudinfeksjoner forårsaket av *Staphylococcus*-bakterier som brennkopper og infisert hudbetennelse). Fusidinsyre brukt til langtidsbehandling av infeksjoner i bein og ledd kan tas under legetilsyn (se “**Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris**”),
- kolkisin (middel mot gikt) hvis du har nyre- og/eller leverproblemer (se avsnittet **Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris**),
- elbasvir/grazoprevir (brukt til behandling av kronisk hepatitt C [HCV]),
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir (brukt til behandling av kronisk hepatitt C [HCV]),
- neratinib (brukt til behandling av brystkreft),
- avanafil eller vardenafil (brukt i behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil brukt til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se avsnittet **Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

**Les listen av legemidler under “Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris” nedenfor for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.**

Hvis du for tiden tar noen av disse medisinene, kan du spørre legen din om å foreta nødvendige endringer i behandlingen av din(e) andre sykdom(mer) eller i din antiretrovirale behandling.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris.

### **Viktig informasjon**

- Personer som tar lopinavir/ritonavir kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar lopinavir/ritonavir.

### **Fortell legen hvis du eller barnet ditt har/har hatt**

- **Hemofili** type A og B siden lopinavir/ritonavir kan øke risikoen for blødning.
- **Diabetes** da forhøyet blodsukker er rapportert hos pasienter som tar lopinavir/ritonavir.
- En historie med **leverproblemer** fordi pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, løper en økt risiko for alvorlige og livsfarlige leverbivirkninger.

### **Fortell legen hvis du eller barnet ditt opplever**

- Kvalme, oppkast, buksmerte, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene, da disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttnap, da disse symptomene kan indikere økt blodsukkernivå.
- Kvalme, oppkast, buksmerte da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-HIV-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som og gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer.  
I tillegg til de opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også oppstå etter at du starter å ta medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange

- måneder etter behandlingsstart. Hvis du opplever symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet begynnende i hender og føtter og som beveger seg opp mot midten av kroppen, hjertebank, skjelvinger eller hyperaktivitet, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.
- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofter, kne og skulder) og bevegelingsproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en benskade som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
  - **Muskelsmerter**, ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
  - Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Lopinavir/ritonavir kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

### Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris

#### Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- legemidler mot kreft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- antikoagulantia (f.eks. dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, vorapaksar og warfarin),
- legemidler mot depresjon (f.eks. trazodon, bupropion),
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valproat),
- legemidler mot sopp ( f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- legemidler mot gikt (f.eks. kolkisin). Du skal ikke ta Lopinavir/Ritonavir Viatris samtidig med kolkisin dersom du har nyre- og/eller leverproblemer (se også «**Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris**» ovenfor),
- legemidler mot tuberkulose (bedakvilin, delamanid),
- antivirale midler til behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (f.eks. glekaprevir/pibrentasvir, og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir),
- legemidler mot erektil dysfunksjon (f.eks. sildenafil og tadalafil),
- fusidinsyre brukt til behandling av langvarige infeksjoner i bein og ledd (f.eks. osteomyelitt),
- hjertemedisiner inkludert:
  - digoksin,
  - kalsiumblokkere (f.eks. felodipin, nifedipin, nikardipin),
  - legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen ( f.eks. bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- HIV CCR5-antagonist (f.eks. maraviroc),
- HIV-1 integrasehemmer (f.eks. raltegravir),
- legemidler som brukes til å behandle lavt blodplattetall (f.eks. fostamatinib),
- levotyrosin (brukt ved behandling av problemer med skjoldbruskkjertelen)
- legemidler som senker kolesterolet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- legemidler mot astma og andre lungerelaterte problemer som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (f.eks. salmeterol),
- legemidler til behandling av lungearteriehypertensjon (høyt blodtrykk i blodårene i lungene) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil og tadalafil),
- legemidler som påvirker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- legemidler som brukes ved røykeavvenning (f.eks. bupropion),
- smertestillende legemidler (f.eks. fentanyl),
- morfinlignende legemidler (f.eks. metadon),
- ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (f.eks. efavirenz, nevirapin),

- p-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **Prevensjonsmidler**),
- proteasehemmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir),
- beroligende midler (f.eks. midazolam gitt som injeksjon),
- steroider (f.eks. budesonid, deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol, triamcisonolon).

**Les listen av legemidler ovenfor, “Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med noen av følgende medisiner”** for informasjon om legemidler som du ikke må ta sammen med lopinavir/ritonavir.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

#### **Legemidler mot erektil dysfunksjon (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Bruk ikke lopinavir/ritonavir** hvis du for tiden tar avanafil eller vardenafil.
- Bruk ikke lopinavir/ritonavir sammen med sildenafil til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon) (se også avsnittet **Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris** ovenfor).
- Dersom du tar sildenafil eller tadalafil og lopinavir/ritonavir samtidig kan du risikere bivirkninger som lavt blodtrykk, besvimelse, synsforandringer og penisereksjon som kan vare mer enn 4 timer. Hvis ereksjonen varer lenger enn 4 timer skal du kontakte lege **umiddelbart** for å forhindre skade på penis. Legen din kan forklare disse symptomene til deg.

#### **Prevensjonsmidler**

- Hvis du tar p-piller eller bruker plaster for å hindre graviditet, må du bruke ytterligere et prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom) siden lopinavir/ritonavir kan redusere virkningen av p-piller eller plaster.

#### **Graviditet og amming**

- Snakk med legen **umiddelbart** dersom du planlegger å bli gravid, du er gravid, tror du kan være gravid eller du ammer.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.
- Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Lopinavir/ritonavir har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (for eksempel kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt legen din isteden.

#### **Lopinavir/Ritonavir Viatris inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### **3. Hvordan du bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Det er viktig at Lopinavir/Ritonavir Viatris tabletter svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. Pasienter som har problemer med å svelge tablettene, bør sjekke tilgjengeligheten av mer passende formuleringer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker på hvordan du skal ta din medisin.

## **Hvordan og når skal jeg ta Lopinavir/Ritonavir Viatris?**

### **Bruk hos voksne**

- Den vanlige dosen for voksne er 400 mg/100 mg to ganger per dag, dvs. hver 12. time, i kombinasjon med andre anti-HIV-medisiner. Voksne pasienter som tidligere ikke har tatt andre antivirale legemidler kan også ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg. Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter som skal tas. Voksne pasienter som tidligere har tatt andre antivirale legemidler kan ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg hvis legen har bestemt at dette er egnet.
- Lopinavir/ritonavir må ikke tas en gang daglig sammen med efavirenz, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tas med eller uten mat.

### **Bruk hos barn**

- Til barn vil legen bestemme den riktige dosen av lopinavir/ritonavir (antall tabletter) basert på barnets høyde og vekt.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tas med eller uten mat.

Lopinavir/ritonavir er også tilgjengelig som 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter.

### **Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Hvis du finner ut at du har tatt mer lopinavir/ritonavir enn du skulle, må du straks ta kontakt med legen.
- Hvis du ikke kan få tak i legen din, må du henvende deg til sykehuset.

### **Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Lopinavir/Ritonavir Viatris**

#### *Dersom du tar lopinavir/ritonavir to ganger daglig*

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 6 timer etter vanlig doseringstid: ta denglemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.
- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 6 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### *Dersom du tar lopinavir/ritonavir én gang daglig*

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 12 timer etter vanlig doseringstid: ta den glemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.
- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 12 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Du må ikke forandre eller slutte å ta den daglige dosen med lopinavir/ritonavir uten først å rådføre deg med legen.
- Lopinavir/ritonavir skal alltid tas hver dag for å kontrollere HIV-infeksjonen, uansett hvor mye bedre du føler deg.



- Inntak av lopinavir/ritonavir slik det er anbefalt skal gi deg den beste sjansen for å forsinke utviklingen av resistens mot legemidlet.
- Hvis en bivirkning hindrer deg til å ta lopinavir/ritonavir slik den er foreskrevet, kontakt legen umiddelbart.
- Pass på at du alltid har nok forsyninger av lopinavir/ritonavir så du ikke går tom. Når du er ute og reiser eller oppholder deg på sykehus, må du passe på at du har tilstrekkelig med lopinavir/ritonavir, inntil du kan få en ny forsyning.
- Fortsett å ta medisinen så lenge legen har anvist.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan lopinavir/ritonavir forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes lopinavir/ritonavir og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med HIV-infeksjonen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning i nivåene av lipid (fett) og glukose i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

**Følgende bivirkninger har blitt rapportert av pasienter som tok dette legemidlet** Det er viktig at du informerer legen din umiddelbart hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

**Svært vanlige:** kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- diaré,
- kvalme,
- øvre luftveisinfeksjon.

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- betennelse i bukspyttkjertelen,
- oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
  - **Snakk med legen din** dersom du opplever kvalme, oppkast eller magesmerter ettersom dette kan tyde på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- hemoroider,
- leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- nedre luftveisinfeksjoner,
- forstørrede lymfeknuter,
- impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- skade av nerver i det perifere nervesystem,

- nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- unormale drømmer,
- tap av smak eller endret smak,
- håravfall,
- en type unormalt elektrokardiogram (EKG) som kalles atrioventrikulær blokk,
- opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- betennelse i gallegangen,
- ukontrollert risting i kroppen,
- forstoppelse,
- inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- munntørret,
- problemer med å kontrollere avføringen,
- inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- røde blodceller i urinen,
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsot),
- fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- manglende testikkelfunksjon,
- oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunrekonstituering),
- økt appetitt,
- unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- nedsatt seksuallyst,
- betennelse i nyrene,
- ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- nyresvikt,
- nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- skjelvninger,
- unormal lukking av en av hjerteklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- svimmelhet (spinnende følelse),
- øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- vektøkning.

**Sjeldne :** kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- alvorlig eller livstruende utslett og blemmer i huden (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme).

**Ikke kjent:** frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- nyrestein

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Plastflasker, tablettene skal tas innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.
- Andre innholdsstoffer er: sorbitanlaurat, silika, kolloidal vannfri, kopovidon, natriumstearylfumarat, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, hydroksypropylcellulose, polysorbat 80.

### **Hvordan Lopinavir/Ritonavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, filmdrasjerte, ovale, bikonvekse tabletter med skråkant merket med "MLR3" på den ene siden og uten noe på den andre siden.

De er tilgjengelige i blistermultipakninger som inneholder 120 , 120x1 (4 esker med 30 eller 30x1 stk) eller 360 (12 esker med 30 stk.) filmdrasjerte tabletter og i plastflasker (som inneholder tørkemiddel som **ikke** må spises) med 120 filmdrasjerte tabletter i en multipakning som inneholder 360 (3 flasker med 120 stk) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirkere**

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

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

Mylan B.V.  
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten  
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Viartis UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

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

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Nederland**

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

**Eesti**

Viartis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Norge**

Viartis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viartis Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Viartis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**Hrvatska**

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

**România**

BGP Products  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Slovenija**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter** lopinavir/ritonavir

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg eller barnet ditt.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Lopinavir/Ritonavir Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Hvordan du bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Lopinavir/Ritonavir Viatris er og hva det brukes mot**

- Legen din har forskrevet lopinavir/ritonavir til å hjelpe å kontrollere din infeksjon forårsaket av humant immunsviktvirus (HIV). Lopinavir/ritonavir gjør dette ved å senke spredningen av infeksjonen i kroppen.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris kurerer ikke HIV-infeksjon eller AIDS.
- Lopinavir/ritonavir brukes av barn fra 2 år og oppover, ungdom og voksne som er smittet av HIV, viruset som forårsaker AIDS.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris inneholder de aktive virkestoffene lopinavir og ritonavir. Lopinavir/ritonavir er et antiretroviralt legemiddel. Det hører til gruppen av legemidler som kalles proteasehemmere.
- Lopinavir/ritonavir foreskrives til bruk i kombinasjon med andre antivirale medisiner. Legen din vil diskutere med deg og avgjøre hvilke medisiner som passer best for deg.

#### **2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris**

**Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris dersom:**

- du er allergisk overfor lopinavir, ritonavir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6);
- du har alvorlige leverproblemer

**Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med noen av følgende medisiner:**

- astemizol eller terfenadin (vanligvis brukt til behandling av allergiske symptomer – disse medisinene kan være tilgjengelige uten resept),
- midazolam tatt oralt (tatt via munnen), triazolam (angstdempende og/eller mot søvnproblemer),
- pimozid (brukt til behandling av schizofreni),
- kvetiapin (brukt til behandling av schizofreni, bipolar lidelse og alvorlig depressiv lidelse),
- lurasidon (brukes for å behandle depresjon),
- ranolazin (brukes for å behandle kroniske brystmerter [angina]),
- cisaprid (brukt ved visse mageproblemer),
- ergotamin, dihydroergotamin, ergonovin, metylergonovin (brukt til behandling av migrene),
- amiodaron, dronedaron (brukt til behandling av unormale hjerteslag),
- lovastatin, simvastatin (brukt til å senke kolesterol i blodet),

- lomitapid (brukt til å senke kolesterol i blodet),
- alfuzosin (brukt hos menn til behandling av forstørret prostata (godartet prostatahyperplasi)),
- fusidinsyre (brukt til behandling av hudinfeksjoner forårsaket av *Staphylococcus*-bakterier som brennkopper og infisert hudbetennelse). Fusidinsyre brukt til langtidsbehandling av infeksjoner i bein og ledd kan tas under legetilsyn (se “**Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris**”),
- kolkisin (middel mot gikt) hvis du har nyre- og/eller leverproblemer (se avsnittet **Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris**),
- elbasvir/grazoprevir (brukt til behandling av kronisk hepatitt C [HCV]),
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir med eller uten dasabuvir (brukt til behandling av kronisk hepatitt C [HCV]),
- neratinib (brukt til behandling av brystkreft),
- avanafil eller vardenafil (brukt i behandling av erektil dysfunksjon),
- sildenafil brukt i behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon). Sildenafil brukt til behandling av erektil dysfunksjon kan brukes under legetilsyn (se avsnittet **Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris**),
- produkter som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*).

**Les listen av legemidler under “Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris” nedenfor for informasjon om visse legemidler som krever forsiktighet.**

Hvis du for tiden tar noen av disse medisinene, kan du spørre legen din om å foreta nødvendige endringer i behandlingen av din(e) andre sykdom(mer) eller i din antiretrovirale behandling.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris.

### **Viktig informasjon**

- Personer som tar lopinavir/ritonavir kan likevel utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som er forbundet med HIV-sykdommen eller AIDS. Det er derfor viktig at du fortsatt er under oppsyn av legen din mens du tar lopinavir/ritonavir.

### **Fortell legen hvis du eller barnet ditt har/har hatt**

- **Hemofili** type A og B siden lopinavir/ritonavir kan øke risikoen for blødning.
- **Diabetes** da forhøyet blodsukker er rapportert hos pasienter som tar lopinavir/ritonavir.
- En historie med **leverproblemer** fordi pasienter med leversykdom, inkludert kronisk hepatitt B eller C, løper en økt risiko for alvorlige og livsfarlige leverbivirkninger.

### **Fortell legen hvis du eller barnet ditt opplever**

- Kvalme, oppkast, buksmerte, vanskeligheter med å puste og alvorlig svakhet i muskulaturen i bena og armene, da disse symptomene kan indikere økt nivå av melkesyre.
- Tørste, hyppig vannlating, tåkesyn eller vekttap, da disse symptomene kan indikere økt blodsukkernivå.
- Kvalme, oppkast, buksmerte da tegn på store økninger i mengde av triglyserider (fettstoff i blod) er vurdert som risikofaktor for pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertel) og disse symptomene kan indikere denne tilstanden.
- Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon og en historie med opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner oppstå kort tid etter at anti-HIV-behandling er startet opp. Man tror disse symptomene kommer av en forbedring av kroppens immunforsvar som gjør at kroppen bekjemper infeksjoner som har vært til stede uten tydelige symptomer.  
I tillegg til de opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand som oppstår når immunsystemet angriper friskt kroppsvæv) også oppstå etter at du starter å ta medisiner for behandling av din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter

behandlingsstart. Hvis du opplever symptomer på infeksjon eller andre symptomer som muskelsvakhet, svakhet begynnende i hender og føtter og som beveger seg opp mot midten av kroppen, hjertebank, skjelvninger eller hyperaktivitet, vennligst kontakt legen din snarest for å få nødvendig behandling.

- **Leddstivhet, verk og smerter** (særlig i hofte, kne og skulder) og bevegelingsproblemer da noen pasienter som tar disse legemidlene kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (reduksjon i aktivitetene til kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen.
- **Muskelsmerter**, ømhet og svakhet, særlig i kombinasjon med disse legemidlene. I noen sjeldne tilfeller har disse muskelsykdommene vært alvorlige.
- Symptomer på svimmelhet, ørhet, besvimelse eller følelse av unormale hjerteslag. Lopinavir/ritonavir kan forårsake forandringer i hjerterytmen og den elektriske aktiviteten i hjertet ditt. Disse forandringene kan ses på et EKG (elektrokardiogram).

### Andre legemidler og Lopinavir/Ritonavir Viatris

#### **Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.**

- antibiotika (f.eks. rifabutin, rifampicin, klaritromycin),
- legemidler mot kreft (f.eks. abemaciclib, afatinib, apalutamid, ceritinib, enkorafenib, ibrutinib, venetoklaks, de fleste tyrosinkinasehemmere slik som dasatinib og nilotinib, og også vinkristin og vinblastin),
- antikoagulantia (f.eks. dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, vorapaksar og warfarin),
- legemidler mot depresjon (f.eks. trazodon, bupropion),
- legemidler mot epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, lamotrigin og valproat),
- legemidler mot sopp (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol),
- legemidler mot gikt (f.eks. kolkisin). Du skal ikke ta Lopinavir/Ritonavir Viatris samtidig med kolkisin dersom du har nyre- og/eller leverproblemer (se også «**Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris**» ovenfor),
- legemidler mot tuberkulose (bedakvilin, delamanid)
- antivirale midler til behandling av kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon hos voksne (f.eks. glekaprevir/pibrentasvir, og sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir),
- legemidler mot erektil dysfunksjon (f.eks. eksempel sildenafil og tadalafil),
- fusidinsyre brukt til behandling av langvarige infeksjoner i bein og ledd (f.eks. osteomyelitt),
- hjertemedisiner inkludert:
  - digoksin,
  - kalsiumblokkere (f.eks. felodipin, nifedipin, nikardipin),
  - legemidler som brukes til å korrigere hjerterytmen (f.eks. eksempel bepridil, systemisk lidokain, kinidin),
- HIV CCR5-antagonist (f.eks. maraviroc),
- HIV-1 integrasehemmer (f.eks. raltegravir),
- legemidler som brukes til å behandle lavt blodplatetall (f.eks. fostamatinib),
- levotyrosin (brukt ved behandling av problemer med skjoldbruskkjertelen)
- legemidler som senker kolesterolet (f.eks. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin eller simvastatin),
- legemidler mot astma og andre lungerelaterte problemer som kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (f.eks. salmeterol),
- legemidler til behandling av lungearteriehypertensjon (høyt blodtrykk i blodårene i lungene) (f.eks. bosentan, riociguat, sildenafil og tadalafil),
- legemidler som påvirker immunsystemet (f.eks. ciklosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus),
- legemidler som brukes ved røykeavvenning (f.eks. bupropion),
- smertestillende legemidler (f.eks. fentanyl),
- morfinlignende legemidler (f.eks. metadon),
- ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI) (f.eks. efavirenz, nevirapin),



- p-piller eller prevensjonsmiddel i plasterform for å forebygge svangerskap (se avsnitt under med tittelen **Prevensjonsmidler**),
- proteasehemmere (f.eks. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, sakinavir, tipranavir),
- beroligende midler (f.eks. midazolam gitt som injeksjon),
- steroider (f.eks. budesonid, deksametason, flutikasonpropionat, etinyløstradiol, triamcisonolon).

**Les listen av legemidler ovenfor, “Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris sammen med noen av følgende medisiner”** for informasjon om legemidler som du ikke må ta sammen med lopinavir/ritonavir.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du eller barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

#### **Legemidler mot erektil dysfunksjon (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Bruk ikke lopinavir/ritonavir** hvis du for tiden tar avanafil eller vardenafil.
- Bruk ikke lopinavir/ritonavir sammen med sildenafil til behandling av høyt blodtrykk i lungene (lungearteriehypertensjon) (se også avsnittet **Bruk ikke Lopinavir/Ritonavir Viatris** ovenfor).
- Dersom du tar sildenafil eller tadalafil og lopinavir/ritonavir samtidig kan du risikere bivirkninger som lavt blodtrykk, besvimelse, synsforandringer og penisereksjon som kan vare mer enn 4 timer. Hvis ereksjonen varer lenger enn 4 timer skal du kontakte lege **umiddelbart** for å forhindre skade på penis. Legen din kan forklare disse symptomene til deg.

#### **Prevensjonsmidler**

- Hvis du tar p-piller eller bruker plaster for å hindre graviditet, må du bruke ytterligere et prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjonsmiddel (f.eks. kondom) siden lopinavir/ritonavir kan redusere virkningen av p-piller eller plaster.

#### **Graviditet og amming**

- Fortell legen **umiddelbart** dersom du planlegger å bli gravid, du er gravid, tror du kan være gravid eller du ammer.
- Hvis du ammer eller vurderer å amme, bør du snakke med legen så snart som mulig.
- Kvinner som er hiv-smittet anbefales å ikke amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Lopinavir/ritonavir har ikke spesielt vært undersøkt vedrørende påvirkningen av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Ikke kjør bil eller bruk maskiner hvis du opplever noen bivirkninger (f.eks. kvalme) som kan påvirke din evne til å gjøre dette sikkert. Kontakt legen din isteden.

#### **Lopinavir/Ritonavir Viatris inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### **3. Hvordan du bruker Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Det er viktig at Lopinavir/Ritonavir Viatris-tabletter svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. Pasienter som har problemer med å svelge tablettene, bør sjekke tilgjengeligheten av mer passende formuleringer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker om hvordan du skal ta din medisin.

## Hvor mye og når skal Lopinavir/Ritonavir Viatris tas?

### Bruk hos voksne

- Den vanlige dosen for voksne er 400 mg/100 mg to ganger daglig, dvs. hver 12. time, i kombinasjon med andre anti-HIV-medisiner. Voksne pasienter som tidligere ikke har tatt andre antivirale legemidler kan også ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg. Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter skal tas. Voksne pasienter som tidligere har tatt andre antivirale legemidler kan ta lopinavir/ritonavir-tabletter en gang daglig som en dose på 800 mg/200 mg hvis legen har bestemt at dette er egnet.
- Lopinavir/ritonavir må ikke tas en gang daglig sammen med efavirenz, nevirapin, karbamazepin, fenobarbital og fenytoin.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tas med eller uten mat.

### Bruk hos barn 2 år og eldre

- Til barn vil legen bestemme den riktige dosen (antall tabletter) basert på barnets høyde og vekt.
- Lopinavir/ritonavir-tabletter kan tas med eller uten mat.

Lopinavir/ritonavir er også tilgjengelig som 200 mg/50 mg filmdrasjerte tabletter. Andre former av dette legemidlet kan være bedre egnet for barn. Rådfør deg med lege eller apotek.

### Dersom du eller barnet ditt tar for mye av Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Hvis du finner ut at du har tatt mer lopinavir/ritonavir enn du skulle, må du straks ta kontakt med legen.
- Hvis du ikke kan få tak i legen din, må du henvende deg til sykehuset.

### Dersom du eller barnet ditt har glemt å ta Lopinavir/Ritonavir Viatris

#### Dersom du tar lopinavir/ritonavir to ganger daglig

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 6 timer etter vanlig doseringstid: ta denglemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.
- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 6 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### Dersom du tar lopinavir/ritonavir én gang daglig

- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose innen 12 timer etter vanlig doseringstid: ta denglemte dosen snarest og deretter fortsetter du med å ta dosene til vanlig tid som foreskrevet av legen.
- Dersom du kommer på at du har glemt å ta en dose etter mer enn 12 timer etter vanlig doseringstid: ta ikke den glemte dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### Dersom du eller barnet ditt avbryter behandling med Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Du må ikke forandre eller slutte å ta den daglige dosen med lopinavir/ritonavir uten først å rådføre deg med legen.
- Lopinavir/ritonavir skal alltid tas hver dag for å kontrollere HIV-infeksjonen, uansett hvor mye bedre du føler deg.

- Inntak av lopinavir/ritonavir slik det er anbefalt skal gi deg den beste sjansen for å forsinke utviklingen av resistens mot legemidlet.
- Hvis en bivirkning hindrer deg til å ta lopinavir/ritonavir slik den er foreskrevet, kontakt legen umiddelbart.
- Pass på at du alltid har nok forsyninger av lopinavir/ritonavir så du ikke går tom. Når du er ute og reiser eller oppholder deg på sykehus, må du passe på at du har tilstrekkelig med lopinavir/ritonavir, inntil du kan få en ny forsyning.
- Fortsett å ta medisinen så lenge legen har anvist.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan lopinavir/ritonavir forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom bivirkninger som skyldes lopinavir/ritonavir og de som kan oppstå på grunn av andre medisiner du tar samtidig eller av komplikasjonene som følger med HIV-infeksjonen.

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning i nivåene av lipid (fett) og glukose i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV-legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

**Følgende bivirkninger har blitt rapportert av pasienter som tok dette legemidlet.** Det er viktig at du straks informerer legen din hvis du opplever disse eller andre symptomer. Hvis tilstanden vedvarer eller forverres kontakt lege.

**Svært vanlige:** kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- diaré,
- kvalme,
- øvre luftveisinfeksjon.

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- betennelse i bukspyttkjertelen,
- oppkast, oppblåst mage, smerter i nedre og øvre del av magen, luft i magen, fordøyelsesproblemer, redusert matlyst, oppstøt fra magen til spiserøret som kan være smertefulle,
- **Snakk med legen din** dersom du opplever kvalme, oppkast eller magesmerter ettersom dette kan tyde på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).
- hevelse eller inflammasjon i mage, tarm eller tykktarm,
- økte kolesterolverdier i blodet, økte triglyseridnivåer (en form for fett) i blodet, høyt blodtrykk
- redusert evne i kroppen til å håndtere sukker, inkludert diabetes mellitus, vekttap,
- lavt antall røde blodceller, lavt antall hvite blodceller som vanligvis brukes til å bekjempe infeksjon,
- utslett, eksem, opphoping av avskallet, fet hud,
- svimmelhet, angst, søvnproblemer,
- tretthet, mangel på krefter og energi, hodepine inkludert migrene,
- hemoroider,
- leverbetennelse inkludert økte leververdier,
- allergiske reaksjoner inkludert elveblest og inflammasjon i munnen,
- nedre luftveisinfeksjoner,
- forstørrede lymfeknuter,
- impotens, unormalt rikelig eller langvarig menstruasjon eller uteblivelse av menstruasjon,
- muskelproblemer slik som svakhet eller kramper, smerter i ledd, muskler og rygg,
- skade av nerver i det perifere nervesystem,

- nattesvette, kløe, utslett inkludert hevelser på huden, hudinfeksjoner, inflammasjon i hud eller hårsekker, væskeansamling i celler eller vev.

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- unormale drømmer,
- tap av smak eller endret smak,
- håravfall,
- en type unormalt elektrokardiogram (EKG) som kalles atrioventrikulær blokk,
- opphoping av belegg inne i arteriene dine, som kan føre til hjerteinfarkt og slag,
- inflammasjon i blodkar og små blodårer,
- betennelse i gallegangen,
- ukontrollert risting i kroppen,
- forstoppelse,
- inflammasjon dypt i venene i forbindelse med en blodpropp,
- munntørret,
- problemer med å kontrollere avføringen,
- inflammasjon i den første delen av tynntarmen rett etter magesekken, skade eller sår i fordøyelseskanalen, blødning fra tarmen eller endetarmen,
- røde blodceller i urinen,
- gulfarging av huden eller det hvite i øynene (gulsot),
- fettavleiringer i leveren, forstørret lever,
- manglende testikkelfunksjon,
- oppblussing av symptomer som har sammenheng med en inaktiv infeksjon i kroppen din (immunrekonstituering),
- økt appetitt,
- unormalt høye verdier av bilirubin (et pigment som produseres ved nedbryting av røde blodceller) i blodet,
- nedsatt seksuallyst,
- betennelse i nyrene,
- ødeleggelse av ben på grunn av dårlig blodforsyning til det aktuelle området,
- sår munn eller munnsår, inflammasjon i mage og tarm,
- nyresvikt,
- nedbryting av muskelfibre som fører til frigjøring av muskelfibrenes bestanddeler (myoglobin) til blodomløpet,
- lyder i et eller begge ører, så som summing, ringing eller plystring,
- skjelvninger,
- unormal lukking av en av hjerteklaffene dine (trikuspidalklaffen i hjertet ditt),
- svimmelhet (spinnende følelse),
- øyeproblemer, synsforstyrrelser,
- vektøkning.

**Sjeldne:** kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- alvorlig eller livstruende utslett og blemmer i huden (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme).

**Ikke kjent:** frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data  
nyrestein

Kontakt lege eller apotek dersom noen av bivirkningene blir plagsomme, eller du merker bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Lopinavir/Ritonavir Viatris**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Plastflasker, tablettene skal tas innen 120 dager etter anbrudd av pakningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Virkestoffene er lopinavir og ritonavir.
- Andre innholdsstoffer er: sorbitanlaurat, silika, kolloidal vannfri, kopovidon, natriumstearylfumarat, hypromellose, titandioksid (E171), makrogol, hydroksypropylcellulose, polysorbat 80.

### **Hvordan Lopinavir/Ritonavir Viatris ser ut og innholdet i pakningen**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, filmdrasjerte, ovale, bikonvekse tabletter med skråkant merket med "MLR4" på den ene siden og uten noe på den andre siden.

De er tilgjengelige i blistermultipakninger som inneholder 60 eller 60x1 (2 esker med 30 eller 30x1 stk.) filmdrasjerte tabletter og i plastflasker (som inneholder tørkemiddel som **ikke** må spises) med 60 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirkere**

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

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

**Mylan B.V.**  
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten  
Nederland

For ytterligere opplysninger om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

**Česká republika**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: + 49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: + 30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: + 33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel: + 370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Viatriis d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 185

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Viatri SIA  
Tel: + 371 676 055 80

**Suomi/Finland**

Viatri OY  
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.