

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate.  
Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

Comprimat de aprox. 15,0 mm x 8,0 mm, de culoare albă, filmat, oval, biconvex, cu margine teșită, marcat cu „MLR4” pe o față a comprimatului și neted pe cealaltă față.

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

Comprimat de aprox. 18,8 mm x 10,0 mm, de culoare albă, filmat, oval, biconvex, cu margine teșită, marcat cu „MLR3” pe o față a comprimatului și neted pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Lopinavir/ritonavir este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în tratamentul copiilor cu vârsta peste 2 ani, adolescenților și adulților infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1).

Alegerea lopinavir/ritonavir pentru tratarea pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea individuală a rezistenței virale și antecedentele privind tratamentele efectuate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Lopinavir/ritonavir trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Comprimatele de lopinavir/ritonavir trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

## Doze

### *Adulți și adolescenți*

Doza standard recomandată de lopinavir/ritonavir comprimate este 400/100 mg (două comprimate a 200/50 mg) de două ori pe zi, administrată cu sau fără alimente. La pacienții adulți, dacă administrarea o dată pe zi a dozei este considerată necesară pentru managementul pacientului, lopinavir/ritonavir comprimate se poate administra în doză de 800/200 mg (patru comprimate a 200/50 mg) o dată pe zi cu sau fără alimente. Utilizarea dozei o dată pe zi, comparativ cu administrarea dozei standard de două ori pe zi, trebuie limitată numai la acei pacienți adulți la care virusul are foarte puține mutații asociate inhibitorilor de protează (IP) (adică mai puțin de 3 mutații la IP conform rezultatelor studiilor clinice; vezi pct. 5.1 pentru descrierea completă a populațiilor) și trebuie luat în calcul riscul unei mai mici durabilități a supresiei virale (vezi pct. 5.1) și creșterii riscului de apariție a diareei (vezi pct. 4.8).

### *Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 ani și peste)*

Doza de lopinavir/ritonavir comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) recomandată pentru adulți poate fi utilizată la copii și adolescenți cu greutate egală sau mai mare de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)\* mai mare de 1,4 m<sup>2</sup>. Pentru copiii și adolescenții cu greutate mai mică de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)\* între 0,5 și 1,4 m<sup>2</sup> care pot înghiți comprimate, consultați tabelul următor cu dozele recomandate. Conform datelor disponibile în prezent, lopinavir/ritonavir nu trebuie administrat o dată pe zi la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1).

Înainte de a li se prescrie lopinavir/ritonavir 100/25 mg comprimate, copiilor și copiilor mici trebuie să li se testeze capacitatea de a înghiți comprimate intacte. Pentru copiii și copiii mici care nu pot înghiți comprimate trebuie verificată disponibilitatea unor forme de prezentare mai potrivite conținând lopinavir/ritonavir.

Tabelul următor conține recomandări privind doza în funcție de greutate și de SC pentru lopinavir/ritonavir 100/25 mg comprimate.

<b>Recomandări privind doza la copii și adolescenți fără utilizarea concomitentă de efavirenz sau nevirapină*</b>		
Greutate (kg)	Suprafață corporală (m <sup>2</sup> )	Număr de comprimate a 100/25 mg de două ori pe zi
15 până la 25	≥ 0,5 și < 0,9	2 comprimate (200/50 mg)
> 25 până la 35	≥ 0,9 și < 1,4	3 comprimate (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 comprimate (400/100 mg)

\*recomandările privind doza în funcție de greutate se bazează pe date limitate

Dacă este mai ușor pentru pacient, pentru a se asigura doza recomandată, comprimatele de lopinavir/ritonavir 200/50 mg pot fi utilizate singure sau în asociere cu comprimatele de lopinavir/ritonavir 100/25 mg.

\* Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

$$SC (m^2) = \sqrt{(\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutatea (kg)}) / 3600}$$

### *Copii cu vârsta sub 2 ani*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea lopinavir/ritonavir la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza.

### *Tratament concomitent: Efavirenz sau nevirapină*

Tabelul următor conține recomandări privind doza la copii și adolescenți pentru lopinavir/ritonavir comprimate în funcție de suprafața corporală atunci când este utilizat concomitent cu efavirenz sau nevirapină.

<b>Recomandări privind doza la copii fără utilizarea concomitentă de efavirenz sau nevirapină</b>	
Suprafață corporală (m <sup>2</sup> )	Doza recomandată de lopinavir/ritonavir (mg) de două ori pe zi. Doza adecvată poate fi obținută cu cele două concentrații disponibile de lopinavir/ritonavir comprimate: 100/25 mg și 200/50 mg.*
≥ 0,5 și < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 și < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 și < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

\* Comprimatele nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a expunerii la lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se anticipează să aibă semnificație clinică (vezi pct.5.2). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Lopinavir/ritonavir nu trebuie administrat la acești pacienți (vezi pct. 4.3)

#### *Insuficiență renală*

Deoarece clearance-ul renal al lopinavir și ritonavir este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală, nu se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece lopinavir și ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

#### *Sarcină și postpartum*

- Nu este necesară ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum.
- Din cauza lipsei datelor farmacocinetice și clinice, administrarea o dată pe zi de lopinavir/ritonavir nu este recomandată pentru femeile gravide.

#### Mod de administrare

Comprimatele de lopinavir/ritonavir se administrează pe cale orală și trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate. Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă.

Lopinavir/Ritonavir Viatrix comprimate conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Lopinavir/ritonavir nu trebuie administrat în asociere cu medicamente cu clearance în mare măsură dependent de CYP3A și ale căror concentrații plasmatice mari sunt asociate cu evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste medicamente includ:

<b>Grupa medicamentului</b>	<b>Medicamentul din cadrul grupei</b>	<b>Raționament</b>
<b>Creștere a concentrației medicamentului utilizat concomitent</b>		
Antagonist alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptor	Alfuzosin	Creștere a concentrației plasmatice a alfuzosinului ce poate determina hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5).
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, dronedaronă	Creștere a concentrației plasmatice a amiodaronei și a dronedaronei. Astfel, crește riscul de aritmii sau de alte reacții adverse grave (vezi pct.4.5).
Antibiotice	Acid fusidic	Creștere a concentrației plasmatice a acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecțiile dermatologice (vezi pct. 4.5).
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice de neratinib, care pot să crească posibilitatea apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Medicamente antigutoase	Colchicină	Creștere a concentrației plasmatice a colchicinei. La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este posibil să apară reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale astemizolului și terfenadinei. Astfel, crește riscul de aritmii grave al acestor medicamente (vezi pct.4.5).
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Pimozidă	Creștere a concentrației plasmatice a pimozidei. Astfel, crește riscul de tulburări grave hematologice sau de alte reacții adverse grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5).
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei, ceea ce poate duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).

<b>Grupa medicamentului</b>	<b>Medicamentul din cadrul grupei</b>	<b>Raționament</b>
Alcaloizi de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creștere a concentrației plasmatice a derivaților de ergot care determină toxicitate acută, inclusiv vasospasm și ischemie (vezi pct.4.5).
Medicamente prokinetice GI	Cisapridă	Creștere a concentrației plasmatice a cisapridei. Astfel, crește riscul de aritmii grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5).
Antivirale cu acțiune directă asupra virusului hepatitic C	Elbasvir/grazoprevir	Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir	Creștere a concentrațiilor plasmatice de paritaprevir; astfel, crește riscul creșterii valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
<b>Medicamente care modifică concentrația lipidelor</b>		
Inhibitori de HMG Co-A reductază	Lovastatină, simvastatină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; Astfel, crește riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor microsomal al proteinelor de transfer trigliceridic (IMPTT)	Lomitapidă	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creștere a concentrației plasmatice a sildenafil. Astfel, crește posibilitatea reacțiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții cu disfuncție erectilă.
	Vardenafil	Creștere a concentrației plasmatice a vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Midazolam forma de administrare orală, triazolam	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul de sedare extremă și de deprimare respiratorie din cauza acestor medicamente. Pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5.

Grupa medicamentului	Medicamentul din cadrul grupei	Raționament
<b>Scădere a concentrației medicamentului lopinavir/ritonavir</b>		
Medicamente din plante care conțin sunătoare	Sunătoare	Medicamente din plante care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ) ca urmare a riscului de scădere a concentrației plasmatice și a eficacității clinice a lopinavirului și ritonavirului (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Pacienți cu afecțiuni coexistente*

##### Insuficiență hepatică

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea lopinavir/ritonavir la pacienții cu afecțiuni hepatice severe subiacente. Lopinavir/ritonavir este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune viața în pericol. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați conform recomandărilor standard de practică clinică. Dacă la acești pacienți se observă agravarea afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

La 7 zile de la inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale s-a raportat creșterea concentrației transaminazelor cu sau fără creșterea bilirubinei atât la pacienții mono infectați cu HIV-1 cât și la persoanele la care s-a administrat tratament pentru profilaxia postexpunere. În unele cazuri, tulburările hepatice au fost grave.

Trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare înainte de inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir și trebuie efectuată o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

##### Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavirului și ritonavirului este neglijabil, nu se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece lopinavirul și ritonavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

##### Hemofilie

S-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză, la pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a observat o relație de cauzalitate chiar dacă mecanismul de acțiune nu a fost elucidat.

Ca urmare, pacienții cu hemofilie trebuie informați despre posibilitatea creșterii sângerărilor.

##### Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În majoritatea acestor cazuri, pacienții au prezentat în antecedente pancreatită și/sau tratamentului concomitent cu alte medicamente care pot determina pancreatită.

Creșterea semnificativă a trigliceridelor este un factor de risc pentru apariția pancreatitei. Pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat pot prezenta riscul de creștere a trigliceridelor și de apariție a pancreatitei.

Pancreatita trebuie luată în considerare dacă apar simptome clinice (greață, vărsături, dureri abdominale) sau modificări ale valorilor testelor de laborator (cum sunt valori crescute ale lipazei sau amilazei plasmaticice), care sugerează pancreatita. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie examinați iar tratamentul cu lopinavir/ritonavir trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

#### Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii tratamentului antiretroviral combinat (TARC) poate să apară o reacție inflamatorie la germenii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomatologiei. În mod tipic, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecții generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum sunt boala Graves și hepatita autoimună) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

#### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la tratament combinat antiretroviral (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgiile, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

#### Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți sănătoși, s-a evidențiat faptul că lopinavir/ritonavir poate determina prelungirea ușoară, asimptomatică, a intervalului PR. La pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir și care aveau afecțiuni cardiace organice subiacente și tulburări de conducere preexistente sau care utilizau medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir), s-au raportat cazuri rare de bloc atrioventricular de grad 2 sau 3. La acești pacienți, lopinavir/ritonavir trebuie utilizată cu precauție (vezi pct. 5.1).

#### Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutateii și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

#### Interacțiuni cu medicamente

Lopinavir/Ritonavir Viatrix comprimate conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Este posibil ca administrarea lopinavir/ritonavir să determine creșterea concentrațiilor plasmaticice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A.



Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, pot determina creșterea sau prelungirea efectului lor terapeutic și a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Administrarea concomitentă a delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (așa cum este lopinavir/ritonavir) poate să crească ușor expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociat cu prelungirea intervalului QT. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

S-au raportat interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal la pacienții tratați concomitent cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A așa cum este ritonavir. Este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină pct. în special la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu:

- tadalafil, indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, (vezi pct. 4.5);
- riociguat (vezi pct. 4.5);
- vorapaxar (vezi pct. 4.5);
- acid fusidic în infecțiile osteo-articulare (vezi pct. 4.5);
- salmeterol (vezi pct. 4.5);
- rivaroxaban (vezi pct.4.5).

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a reacțiilor adverse. De asemenea este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se utilizează lopinavir/ritonavir concomitent cu rosuvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

#### *Inhibitori PDE5*

La pacienții care utilizează lopinavir/ritonavir se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescrie sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora care pot duce la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de lopinavir/ritonavir și sildenafil indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie lopinavir/ritonavir concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt, clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, lopinavir/ritonavir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și acest lucru poate crește frecvența reacțiilor adverse cardiace asociate. În studiile preclinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir; prin urmare, în prezent nu se pot exclude posibilele evenimente cardiace determinate de lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă a lopinavir/ritonavir cu rifampicină. Rifampicina în asociere cu lopinavir/ritonavir poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot reduce semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Expunerea adecvată la lopinavir/ritonavir poate fi atinsă atunci când se utilizează o doză mai mare de lopinavir/ritonavir, dar aceasta este asociată cu un risc crescut de apariție a efectelor toxice hepatice și gastrointestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care este considerată că este absolut necesară (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă utilizarea lopinavir/ritonavir concomitent cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi, cum sunt budesonidă și triamcinolon, care sunt metabolizați de către CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției efectelor sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

#### Alte interacțiuni

Lopinavir/ritonavir nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Persoanele tratate cu lopinavir/ritonavir pot dezvolta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și cu SIDA.

#### Lopinavir/Ritonavir Viatris conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Lopinavir/Ritonavir Viatris comprimate conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori *in vitro* ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A, poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, care poate crește sau prelungi efectele terapeutice și reacțiile adverse ale acestora. Lopinavir/ritonavir nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentrații plasmatice relevante clinic (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că *in vivo*, lopinavir/ritonavir își induce propria metabolizare și crește biotransformarea unor medicamente metabolizate de către izoenzimele citocromului P450 (inclusiv CYP2C și CYP2C19) și prin glucuronoconjugare. Aceasta poate determina concentrații plasmatice scăzute și reducerea potențială a eficacității medicamentelor administrate concomitent.

Medicamentele contraindicate în special datorită amplitudinii anticipate a interacțiunilor și din cauza riscului de evenimente adverse grave, sunt enumerate la pct.4.3.

Toate studiile privind interacțiunile, atunci când nu s-a declarat altfel, s-au efectuat folosind lopinavir/ritonavir capsule care determină o expunere la lopinavir mai mică cu 20% decât lopinavir/ritonavir 200/50 mg, comprimate.

Interacțiunile atât cunoscute cât și cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate și cu medicamente non-antivirale sunt enumerate în tabelul următor. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

#### Tabel cu date privind interacțiuni cu alte medicamente

Interacțiunile între lopinavir/ritonavir și medicamente administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creștere este indicată “↑”, scădere este indicată “↓”, nemodificat “↔”, o dată pe zi „QD”, de două ori pe zi „BID” și de trei ori pe zi „TID”).

Cu excepția cazului în care este menționată specific doza, studiile enumerate în continuare s-au efectuat cu doza recomandată pentru lopinavir/ritonavir (de exemplu 400/100 mg de două ori pe zi).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<b>Medicamente antiretrovirale</b>		
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Stavudină, lamivudină	Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Abacavir, zidovudină	Abacavir, zidovudină: Pot să scadă concentrațiile plasmatice ca urmare a creșterii glucuronoconjugării de către lopinavir/ritonavir.	Nu se cunoaște semnificația clinică a scăderii concentrațiilor plasmatice de abacavir și zidovudină
Tenofovir fumarat de disoproxil (FD), 300 mg o dată pe zi  (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg)	Tenofovir: ASC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Concentrațiile plasmatice crescute ale tenofovir pot exacerba reacțiile adverse asociate administrării tenofovir, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Atunci când se administrează concomitent cu efavirenz, doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi. Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent efavirenz.
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi  (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg de două ori pe zi)	Lopinavir: ↔ (comparativ cu 400/100 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie)	
Nevirapină, 200 mg de două ori pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Atunci când se administrează concomitent cu nevirapină, doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi. Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent nevirapină.
Etravirină  (Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi)	Etravirină:  ASC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir : ASC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Nu este necesară ajustarea dozei

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<p>Rilpivirină</p> <p>(Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Rilpivirină: ASC: ↑ 52% C<sub>min</sub>: ↑ 74% C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p>Lopinavir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 11% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(inhibiția enzimelor CYP3A)</p>	<p>Utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu rilpivirină determină o creștere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei.</p>
<i>Antagonist CCR5 HIV</i>		
<p>Maraviroc</p>	<p>Maraviroc: ASC: ↑ 295% C<sub>max</sub>: ↑ 97%</p> <p>Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir</p>	<p>În timpul utilizării concomitente cu Lopinavir/Ritonavir Viatris 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi.</p>
<i>Inhibitor de integrază</i>		
<p>Raltegravir</p>	<p>Raltegravir: ASC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>12</sub>: ↓ 30%</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<p><i>Administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează HIV (IP):</i> Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează.</p>		
<p>Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)</p> <p>sau</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg de două ori pe zi)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Fosamprenavir: Concentrațiile plasmatice de amprenavir scad semnificativ</p>	<p>Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu lopinavir/ritonavir (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienți tratați anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir, a determinat creșterea incidenței evenimentelor adverse gastro-intestinale cu o incidență mai mare și la creșterea trigliceridelor fără creșterea eficacității virologice în cazul utilizării regimului combinat. Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie administrat o dată pe zi în combinație cu amprenavir.</p>
<p>Indinavir, 600 mg de două ori pe zi</p>	<p>Indinavir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ de 3,5 ori C<sub>max</sub>: ↓ (comparativ cu indinavir 800 mg de trei ori pe zi administrat în monoterapie)</p> <p>Lopinavir: ↔ (comparativ cu datele deja cunoscute)</p>	<p>Nu au fost stabilite dozele adecvate pentru acest tratament concomitent, în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Lopinavir: ASC: ↓ 55% C<sub>min</sub>: ↓ 70% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente.</p>

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Medicamente antiacide</i>		
Omeprazol (40 mg o dată pe zi)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină (150 mg doză unică)	Ranitidină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist alfa<sub>1</sub> adrenergic:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile alfuzosinului.	Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creșterii toxicității legate de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială
<i>Analgezice</i>		
Fentanil	Fentanil Crește riscul apariției reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizare atentă a reacțiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, și a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Antianginos</i>		
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Dronedaronă	Amiodaronă, Dronedaronă: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și amiodaronă sau dronedaronă (vezi pct. 4.3) deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Digoxină	Digoxină: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării glicoproteinei-P de către lopinavir/ritonavir. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp, datorită apariției inducției P <sub>gp</sub> .	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu digoxină. Este necesară prudență deosebită atunci când se prescrie Lopinavir/Ritonavir Viatris pacienților tratați cu digoxină, deoarece efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra P <sub>gp</sub> se așteaptă să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Inițierea tratamentului cu digoxină la pacienți tratați deja Lopinavir/Ritonavir Viatris este posibil să determine creșteri mai mici decât se așteaptă ale concentrațiilor plasmatice de digoxină.
Bepiril, lidocaină forma cu administrare sistemică și quinidină	Bepiril, lidocaină forma cu administrare sistemică, quinidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu lopinavir/ritonavir.	Se impune precauție și atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a medicamentului.
<i>Antibiotice</i>		
Claritromicină	Claritromicină: Se anticipează creșteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	La pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 30 ml/min) trebuie luată în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină și Lopinavir/Ritonavir Viatris la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Medicamente antineoplazice și inhibitori ai kinazei</i>		
Abemaciclib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Trebuie evitată administrarea concomitentă de abemaciclib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Dacă această administrare concomitentă este considerată inevitabilă, citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu abemaciclib.
Apalutamidă	<p>Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4 și acest lucru poate determina scăderea expunerii pentru lopinavir/ritonavir.</p> <p>Concentrațiile serice ale apalutamidei pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.</p>	Scăderea expunerii pentru Lopinavir/Ritonavir Viatris poate avea ca rezultat pierderea potențială a răspunsului virologic. În plus, administrarea concomitentă de apalutamidă și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate determina evenimente adverse grave, inclusiv convulsii, din cauza concentrațiilor crescute de apalutamidă. Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu apalutamidă.
Afatinib  (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	<p>Afatinib: ASC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑</p> <p>Amploarea creșterii depinde de momentul administrării ritonavirului.</p> <p>Din cauza PRCS (proteine rezistente la cancerul de sân/ABCG2) și inhibării puternice a P-gp de către lopinavir/ritonavir.</p>	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu afatinib.



<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Ceritinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent ceritinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu ceritinib.
Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, vincristină, vinblastină	Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, de asemenea, vincristină și vinblastină: Risc de creștere a reacțiilor adverse din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir	Monitorizare atentă a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.
Encorafenib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de encorafenib și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate crește expunerea la encorafenib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, cum este prelungirea intervalului QT. Trebuie evitată administrarea concomitentă de encorafenib și Lopinavir/Ritonavir Viatris. Dacă se consideră că beneficiul depășește riscul și Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie utilizat, pacienții trebuie atent monitorizați din punct de vedere al siguranței

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Fostamatinib	Creșterea expunerii la metabolitul R406 al fostamatinibului	Administrarea concomitentă de fostamatinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate crește expunerea la metabolitul R406, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.
Ibrutinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de ibrutinib și lopinavir/ritonavir poate să crească expunerea la ibrutinib, ceea ce poate să crească riscul de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală. Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și lopinavir/ritonavir. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze lopinavir/ritonavir, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate.
Neratinib	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către ritonavir.	Este contraindicată utilizarea concomitentă de neratinib și Lopinavir/Ritonavir Viatris din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Venetoclax	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	<p>Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).</p> <p>La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea venetoclaxului.</p>
<i>Anticoagulante</i>		
Warfarină	Warfarină: Concentrațiile plasmatice ale warfarinei pot fi influențate în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir ca urmare a inducției CYP2C9.	Se recomandă monitorizarea INR (raport internațional standardizat).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg de 2 ori pe zi)	Rivaroxaban: ASC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55%  Ca urmare a inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir	Administrarea concomitentă de rivaroxaban și Lopinavir/Ritonavir Viatris poate crește expunerea la rivaroxaban, care poate crește riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienții care primesc tratament concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.4).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Dabigatran etexilat, Edoxaban	Dabigatran etexilat, Edoxaban: Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării gp-P de către lopinavir/ritonavir.	Când Lopinavir/Ritonavir Viatris este administrat concomitent cu anticoagulante orale directe (AOD) monitorizarea clinică și/sau reducerea dozei de AOD trebuie luată în considerare, atunci când un AOD este transportat de gp-P, dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv dabigatran etexilat și edoxaban.
Vorapaxar	Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	The coadministration of vorapaxar with Lopinavir/Ritonavir Viatris is not recommended (see section 4.4 and refer to the vorapaxar SmPC).
<i>Anticonvulsivante</i>		
Fenitoină	Fenitoină: Concentrațiile plasmatice de fenitoină la starea de echilibru au scăzut ca urmare a inducției CYP2C9 și CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Concentrațiile plasmatice scad ca urmare a inducției CYP3A de către fenitoină.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent fenitoină cu Lopinavir/Ritonavir Viatris. Concentrația fenitoinii trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent fenitoină.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Carbamazepină și fenobarbital	<p>Carbamazepină: Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către carbamazepină și fenobarbital.</p>	<p>Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent carbamazepină sau fenobarbital cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Concentrațiile plasmatice de carbamazepină și fenobarbital trebuie monitorizate atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p>Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent carbamazepină și fenobarbital.</p>

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Lamotrigină și valproat	<p>Lamotrigină: ASC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotriginei</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Atunci când Lopinavir/Ritonavir Viatris și acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienții trebuie atent monitorizați pentru un efect scăzut al AVP.</p> <p><u>La pacienții care încep sau opresc Lopinavir/Ritonavir Viatris în timp ce utilizează lamotrigină doză de întreținere:</u> Poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă Lopinavir/Ritonavir Viatris sau să se scadă dacă se întrerupe Lopinavir/Ritonavir Viatris; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică a lamotriginei, în special înainte și timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p> <p><u>La pacienții care utilizează deja Lopinavir/Ritonavir Viatris și încep tratamentul cu lamotrigină:</u> Nu este necesară altă ajustare a dozei de lamotrigină în afară de creșterea dozei recomandată.</p>
<i>Antidepresive și anxiolitice</i>		
<p>Trazodonă doză unică  (Ritonavir, 200 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Trazodonă: ASC: ↑ de 2,4 ori</p> <p>S-au observat reacții adverse cum sunt greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă și ritonavir.</p>	<p>Nu se cunoaște dacă combinația Lopinavir/Ritonavir Viatris determină o creștere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție și trebuie luată în considerare utilizarea unei doze mai mici de trazodonă.</p>
<i>Antifungice</i>		
Ketoconazol și itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Concentrațiile serice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă doze mari de ketoconazol și itraconazol (> 200 mg pe zi).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Voriconazol	Voriconazol: Concentrațiile plasmatice pot să scadă.	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), atât cât conține și Lopinavir/Ritonavir Viatris comprimate, trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazol.
<i>Medicamente antigutoase:</i>		
Colchicină doză unică  (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Colchicină: ASC: ↑ 3 ori C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 ori Ca urmare a inhibării gp-P și/sau CYP3A4 de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu colchicină este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică din cauza creșterii potențiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Lopinavir/Ritonavir Viatris. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină.
<i>Antihistaminice</i>		
Astemizol Terfenadină	Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de aceste medicamente (vezi pct. 4.3).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Antiinfecțioase</i>		
Acid fusidic	Acid fusidic: Concentrațiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu acid fusidic în afecțiunile dermatologice este contraindicată în din cauza creșterii riscului de reacții adverse ale acidului fusidic, în special rabdomioliza (vezi pct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecțiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacțiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Bedaquilină (doză unică)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, doze multiple)	Bedaquilină: ASC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  În timpul administrării concomitente pe termen lung cu lopinavir/ritonavir, s-a observat un efect mai pronunțat al expunerii la bedaquilina plasmatică  Probabil din cauza inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie evitată din cauza riscului de apariție a evenimentelor adverse ale bedaquilinei. Dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).
Delamanid (100 mg de două ori pe zi)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)	Delamanid : ASC: ↑ 22%  DM-6705 (metabolitul activ al delamanid): ASC: ↑ 30%  Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir.	Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM 6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu Lopinavir/Ritonavir Viatris, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).



<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Rifabutină 150 mg o dată pe zi	Rifabutină (substanța activă și metabolitul său activ 25-O-dezacetil): ASC: ↑ de 5,7 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 3,5 ori	Atunci când se utilizează în asociere cu Lopinavir/Ritonavir Viatris, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienții la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zile stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariție a rezistenței la rifampicină și eșec terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
Rifampicină	Lopinavir: S-au observat scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir ca urmare a inducției CYP3A de către rifampicină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavir. Ajustarea dozei de Lopinavir/Ritonavir Viatris la 400 mg/400 mg (de exemplu Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creștere a ALT/AST și cu o creștere a tulburărilor gastrointestinale. Ca urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că este absolut necesar. Dacă s-a hotărât că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Lopinavir/Ritonavir Viatris de 400 mg/400 mg de două ori pe zi poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranței și a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris trebuie crescută treptat numai după inițierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<b>Antipsihotice</b>		
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).
Pimozidă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de pimozidă.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și quetiapină, deoarece poate crește efectele toxice ale quetiapinei.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Bezodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam forma de administrare orală: ASC: ↑ de 13 ori  Midazolam forma injectabilă: ASC: ↑ de 4 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Viatris nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală de midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Dacă se administrează Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu midazolam forma injectabilă, această administrare trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau secții similare care asigură monitorizare clinică și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se utilizează mai mult de o singură doză.
<i>Agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic (cu durată lungă de acțiune)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Concentrațiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu salmeterol (vezi pct. 4.4).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Felodipină, nifedipină și nicarpidină	Felodipină, nifedipină și nicarpidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea clinică atât a efectelor terapeutice cât și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Corticosteroizi</i>		
Dexametazonă	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către dexametazonă.	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Propionat de fluticazonă, budosenidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	Propionat de fluticazonă, 50 μg intranasal de patru ori pe zi: Concentrațiile plasmatice: ↑ Concentrațiile cortizolului: ↓ 86%	Efecte de intensitate mai mare se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranasală sau inhalatorie; acest lucru se constată și în cazul altor corticosteroizi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu acești corticosteroizi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice, fie utilizarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroizilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg de două ori pe zi)	Avanafil: ASC: ↑ de 13 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: ASC: ↑ de 2 ori Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	<u>În tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare:</u> Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu sildenafil (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu tadalafil.
Sildenafil	Sildenafil: ASC: ↑ de 11 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir..	<u>În tratamentul disfuncției erectile:</u> Este necesară atenție deosebită atunci când se prescrie sildenafil sau tadalafil pacienților cărora li se administrează Lopinavir/Ritonavir Viatris și monitorizarea atentă a evenimentelor adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.4). Atunci când se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Viatris, dozele de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg în 48 ore, iar dozele de tadalafil nu trebuie să depășească 10 mg la interval de 72 ore.
Vardenafil	Vardenafil: ASC: ↑ de 49 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	Este contraindicată utilizarea concomitentă de vardenafil cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.3).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Alcaloizi de ergot</i>		
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu alcaloizi de ergot deoarece poate să determine toxicitate acută determinată de ergot, inclusiv vasospasm și icemie (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente prokinetice GI</i>		
Cisapridă	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu cisapridă deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).
<i>Antivirale cu acțiune directă asupra VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg o dată pe zi)	Elbasvir: ASC: ↑ 2,71-ori C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-ori C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-ori  Grazoprevir: ASC: ↑ 11,86-ori C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-ori C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-ori  (combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A)  Lopinavir: ↔	Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Lopinavir/Ritonavir Viatris din cauza riscului crescut de creștere a ALT asociată cu creșterea expunerii la glecaprevir.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir</p> <p>(25/150/100 mg o dată pe zi + 400 mg de două ori pe zi)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: ASC: ↑ 2,17-ori C<sub>max</sub>: ↑ 2,04-ori C<sub>trough</sub>: ↑ 2,36-ori</p> <p>(inhibarea CYP3A/transportori eflux)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Este contraindicată administrarea concomitentă.</p> <p>Doza de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi a fost administrată cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir. Efectul asupra DAA și lopinavirului a fost similar cu cel observat atunci când s-a administrat doza de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</p> <p>(25/150/100 mg o dată pe zi)</p> <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: ASC: ↑ 6,10-ori C<sub>max</sub>: ↑ 4,76-ori C<sub>trough</sub>: ↑ 12,33-ori</p> <p>(inhibarea CYP3A/transportori eflux)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</p>	<p>Concentrațiile plasmatice de sofosbuvir, velpatasvir și voxilaprevir pot să crească ca urmare a inhibării glicoproteinei -P, BCRP și OATP1B1/3 de către lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, numai creșterea expunerii la voxilaprevir este considerată relevantă din punct de vedere clinic.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.</p>



<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Produse din plante medicinale</i>		
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare.	Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir și ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acestora trebuie întreruptă și, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice de lopinavir și ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare. Este posibil ca doza de Lopinavir/Ritonavir Viatris să necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, administrarea Lopinavir/Ritonavir Viatris poate să înceapă în condiții de siguranță la 2 săptămâni după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină, sirolimus (rapamicină) și tacrolimus	Ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus: Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea cu frecvență mai mare a concentrațiilor terapeutice, până când concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează.
<i>Medicamente hipolipemiante</i>		
Lovastatină și simvastatină	Lovastatină, simvastatină: Creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Lopinavir/Ritonavir Viatris este contraindicată (vezi pct. 4.3).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Medicamente care modifică concentrația lipidelor</i>		
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, inhibitorii puternici crescând expunerea de aproximativ 27 de ori. Se așteaptă creșterea concentrațiilor de lomitapidă ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a Lopinavir/Ritonavir Viatris cu lomitapidă este contraindicată (vezi informații privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină	Atorvastatină: ASC: ↑ de 5,9 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 4,7 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă cu atorvastatină. Dacă utilizarea atorvastatinei este absolut necesară, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă cu monitorizare atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină, 20 mg o dată pe zi.	Rosuvastatină: ASC: ↑ de 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 5 ori Deși rosuvastatina este metabolizată în proporție mică de CYP3A4, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice a acesteia. Mecanismul acestei interacțiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.	Este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei de rosuvastatină atunci când Lopinavir/Ritonavir Viatris se administrează concomitent (vezi pct. 4.4).
Fluvastatină sau pravastatină	Fluvastatină, pravastatină: Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic. Pravastatina nu este metabolizată de CYP450. Fluvastatina este parțial metabolizată de CYP2C9.	Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatină sau pravastatină.
<i>Opioide</i>		
Buprenorfină, 16 mg o dată pe zi	Buprenorfină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă: ↓	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metadonă.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	În cazul administrării concomitente de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu contraceptive care conțin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cel cu administrare orală sau sub formă de plasure), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție.
<i>Medicamente care ajută la renunțarea la fumat</i>		
Bupropionă	Bupropionă și metabolitul său activ, hidroxibupropionă: ASC și C <sub>max</sub> ↓ ~50% Acest efect poate fi ca urmare a inducției metabolizării bupropionei.	Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizare clinică atentă în ceea ce privește eficacitatea bupropionei, fără depășirea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat.
<i>Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni</i>		
Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină.	La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Viatris</b>
<i>Medicamente vasodilatatoare:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Concentrațiile plasmatice ale lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducerii CYP3A4 de către bosentan.  Bosentan: ASC: ↑ 5-ori C <sub>max</sub> : ↑ 6-ori Inițial, C <sub>min</sub> a bosentan: ↑ de aproximativ 48-ori. Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Trebuie precauție în cazul în care se administrează concomitent Lopinavir/Ritonavir Viatris cu bosentan. Atunci când Lopinavir/Ritonavir Viatris se administrează concomitent cu bosentan, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV și pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată bosentanului.
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării cyp3a și a p-gp de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Lopinavir/Ritonavir Viatris (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).
<i>Alte medicamente</i>		
Pe baza profilului metabolice cunoscute, nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic între Lopinavir/Ritonavir Viatris și dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol.		

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcină

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și ca urmare pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou născut, pentru a stabili siguranța fătului, trebuie luate în considerare studiile efectuate la animale precum și experiența clinică la gravide.

A fost studiată utilizarea lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii la peste 3000 femei, inclusiv în timpul primului trimestru de sarcină la peste 1000 femei.

În supravegherea după punerea pe piață prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor inițiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la lopinavir/ritonavir în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat risc crescut de apariție a defectelor la naștere după expunere. Prevalența defectelor la naștere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalența observată la populația generală. Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naștere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat o toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor menționate, este puțin probabil un risc malformativ la om. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, lopinavir se poate utiliza în timpul sarcinii.

## Alăptare

În studiile la șobolan s-a arătat că lopinavirul se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

## Fertilitate

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității. Nu sunt disponibile date privind efectul lopinavir/ritonavir asupra fertilității la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați că a fost raportată greață în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lopinavir/ritonavir a fost studiată la peste 2600 pacienți în studii clinice de fază II-IV, dintre care la peste 700 s-a administrat o doză de 800/200 mg (6 capsule sau 4 comprimate) o dată pe zi. În ceea ce privește inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), în unele studii, lopinavir/ritonavir a fost utilizat în asociere cu efavirenz sau nevirapină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu lopinavir/ritonavir în cursul studiilor clinice, au fost diaree, greață, vărsături, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. Diareea, greața și vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia pot să apară mai târziu, pe parcursul tratamentului. În studiile clinice de fază II-IV, reacțiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu a 7% dintre subiecți.

Este important de reținut că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir s-au raportat cazuri rare de creșteri ale intervalului PR (vezi pct. 4.4).

#### Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

*Reacții adverse raportate în studii clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, la adulți și copii:*

Următoarele evenimente au fost identificate ca fiind reacții adverse. Categoria de frecvență include toate evenimentele raportate, de intensitate moderată până la severă, indiferent de evaluarea cauzalității individuale. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității, folosind următoarele categorii: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ) și mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### **Reacții adverse în studii clinice și după punerea pe piață, la pacienți adulți**

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare
	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții cutanate inclusiv celulită, foliculită și furuncul
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
	Mai puțin frecvente	Sindrom inflamator de reconstrucție imună
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Modificări ale glicemiei, inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Coșmaruri, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, insomnie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, convulsii, disgeuzie, ageuzie, tremor
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic, bloc atrioventricular, insuficiență tricuspidiană
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
	Frecvente	Pancreatită <sup>1</sup> , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită și colită, dureri abdominale (regiunea superioară și inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulență
	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastrointestinală, inclusiv ulcer gastric și duodenal, duodenită, gastrită și rectoragie, stomatită și ulceratii bucale, incontinență fecală, constipație, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită inclusiv creșteri ale AST, ALT și GGT
	Mai puțin frecvente	Icter, steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie inclusiv erupție cutanată maculopapulară, dermatită/erupție cutanată, inclusiv eczemă și dermatită seboreică, transpirații nocturne, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, capilarită, vasculită
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, durere musculară și osoasă inclusiv artralgie și dorsalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, osteonecroză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburări ale menstruației - amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate inclusiv astenie

<sup>1</sup> Vezi pct. 4.4: pancreatită și lipide

#### Descrierea reacțiilor adverse menționate

S-a raportat sindrom Cushing la pacienții care utilizează ritonavir concomitent cu propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie sau intranasală; de asemenea, acest sindrom poate să apară și la alți corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimei CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe parcursul tratamentului cu inhibitori de protează, în special în asociere cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, s-au raportat creșteri ale creatin fosfochinazei (CPK), mialgie, miozită și, rareori, rabdomioliză.

#### *Parametrii metabolici*

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc cunoscuți, cu boală HIV avansată sau cu expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Frecvența cu care apare această reacție este necunoscută (vezi pct. 4.4).

#### Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, profilul de siguranță este similar cu cel observat la adulți (vezi Tabelul la pct. b).

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin **sistemul național de raportare** menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Până în prezent, la om există experiență limitată privind supradozajul acut cu lopinavir/ritonavir.

Reacțiile adverse observate la câine au inclus salivație, vărsături și diaree/scaune anormale. La șoarece, șobolan și câine s-au observat semne de toxicitate care au inclus scăderea activității, ataxie, emaciere, deshidratare și tremor.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu lopinavir/ritonavir. Tratamentul supradozajului cu lopinavir/ritonavir constă în măsuri generale de susținere care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este necesar, substanța activă neabsorbită se elimină prin provocarea emezei sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru îndepărtarea substanței active neabsorbite se poate utiliza administrarea de cărbune activat. Deoarece lopinavir/ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie eficace pentru eliminarea semnificativă a substanței active.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR10.

#### Mecanism de acțiune

Lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a lopinavir/ritonavir. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* și are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfecante.

#### Modificări ale electrocardiograamei

Într-un studiu randomizat încrucișat controlat activ (moxifloxacină) și placebo la 39 adulți sănătoși, în ziua 3 a fost evaluat prin 10 măsurători, timp de peste 12 ore, intervalul QTcF. Valoarea maximă a diferenței medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) a intervalului QTcF față de grupul placebo a fost de 3,6 (6,3) în grupul la care s-au administrat lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, respectiv 13,1 (15,8) în grupul la care s-au administrat 800/200 mg de două ori pe zi. Prelungirea intervalului QRS de la 6 ms la 9,5 ms indusă de doza mare de lopinavir/ritonavir (800/200 mg de două ori pe zi) contribuie la prelungirea QT. La starea de echilibru, cele două regimuri au determinat în ziua 3 expuneri de aproximativ 1,5, respectiv, de 3 ori mai mari față de cele observate la lopinavir/ritonavir la dozele recomandate o dată pe zi sau de două ori pe zi. Niciun subiect nu a avut o prelungire a intervalului QTcF  $\geq 60$  msec față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, de 500 msec.

În același studiu, în ziua 3, la subiecții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire modestă a intervalului PR. Variația medie față de valoarea inițială a intervalului PR s-a modificat de la 11,6 ms la 24,4 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul maxim PR a fost de 286 msec și nu s-a observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).



## Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator și clinice a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absența serului uman, valoarea medie  $CE_{50}$  a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absența și în prezența serului uman 50%, valoarea medie  $CE_{50}$  a lopinavirului împotriva HIV-1<sub>HIB</sub> pe celule MT<sub>4</sub> a fost de 17 nM, respectiv 102 nM. În absența serului uman, valoarea medie  $CE_{50}$  a lopinavirului a fost de 6,5 nM față de câteva tulpini clinice de HIV-1.

## Rezistență

### *Selectarea rezistenței in vitro*

S-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie și cu lopinavir plus ritonavir, în proporții corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentrații plasmatice realizate de tratamentul cu lopinavir/ritonavir. Analizele fenotipice și genotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezența ritonavirului, în aceste raporturi de concentrație, nu are o influență măsurabilă asupra selecției virusurilor rezistente la lopinavir. În ansamblu, caracteristicile *in vitro* ale rezistenței fenotipice încrucișate între lopinavir și alți inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitate scăzută la ritonavir și indinavir, dar nu și cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir și nelfinavir.

### *Analiza rezistenței la pacienții netratați anterior cu ARV*

În studiile clinice în care s-a analizat un număr limitat de tulpini virale, nu s-a observat selectarea rezistenței la lopinavir la pacienții netratați anterior cu ARV care nu au avut rezistență semnificativă la inhibitori de protează la inițierea tratamentului. Vezi în continuare descrierea detaliată a studiilor clinice.

### *Analiza rezistenței la pacienții tratați anterior cu IP*

În 2 studii de Fază II și unul de Fază III, selecția rezistenței la lopinavir la pacienții cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale de la 19 subiecți tratați anterior cu inhibitori de protează care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul inițial la lopinavir/ritonavir și care a demonstrat rezistență crescută *in vitro* între faza inițială și recădere (definit ca apariție a noi mutații sau schimbare de 2 ori a susceptibilității fenotipice la lopinavir). Creșterea rezistenței a fost cel mai des întâlnită la pacienții ale căror tulpini virale inițiale au avut câteva mutații asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilității la lopinavir în faza inițială, mai mică de 40 ori. Mutațiile V82A, I54V și M46I au fost cel mai des întâlnite. Au fost observate de asemenea mutațiile L33F, I50V și V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale au demonstrat o creștere de 4,3 ori a  $CI_{50}$  comparativ cu tulpinile inițiale (de 6,2 - 43 ori, comparativ cu virusul sălbatic).

Corelații genotipice ale sensibilității fenotipice reduse la lopinavir la virusurile selectate de alți inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată *in vitro* împotriva a 112 tulpini clinice obținute de la pacienți cu absența răspunsului terapeutic la unul sau mai mulți inhibitori de protează. Următoarele mutații ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă *in vitro* la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V și L90M. Valoarea medie  $CE_{50}$  a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0-3, 4-5, 6-7 și 8-10 mutații la pozițiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 și 44,0 ori mai mare decât  $CE_{50}$  împotriva tipului sălbatic de HIV. Toate cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilității, au prezentat mutații la pozițiile 10, 54, 63 plus 82 și/sau 84. În plus, ele au prezentat o medie de 3 mutații la pozițiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 și 90. În plus față de mutațiile descrise mai sus, au fost observate mutațiile V32I și I47A ale tulpinilor de recădere cu reducerea susceptibilității la lopinavir la pacienții care au primit tratament cu lopinavir/ritonavir și au fost tratați anterior cu inhibitori de protează și au fost observate mutațiile I47A și L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilității la lopinavir la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lopinavir/ritonavir.

Concluziile privind relevanța apariției mutațiilor specifice sau a tipului mutațional se pot modifica în funcție de datele suplimentare și de aceea se recomandă consultarea sistemului curent de interpretare a rezultatelor testelor de evaluare a rezistenței.

#### *Activitatea antivirală a lopinavir/ritonavir la pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează*

La 56 pacienți, care nu au răspuns la tratamentul cu diferiți inhibitori de protează, a fost studiată semnificația clinică a sensibilității reduse la lopinavir in vitro, prin evaluarea răspunsului viral la tratamentul cu lopinavir/ritonavir, cu respectarea genotipului și fenotipului viral inițial.  $CE_{50}$  ale lopinavirului împotriva a 56 tulpini virale inițiale au fost de 0,6-96 ori mai mari decât  $CE_{50}$  împotriva tipului sălbatic de HIV. După 48 săptămâni de tratament cu lopinavir/ritonavir, efavirenz și INRT, s-au observat  $\leq 400$  copii/ml ARN HIV în plasmă la 93% (25/27), 73% (11/15), și 25% (2/8) dintre pacienții care au prezentat o reducere a sensibilității la lopinavir  $< 10$  ori, între 10 - 40 ori și  $> 40$  ori față de valoarea inițială. În plus, răspunsul viral a fost observat la 91% (21/23), 71% (15/21) și 33% (2/6) dintre pacienții cu 0-5, 6-7 și 8-10 mutații ale proteazei HIV asociate cu reducerea sensibilității in vitro la lopinavir. Deoarece acești pacienți nu au fost expuși anterior la lopinavir/ritonavir sau la efavirenz, o parte din răspuns poate fi atribuită activității antivirale a efavirenzului, în special la pacienții infectați cu un virus cu rezistență semnificativă la lopinavir. Studiul nu a inclus un grup de control cu pacienți la care să nu se administreze lopinavir/ritonavir.

#### Rezistență încrucișată

Activitatea inhibitorilor de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistență crescută la lopinavir după tratamentul cu lopinavir/ritonavir la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează. În 3 studii de Fază II și unul de Fază III cu lopinavir/ritonavir, efectuate la pacienți tratați anterior cu inhibitori de protează, prezența rezistenței încrucișate la alți inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au demonstrat evoluția rezistenței la lopinavir. Valoarea medie a  $CI_{50}$  a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini inițiale și de recădere a fost de 6,9 și respectiv de 63 ori comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fiecare a menținut (dacă a fost rezistență încrucișată inițială) și dezvoltat rezistență încrucișată importantă la indinavir, saquinavir și atazanavir. A fost notată o scădere redusă a activității amprenavirului, cu o creștere medie a  $CI_{50}$  de la 3,7 la 8 ori pentru tulpinile virale inițiale și respectiv tulpinile de recădere. Tulpinile au menținut susceptibilitatea la tipranavir cu o creștere medie a  $CI_{50}$  a tulpinilor inițiale și de recădere, de 1,9 și respectiv 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informații suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecției cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Aptivus.

#### Rezultate clinice

Efectele lopinavir/ritonavir (în asociere cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmatică ale ARN HIV și numărul  $CD_4$ +celule T) s-au investigat în studii controlate cu lopinavir/ritonavir pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

#### *Utilizare la adulți*

##### Pacienți fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863 a fost un studiu randomizat, dublu-orb s-a efectuat la 653 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care s-a administrat lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină și lamivudină. Valoarea medie a numărului inițial de  $CD_4$ +celule T a fost de 259 celule/ $mm^3$  (interval: între 2 și 949 celule/ $mm^3$ ) și ARN HIV-1 mediu inițial din plasmă a fost 4,9  $\log_{10}$  copii/ml (interval: între 2,6 și 6,8  $\log_{10}$  copii/ml).

Tabel 1

<b>Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N = 326)</b>	<b>Nelfinavir (N = 327)</b>
ARN HIV < 400 copii/ml*	75%	63%
ARN HIV < 50 copii/ml*†	67%	52%
Creștere medie față de numărul inițial de CD4+celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

† p < 0,001

O sută treisprezece pacienți tratați cu nelfinavir și 74 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir au avut peste 400 copii/ml ARN HIV în timpul tratamentului pe perioada dintre săptămânile 24 și 96. Dintre aceștia, tulpinile izolate de la 96 subiecți tratați cu nelfinavir și 51 subiecți tratați cu lopinavir/ritonavir au putut fi amplificate pentru testele de rezistență. Rezistența la nelfinavir, definită ca fiind prezența mutațiilor D30N sau L90M ale proteazei, a fost observată la 41/96 (43%) din subiecți. Rezistența la lopinavir, definită ca fiind prezența oricărei mutații primare sau active ale proteazei (vezi mai sus) a fost observată la 0/51 (0%) subiecți. Lipsa rezistenței la lopinavir a fost confirmată de analiza fenotipică.

Studiul M05-730 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric care a comparat tratamentul cu lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină cu tratamentul cu lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină la 664 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale. Având în vedere interacțiunea farmacocinetică dintre lopinavir/ritonavir și tenofovir (vezi pct. 4.5), este posibil ca rezultatele acestui studiu să nu fie strict extrapolabile la tratamentul cu lopinavir/ritonavir administrat cu alte antiretrovirale. Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 și au primit lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n = 333) sau lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n = 331). Stratificarea ulterioară în cadrul fiecărui grup a fost de 1:1 (comprimate versus capsule moi). Pacienților li s-au administrat fie comprimate fie capsule moi timp de 8 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-au administrat comprimate o dată pe zi sau de două ori pe zi în perioada de studiu rămasă. Pacienților li s-a administrat emtricitabină 200 mg o dată pe zi și tenofovir DF 300 mg o dată pe zi (echivalent a 245 mg tenofovir disoproxil). Non-inferioritatea, așa cum a fost definită prin protocol, a dozajului doză o dată pe zi comparativ cu dozajul de două ori pe zi a fost demonstrată dacă valoarea inferioară a intervalului de siguranță de 95% pentru diferența dintre proporțiile de subiecți responderi (o dată pe zi minus de două ori pe zi) a exclus -12% la săptămâna 48. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 39 ani (interval: 19 la 71); 75% au fost caucasieni și 78% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule CD4+celule T a fost de 216 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 20 la 775 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea inițială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 5,0 log<sub>10</sub> copii/ml (interval: 1,7 la 7,0 log<sub>10</sub> copii/ml).

Tabel 2

<b>Răspunsul virologic la pacienții înrolați în studiu în săptămâna 48 și săptămâna 96</b>						
-	<b>Săptămâna 48</b>			<b>Săptămâna 96</b>		
	<b>O dată pe zi</b>	<b>De două ori pe zi</b>	<b>Diferența (ÎI 95%)</b>	<b>O dată pe zi</b>	<b>De două ori pe zi</b>	<b>Diferența (ÎI 95%)</b>
<u>CN= Eșec</u>	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]
<u>Date observaționale</u>	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]
Creștere medie față de numărul inițial de CD4+celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Pe perioada celor 96 săptămâni de tratament au fost disponibile rezultatele testării rezistenței genotipice la 25 pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 26 pacienți din grupul „De două ori pe zi” care au avut răspuns virologic incomplet. În studiu, în grupul „O dată pe zi”, la niciun pacient nu s-a observat rezistență la lopinavir și, în grupul „De două ori pe zi”, la 1 pacient care a avut rezistență semnificativă la inhibitorii de protează la inițierea tratamentului, s-a observat în plus rezistență la lopinavir.

De asemenea, în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720), efectuat timp de 360 săptămâni de tratament, a fost observat răspuns virologic susținut la lopinavir/ritonavir (în asociere cu inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază). În acest studiu au fost tratați inițial cu lopinavir/ritonavir o sută de pacienți (din care 51 pacienți au primit 400/100 mg de două ori pe zi și 49 pacienți au primit fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămâna 48 și săptămâna 72, toți pacienții au fost incluși în studiul deschis lopinavir/ritonavir și au primit doza de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci și nouă pacienți (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, unul dintre acestea conducând la deces. Șaizeci și unu de pacienți au terminat studiul (35 pacienți au primit doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabel 3

<b>Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720</b>	
	<b>lopinavir/ritonavir (N = 100)</b>
ARN HIV < 400 copii/ml	61%
ARN HIV < 50 copii/ml (ITT)*	59%
Creștere medie față de numărul inițial de CD <sub>4</sub> +celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	501

Pe perioada celor 360 săptămâni de tratament, analiza genotipică a tulpinilor virale a fost efectuată cu succes la 19 din 28 pacienți cu peste 400 copii/ml ARN HIV confirmat și nu a pus în evidență mutații primare sau active ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 și 90) sau rezistență fenotipică pentru inhibitorii de protează.

#### *Pacienți cu tratament antiretroviral anterior*

Studiul M06-802 a fost un studiu randomizat deschis care a comparat siguranța, tolerabilitatea și efectul antiretroviral ale lopinavir/ritonavir comprimate administrat o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir comprimate administrat de două ori pe zi la 599 subiecți cu încărcături virale detectabile în perioada tratamentului antiretroviral. Pacienții nu au primit anterior tratament cu lopinavir/ritonavir. Ei au fost randomizați în proporție de 1:1 și au primit lopinavir/ritonavir de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n = 300) sau lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n = 299). Pacienților li s-a administrat cel puțin doi inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază selectați de către investigatori. Pacienții înrolați au fost anterior expuși moderat la IP, mai mult de jumătate dintre pacienți nu au primit niciodată anterior tratament cu IP și aproximativ 80% dintre pacienți au prezentat tulpini virale cu mai puțin de 3 mutații la IP. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 41 ani (interval: 21 la 73); 51% au fost caucazieni și 66% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule CD<sub>4</sub>+celule T a fost de 254 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 4 la 952 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea inițială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 4,3 log<sub>10</sub> copii/ml (interval: 1,7 la 6,6 log<sub>10</sub> copii/ml). Aproximativ 85% dintre pacienți au avut încărcătura virală < 100.000 copii/ml.

Tabel 4

<b>Răspunsul virologic în săptămâna 48 la pacienții înrolați în studiul 802</b>			
	<b>O dată pe zi</b>	<b>De două ori pe zi</b>	<b>Diferență [95% ÎI]</b>
CN= Eșec	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Date observaționale	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Creștere medie față de numărul inițial de CD4+celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Pe perioada celor 48 săptămâni de tratament au fost disponibile rezultatele testării rezistenței genotipice la 75 pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 75 pacienți din grupul „De două ori pe zi” care au avut răspuns virologic incomplet. La 6/75 (8%) pacienți din grupul „O dată pe zi” și la 12/77 (16%) pacienți din grupul „De două ori pe zi” s-au observat mutații primare ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 30, 32, 48, 50, 82, 84 și 90).

#### *Utilizare la copii*

M98-940 a fost un studiu deschis, în care s-a folosit forma farmaceutică lichidă de lopinavir/ritonavir la 100 copii, netratați anterior (44%) și tratați anterior (56%) cu antiretrovirale. Toți pacienții nu au fost tratați anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Pacienții au fost randomizați, fie pentru 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m<sup>2</sup>, fie pentru 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m<sup>2</sup>. De asemenea, la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat INRT. La pacienții tratați anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. Siguranța, eficacitatea și profilele farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice au fost evaluate după 3 săptămâni de tratament la fiecare subiect. Ulterior, toți pacienții au continuat cu doza de 300/75 mg pe m<sup>2</sup>. Vârsta medie a pacienților a fost de 5 ani (interval 6 luni-12 ani), 14 pacienți având vârsta sub 2 ani și 6 pacienți având vârsta de un an sau mai puțin. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD4+celule T a fost de 838 celule/mm<sup>3</sup> și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,7 log<sub>10</sub> copii/ml.

Tabel 5

<b>Rezultate în săptămâna 48: Studiu M98-940</b>		
	<b>Pacienți netratați anterior cu ARV (N = 44)</b>	<b>Pacienți tratați anterior cu ARV (N = 56)</b>
ARN HIV < 400 copii/ml	84%	75%
Creștere medie față de numărul inițial de CD4+celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 este un studiu multicentric prospectiv, randomizat, deschis care a evaluat profilul farmacocinetic, eficacitatea și siguranța administrării de două ori pe zi comparativ cu administrarea o dată pe zi a dozei de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate, în funcție de greutate, ca parte componentă a tratamentului antiretroviral (TARC) la copii infectați HIV-1 cu supresie a încărcăturii virale (n = 173). Copiii și adolescenții au fost eligibili atunci când au avut vârsta <18 ani, greutatea ≥15 kg, au primit TARC care a inclus lopinavir/ritonavir, au avut acid ribonucleic (ARN) a HIV-1 <50 copii/ml timp de cel puțin 24 săptămâni și au putut înghiți comprimate. În săptămâna 48, eficacitatea și siguranța lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate de două ori pe zi la copii și adolescenți (n = 87), au fost în concordanță cu concluziile privind eficacitatea și siguranța observate în studiile precedente la adulți și la copii și adolescenți la care s-a utilizat lopinavir/ritonavir două ori pe zi. Procentul pacienților eșec virologic confirmat ≥ 50 copii/ml în Săptămâna 48 de urmărire a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi (12%) decât la pacienții cărora li s-a administrat tratamentul de două ori pe zi (8%, p = 0,19), în principal ca urmare a scăderii aderenței în grupul cu o singură administrare pe zi.

Datele de eficacitate care favorizează tratamentul de două ori pe zi sunt întărite de parametri farmacocinetici distinctivi care favorizează semnificativ tratamentul de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lopinavirului administrat concomitent cu ritonavir au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. În timpul studiilor la pacienții infectați cu HIV, administrarea lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori zilnic a realizat o valoare medie a concentrațiilor plasmatică la starea de echilibru de lopinavir de 15 - 20 ori mai mare decât cele realizate de ritonavir la pacienții infectați cu HIV. Concentrațiile plasmatică ale ritonavirului au fost mai mici decât 7% din cele obținute prin administrarea de ritonavir 600 mg de două ori pe zi.  $CE_{50}$  antivirală *in vitro* a lopinavirului a fost de aproximativ 10 ori mai mică decât cea a ritonavirului. Rezultă că activitatea antivirală a lopinavir/ritonavir se datorează lopinavirului.

### Absorbție

Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg lopinavir/ritonavir de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricție de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentrației plasmatică maxime  $\pm$  DS pentru lopinavir ( $C_{max}$ ) de  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . ASC a lopinavirului în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie de  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ . La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinație cu ritonavirul nu a fost stabilită.

### Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Administrarea unei doze unice de 400/100 mg lopinavir/ritonavir comprimate cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 56% provenite din grăsimi) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar nu s-a asociat cu modificări semnificative ale  $C_{max}$  și ale  $ASC_{inf}$ . De aceea, comprimatele de lopinavir/ritonavir pot fi administrate cu sau fără alimente. De asemenea, s-a dovedit că medicamentul lopinavir/ritonavir comprimate are o variabilitate farmacocinetică mai mică în toate condițiile de alimentație comparativ cu lopinavir/ritonavir capsule moi.

### Distribuție

La starea de echilibru, lopinavirul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 98-99%. Lopinavirul se leagă atât de alfa-1 glicoproteina acidă (AGA) cât și de albumină, cu o afinitate mai mare pentru AGA. La starea de echilibru, legarea lopinavirului de proteine rămâne constantă în intervalul concentrațiilor realizate de 400/100 mg lopinavir/ritonavir de două ori pe zi și este similară atât pentru subiecții sănătoși cât și pentru cei infectați cu HIV .

### Biotransformare

Studii *in vitro* cu microzomi hepatici umani arată că lopinavirul este metabolizat în principal prin oxidare. Lopinavirul este metabolizat în proporție mare de sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, aproape exclusiv de izoenzima CYP3A. Ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A inhibând metabolizarea lopinavirului și crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. Un studiu cu lopinavir  $^{14}\text{C}$  efectuat la om a arătat că 89% din radioactivitatea plasmatică după administrarea unei doze unice de 400/100 mg lopinavir/ritonavir s-a datorat substanței active netransformate. La om, s-au identificat cel puțin 13 metaboliți ai lopinavirului produși prin oxidare. Perechile epimerice 4-oxo și 4-hidroxi sunt metaboliții majori cu activitate antivirală, dar reprezintă numai cantități foarte mici din radioactivitatea plasmatică totală. Ritonavirul a dovedit că induce enzime metabolice, determinând inducția propriei sale metabolizări și probabil a metabolizării lopinavirului. În timpul administrării repetate concentrațiile dinaintea dozei următoare de lopinavir scad treptat, realizând concentrații stabile după aproximativ 10 zile-2 săptămâni.

## Eliminare

După o doză de 400/100 mg <sup>14</sup>C lopinavir /ritonavir, aproximativ 10,4± 2,3% și 82,6± 2,5% din cantitatea de lopinavir <sup>14</sup>C poate fi regăsită în urină, respectiv în materiile fecale. Aproximativ 2,2% și 19,8% din doza administrată se elimină prin urină, respectiv materii fecale sub formă de lopinavir nemodificat. După administrări repetate, mai puțin de 3% din doza de lopinavir se excretă nemodificată prin urină. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al lopinavirului (concentrația maximă - concentrația dinaintea dozei următoare), pentru un interval dintre doze de 12 ore, este în medie de 5-6 ore și clearance-ul aparent după administrare orală (Cl/F) este de 6 - 7 l/oră.

Dozaj o dată pe zi: a fost evaluată farmacocinetica lopinavir/ritonavir administrat o dată pe zi la pacienți infectați cu HIV care nu au primit anterior tratament antiretroviral. S-a administrat lopinavir/ritonavir 800/200 mg în asociere cu emtricitabină 200 mg și tenofovir DF 300 mg ca parte a tratamentului administrat o dată pe zi. Doze repetate de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni fără restricții alimentare (n = 16) au avut ca rezultat o medie ± DS a concentrației plasmatice maxime (C<sub>max</sub>) de lopinavir de 14,8 ± 3,5 μg/ml după aproximativ 6 ore de la administrare. Media valorilor minime a concentrației la starea de echilibru înainte de doza administrată dimineața a fost de 5,5 ± 5,4 μg/ml. ASC a lopinavir în timpul intervalului de 24 de ore între doze a fost, în medie, de 206,5 ± 89,7 μg•h/ml.

Comparativ cu tratamentul cu administrare de două ori pe zi, tratamentul cu administrare o dată pe zi este asociat cu scăderea valorilor C<sub>min</sub>/C<sub>max</sub> cu aproximativ 50%.

## Grupe speciale de pacienți

### *Copii*

Există date limitate de farmacocinetică la copiii cu vârsta sub 2 ani. La un total de 53 copii a fost studiată farmacocinetica dozelor de lopinavir/ritonavir 100/25 mg comprimate de două ori pe zi, în funcție de greutate, fără utilizarea nevirapinei. ASC medie la starea de echilibru pentru lopinavir ± deviația standard, C<sub>max</sub> și C<sub>12</sub> au fost 112,5 ± 37,1 μg•h/ml, 12,4 ± 3,5 μg/ml și respectiv 5,71 ± 2,99 μg/ml. Dozele în funcție de greutate de două ori pe zi fără nevirapină au determinat concentrații plasmatice de lopinavir asemănătoare cu cele obținute la pacienții adulți cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

### *Sex, rasă și vârstă*

Farmacocinetica lopinavir/ritonavir nu a fost studiată la vârstnici. La pacienții adulți nu s-a observat nici o diferență farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

### *Sarcină și postpartum*

Într-un studiu deschis de farmacocinetică, 12 gravide infectate cu HIV care aveau mai puțin de 20 săptămâni de sarcină care primeau tratament antiretroviral combinat au primit inițial lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (două comprimate a câte 200/50 mg) de două ori pe zi până la vârsta gestațională de 30 săptămâni. La vârsta gestațională de 30 săptămâni, doza a fost crescută la 500/125 mg (două comprimate a câte 200/50 mg plus un comprimat a 100/25 mg) de două ori pe zi până la 2 săptămâni postpartum. Concentrațiile plasmatice de lopinavir au fost măsurate în patru perioade a câte 12 ore în al doilea trimestru (20-24 săptămâni de sarcină), al treilea trimestru înainte de creșterea dozei (30 de săptămâni de sarcină), al treilea trimestru după creșterea dozei (32 săptămâni de sarcină) și la 8 săptămâni postpartum. Creșterea dozei nu a cauzat o creștere semnificativă a concentrației plasmatice de lopinavir.

Într-un alt studiu deschis de farmacocinetică, 19 gravide infectate cu HIV au primit în timpul sarcinii lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi ca parte a tratamentului antiretroviral combinat în timpul sarcinii înainte de concepție. Pentru analiza farmacocinetică a nivelurilor totale și a nivelurilor libere ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir au fost colectate o serie de probe de sânge înainte de administrare și la intervale de timp pe parcursul a 12 de ore în trimestrul 2 și trimestrul 3, la naștere și 4-6 săptămâni postpartum (la femeile care au continuat tratamentul după naștere).

Datele farmacocinetice la femeile gravide infectate cu HIV-1 care au primit lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi sunt prezentate în Tabelul 6 (vezi pct. 4.2).

Tabel 6

<b>Media (CV%) parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la gravide infectate cu HIV</b>			
<b>Parametru farmacocinetic</b>	<b>Trimestrul 2 n = 17*</b>	<b>Trimestrul 3 n = 23</b>	<b>Postpartum n = 17**</b>
ASC <sub>0-12</sub> µg•hr/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>predoză</sub> µg/mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pentru C <sub>max</sub>			
** n = 16 pentru C <sub>predoză</sub>			

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica lopinavir/ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al lopinavirului este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală nu se anticipează o scădere a clearance-ului total.

#### *Insuficiență hepatică*

Parametrii farmacocinetici în starea de echilibru pentru lopinavir la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu pacienții infectați cu HIV cu funcție hepatică normală în condițiile administrării de doze multiple de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creștere limitată a concentrației lopinavirului total cu aproximativ 30%, fără relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studii de toxicitate după doze repetate efectuate la rozătoare și câine au identificat organe țintă majore cum sunt ficatul, rinichiul, tiroida, splina și hematiile circulante. Modificările hepatice au indicat inflamație celulară cu degenerare focală. Dacă expunerea care determină aceste modificări era comparabilă sau sub expunerea clinică la om, dozele la animale au fost de peste 6 ori mai mari decât doza recomandată clinic. La șoarece a fost evidențiată o degenerare tubulară renală ușoară la o expunere de cel puțin două ori mai mare decât cea realizată terapeutic la om; rinichiul nu a fost afectat la șobolan și câine. La șobolan scăderea tiroxinei plasmatică a determinat o creștere a eliberării TSH rezultând hipertrofie celulară foliculară la nivelul glandei tiroide. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea administrării substanței active și au lipsit la șoarece și câine. La șobolan, dar nu și la șoarece și câine, s-au observat anizocitoză Coombs negativă și poikilocitoză. La șobolan, dar nu și la alte specii, s-a produs mărirea splinei cu histiocitoză. Colesterolul plasmatic a fost crescut la rozătoare, dar nu la câine, trigliceridele au fost crescute numai la șoarece.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace (HERG) au fost inhibitate cu 30% la cea mai mare concentrație de lopinavir/ritonavir testată, corespunzător unei expuneri la lopinavir totale de 7 ori și de 15 ori concentrațiile plasmatiche libere realizate la om în cazul dozei maxime terapeutice recomandate. În contrast, concentrații plasmatiche similare de lopinavir/ritonavir nu a determinat întârziere în repolarizarea fibrelor cardiace Purkinje canine. O concentrație mai mică a lopinavir/ritonavir nu produce un blocaj semnificativ al canalelor de potasiu (HERG). Studiile privind distribuția tisulară la șobolan, nu au evidențiat o retenție cardiacă semnificativă a substanței active; ASC la 72 ore la nivelul inimii a fost de aproximativ 50% din ASC plasmatică. Prin urmare, se anticipează ca valorile concentrațiilor de lopinavir la nivelul cordului să nu fie semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmatiche.

La câine, s-au observat pe electrocardiogramă unde U proeminente, asociate cu un interval PR prelungit și bradicardie. S-a presupus că aceste efecte au fost determinate de tulburările electrolitice.



Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date preclinice, cu toate acestea nu trebuie excluse potențialele efecte cardiace ale acestui medicament la om (vezi pct. 4.4 și 4.8).

La șobolan, la doze materno toxice, s-au observat embriofetotoxicitatea (pierderea sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scăderea greutatei fătului, frecvența crescută a malformațiilor scheletice) și toxicitatea în dezvoltarea postnatală (scăderea ratei de supraviețuire a puilor). Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice materno și la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

Studiile de carcinogenitate pe termen lung cu lopinavir/ritonavir la șoarece au dovedit un potențial non-genotoxic, mitogen de inducere a tumorilor hepatice, în general considerat a avea o relevanță mică la om.

Studiile de carcinogenitate la șobolan nu au evidențiat efecte tumorigene. Lopinavir/ritonavirul nu s-a dovedit a avea efect mutagen sau clastogen într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo* care au inclus testul mutației reversibile bacteriene Ames, testul limfomului la șoarece, testul micronucleilor la șoarece și testele defectelor cromozomiale pe limfocite umane.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul comprimatului

Laurat de sorbitan  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Copovidonă  
Stearil fumarat de sodiu

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Hidroxiopropilceluloză  
Talc  
Dioxid de siliciu (coloidal anhidru)  
Polisorbat 80

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Flacoane din PEID: A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din OPA/Al/PVC-aluminiu. Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

- 60 (2 cutii de 30 sau 2 cutii de 30 x 1 doză unitară) comprimate filmate.

Flacon din PEID cu capac filetat din polipropilenă, sigiliu de aluminiu sudat prin inducție și desicant.

Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

- 1 flacon de 60 comprimate filmate.

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din OPA/Al/PVC-aluminiu. Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

- 120 (4 cutii de 30 sau 4 cutii de 30 x 1 doză unitară) sau 360 (12 cutii de 30) comprimate filmate.

Flacon din PEID cu capac filetat din polipropilenă, sigiliu de aluminiu sudat prin inducție și desicant.

Mărimile de ambalaj disponibile sunt:

- 1 flacon de 120 comprimate filmate.
- Ambalaj multiplu conținând 360 (3 flacoane de 120) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 14 Ianuarie 2016.

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 noiembrie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(ilor) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prevăzute în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervenții de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu /risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 (4 ambalaje de 30) comprimate filmate  
120 x 1 (4 ambalaje de 30 x 1) comprimate filmate  
360 (12 ambalaje de 30) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
30 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/004 - 120 comprimate filmate  
EU/1/15/1067/006 - 120 x 1 comprimate filmate  
EU/1/15/1067/005 - 360 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
A nu se înghiți desicantul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/008

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU DE FLACOANE (CU CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

Ambalaj multiplu: 360 (3 flacoane de 120) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
A nu se înghiți desicantul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU DE FLACOANE (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

Componentă a unui ambalaj multiplu, ne se poate vinde separat.

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A nu se înghiți desicantul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de lopinavir combinat cu 50 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

120 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA EXTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 (2 ambalaje de 30) comprimate filmate  
60 x 1 (2 ambalaje de 30 x 1) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIA INTERIOARĂ A AMBALAJULUI DE BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

30 comprimate filmate  
30 x 1 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/001 – 60 comprimate filmate  
EU/1/15/1067/002 – 60x1 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Mylan Pharmaceuticals Limited

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE (FLACON)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.  
A nu se înghiți desicantul.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**

**FLACON (ETICHETĂ)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg comprimate filmate  
lopinavir/ritonavir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține 100 mg de lopinavir combinat cu 25 mg de ritonavir ca potențator farmacocinetic.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

60 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în termen de 120 de zile după prima deschidere.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/15/1067/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Nu este cazul.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

Nu este cazul.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg comprimate filmate lopinavir/ritonavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Cum să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris și pentru ce se utilizează**

- Medicul dumneavoastră v-a prescris lopinavir/ritonavir pentru a vă ajuta în controlul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). Lopinavir/ritonavir realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecției în organismul dumneavoastră.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
- Lopinavir/ritonavir este folosit de copii cu vârsta de cel puțin 2 ani, adolescenți și adulți infectați cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
- Lopinavir/ritonavir conține substanțele active lopinavir și ritonavir. Lopinavir/ritonavir este un medicament antiretroviral. Aparține unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
- Lopinavir/ritonavir se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris**

##### **Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris dacă:**

- sunteți alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- aveți afecțiuni hepatice severe.

##### **Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:**

- astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală);
- midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietății și/sau a dificultăților la adormire);
- pimizidă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei);

- quetiapină (utilizată pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);
- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
- cisapridă (utilizată pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
- amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
- lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosin (utilizat la bărbați pentru tratamentul simptomelor determinate de creșterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP)));
- acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecțiilor pielii determinate de *Staphylococc*, cum sunt impetigo și dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir (utilizat pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân);
- avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție);
- sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Pentru informații privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiți lista medicamentelor de mai jos de la punctul ‘Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris’.**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente întrebați medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luați pentru celelalte afecțiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

### **Atenționări și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte să utilizați Lopinavir/Ritonavir Viatris.

### **Informații importante**

- Persoanele tratate cu lopinavir/ritonavir pot să dezvolte în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și SIDA. De aceea, este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

### **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut sau copilul dumneavoastră are/a avut**

- **Hemofilie** de tip A și B deoarece lopinavir/ritonavir poate crește riscul de sângerare.
- **Diabet zaharat** deoarece s-a raportat creșterea zahărului în sânge la pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir.
- Istoric de **afecțiuni ale ficatului** deoarece pacienții cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial fatale.



### **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are**

- Greață, vărsături, dureri abdominale, dificultăți la respirație și slăbiciune severă a musculaturii picioarelor și brațelor deoarece aceste simptome indică creșterea valorilor acidului lactic în sânge.
- Sete, urinare frecventă, vedere încețoșată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creșterea valorilor zahărului în sânge.
- Greață, vărsături, dureri abdominale precum și creșterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamația pancreasului) și aceste simptome pot sugera această boală.
- La unii pacienți cu infecție HIV avansată și cu istoric de infecții oportuniste, pot să apară semne și simptome de inflamație a unei infecții anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătățirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.  
După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri permanente și durere** (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultăți în mișcare deoarece unii pacienți care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcției sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câțiva dintre numeroșii factori de risc de apariție a acestei afecțiuni.
- **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
- Simptome de amețelă, stare de confuzie, leșin sau senzație de bătăi cardiace anormale. Lopinavir/ritonavir poate cauza modificări ale ritmului și a activității electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

### **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**

#### **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.**

- antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib și nilotinib, de asemenea vincristină și vinblastină);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar și warfarină);
- antidepressive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
- medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină și valproat);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi de asemenea '**Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris**' de mai sus);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
- medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecție (de exemplu sildenafil și tadalafil);
- acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor (de exemplu osteomielită);

- medicamente pentru inimă incluzând:
  - digoxină
  - blocante ale canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
  - medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
- antagoniști CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
- inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
- medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
- medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus, rapamicină, tacrolimus);
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat (de exemplu bupropionă);
- medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
- medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
- inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (de exemplu efavirenz, nevirapină);
- contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de pastile pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive**);
- inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedative (de exemplu midazolam administrat prin injecție);
- corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon).

Pentru informații privind medicamentele pe care nu trebuie să le luați concomitent cu lopinavir/ritonavir, **citiți lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

#### **Medicamente pentru tulburări de erecție (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Nu luați lopinavir/ritonavir** dacă utilizați în prezent avanafil sau vardenafil.
- Nu trebuie să luați lopinavir/ritonavir concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul. **Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris** de mai sus).
- Dacă luați sildenafil sau tadalafil concomitent cu lopinavir/ritonavir, puteți prezenta riscul de reacții adverse cum sunt tensiune arterială mică, leșin, tulburări de vedere și erecție prelungită cu durată de peste 4 ore. Dacă erecția durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiți **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

#### **Contraceptive**

- Dacă luați un contraceptiv oral sau utilizați un pastile contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizați o metodă de contracepție suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece lopinavir/ritonavir poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale și a celor sub formă de pastile.

## Sarcina și alăptarea

- Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă intenționați să aveți un copil, sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

## Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale lopinavir/ritonavir asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă apare orice reacție adversă (de exemplu greață) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activități în siguranță. Dacă este cazul, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## Lopinavir/Ritonavir Viatris conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică „practic nu conține sodiu”.

## 3. Cum să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris

Este important să înghițiți comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Viatris întregi, fără să le mestecați, sparge sau sfărâmați. Pacienții care au dificultăți la înghițirea comprimatelor trebuie să verifice disponibilitatea unor forme de prezentare mai adecvate.

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur sigur cum trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

## Cât și când trebuie să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris?

### Utilizarea la adulți

- La adult doza uzuală este de 400 mg/100 mg de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Pacienții adulți care nu au utilizat anterior alte medicamente antiretrovirale pot să ia de asemenea lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza de lopinavir/ritonavir care trebuie administrată. Pacienții adulți care au luat anterior alte medicamente antiretrovirale pot lua lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800/200 mg, dacă medicul decide că este cazul.
- Nu trebuie să se utilizeze lopinavir/ritonavir o dată pe zi concomitent cu efavirenz, nevirapină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

### Utilizarea la copii

- Pentru copii, medicul dumneavoastră stabilește doza exactă (numărul de comprimate) în funcție de înălțimea și greutatea copilului.
- Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Există, de asemenea, lopinavir/ritonavir sub formă de comprimate filmate 100 mg/25 mg. Este disponibil lopinavir/ritonavir soluție orală pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult decât trebuie din Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Dacă v-ați dat seama că ați luat mai mult decât trebuie din lopinavir/ritonavir, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă nu puteți lua legătura cu medicul dumneavoastră, adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris**

#### Dacă luați lopinavir/ritonavir de două ori pe zi

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Dacă luați lopinavir/ritonavir o dată pe zi

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 12 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 12 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră întrerupeți utilizarea Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Nu întrerupeți tratamentul și nu modificați doza zilnică de lopinavir/ritonavir fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Lopinavir/ritonavir trebuie administrat întotdeauna de două ori pe zi, în fiecare zi pentru a permite controlul infecției cu HIV, indiferent de cât de bine vă simțiți.
- Luând lopinavir/ritonavir, așa cum vi s-a recomandat, asigură cea mai bună șansă de a întârzia dezvoltarea rezistenței la medicament.
- În cazul în care o reacție adversă vă împiedică să luați lopinavir/ritonavir așa cum v-a fost recomandat, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Trebuie să aveți întotdeauna lopinavir/ritonavir la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveți nevoie de spitalizare, asigurați-vă că aveți suficient lopinavir/ritonavir, cel puțin până când puteți procura din nou medicamentul.
- Continuați să luați medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, lopinavir/ritonavir poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiți reacțiile adverse provocate de lopinavir/ritonavir de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicații ale infecției cu HIV.

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

**Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat acest medicament.**

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitați asistență medicală.

**Foarte frecvente:** pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

- diaree;
- greață;
- infecții ale căilor respiratorii superioare.

**Frecvente:** pot să afecteze până la 1 persoană din 10

- inflamație a pancreasului;
- vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară și superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamație a pancreasului).
- umflare sau inflamație a stomacului, intestinului subțire și a colonului;
- creștere a concentrațiilor colesterolului în sânge, creștere a concentrațiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
- scădere a capacității organismului de a controla concentrația zahărului în sânge, inclusiv diabetul zaharat, scădere în greutate;
- număr scăzut de globule roșii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecțiilor;
- erupție trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
- amețeli, anxietate, dificultăți la adormire;
- senzație de oboseală, slăbiciune și lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
- hemoroizi;
- inflamație a ficatului, inclusiv creștere a enzimelor hepatice;
- reacții alergice incluzând urticarie și inflamație a gurii;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- mărirea ganglionilor limfatici;
- impotență, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruației;
- tulburări ale mușchilor cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare, durere articulară, durere musculară și de spate;
- leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
- transpirații nocturne, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecții ale pielii, inflamații ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau țesuturi.

**Mai puțin frecvente:** pot să afecteze până la 1 persoană din 100

- vise anormale;
- pierdere sau modificare a simțului gustului;
- căderea părului;
- o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
- formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
- inflamație a vaselor de sânge și a capilarelor;
- inflamație a căilor biliare;
- tremurături necontrolate ale corpului;
- constipație;
- inflamație a venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
- uscăciune a gurii;
- incapacitatea de a vă controla intestinele;

- inflamație a primei porțiuni a intestinului subțire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
- prezența de globule roșii în urină;
- colorarea în galben a pielii și a albului ochilor (icter);
- depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
- lipsa funcționării testiculelor;
- debutul unor simptome determinate de o infecție inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunității);
- creștere a poftei de mâncare;
- valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roșii din sânge) în sânge;
- scădere a dorinței sexuale;
- inflamație a rinichilor;
- distrugerea țesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
- leziuni sau ulceratii la nivelul cavității bucale, inflamație a stomacului și intestinelor;
- insuficiență renală;
- distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
- zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, țuit sau șuierătură;
- tremurături;
- închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii dumneavoastră);
- vertij (senzație de învârtire);
- tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
- creștere în greutate.

**Rare:** poate afecta până la 1 din 1000 persoane

- erupții și pustule severe sau care pun viața în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

**Cu frecvență necunoscută:** frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect. Puteți de asemenea să raportați reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți ajuta la furnizarea mai multor informații referitoare la siguranța acestui medicamentului.

## **5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris**

A nu se lăsa acest medicament vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru recipiente din plastic, a se utiliza în termen de 120 de zile de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Substanțele active sunt lopinavir și ritonavir.
- Celelalte componente sunt laurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru, copovidonă, stearil fumarat de sodiu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, hidroxipropilceluloză, talc, polisorbato 80.

### Cum arată Lopinavir/Ritonavir Viatris și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg sunt de culoare albă, filmate, ovale, biconvexe, cu margine teșită, marcate cu „MLR3” pe o față a comprimatului și neted pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în ambalaje multiple de blistere de 120, 120 x 1 (4 cutii de 30 sau 30 x 1) sau 360 (12 cutii de 30) comprimate filmate și în flacoane din plastic (conținând un desicant, care **nu** trebuie consumat) de 120 de comprimate filmate și un ambalaj multiplu conținând 360 (3 flacoane de 120) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

### Fabricantul:

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.



## Prospect: Informații pentru utilizator

### Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg comprimate filmate lopinavir/ritonavir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece acesta conține informații importante pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Cum să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Conținutul ambalajului și informații

#### **1. Ce este Lopinavir/Ritonavir Viatris și pentru ce se utilizează**

- Medicul dumneavoastră v-a prescris lopinavir/ritonavir pentru a vă ajuta în controlul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). Lopinavir/ritonavir realizează acest lucru prin încetinirea extinderii infecției în organismul dumneavoastră.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA.
- Lopinavir/ritonavir este folosit de copiii cu vârsta de cel puțin 2 ani, adolescenți și adulți infectați cu HIV, virusul care provoacă SIDA.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris conține substanțele active lopinavir și ritonavir. Lopinavir/ritonavir este un medicament antiretroviral. Aparține unui grup de medicamente numit inhibitori de protează.
- Lopinavir/ritonavir se prescrie pentru utilizare în asociere cu alte medicamente antivirale. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră și va stabili care medicamente sunt cele mai bune pentru dumneavoastră.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să utilizeze Lopinavir/Ritonavir Viatris**

##### **Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris dacă:**

- sunteți alergic la lopinavir, ritonavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6);
- aveți afecțiuni severe ale ficatului.

##### **Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente:**

- astemizol sau terfenadină (utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul simptomelor alergice – aceste medicamente pot fi disponibile fără prescripție medicală);
- midazolam forma de administrare orală (se înghite), triazolam (utilizate pentru tratamentul anxietății și/sau a tulburărilor de somn);
- pimizidă (utilizată pentru tratamentul schizofreniei);

- quetiapină (utilizată pentru tratamentul schizofreniei, tulburării bipolare și tulburării majore depresive);
- lurasidonă (utilizat pentru tratamentul depresiei);
- ranolazină (utilizat pentru tratamentul durerii cronice în piept [angina pectorală]);
- cisapridă (utilizată pentru tratamentul anumitor tulburări la nivelul stomacului);
- ergotamină, dihidroergotamină, ergonovină, metilergonovină (utilizate în tratamentul durerilor de cap);
- amiodaronă, dronedaronă (utilizate în tratamentul tulburărilor de ritm cardiac);
- lovastatină, simvastatină (utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge);
- lomitapidă (utilizat pentru scăderea colesterolului din sânge);
- alfuzosin (utilizat la bărbați pentru tratamentul simptomelor determinate de creșterea volumului prostatei (hiperplazie benignă de prostată (HBP)));
- acid fusidic (utilizat pentru tratamentul infecțiilor pielii determinate de *Staphylococc*, cum sunt impetigo și dermatita infectată). Acidul fusidic utilizat în tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor trebuie să fie utilizat sub supravegherea medicului (vezi pct. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- colchicină (medicament pentru tratamentul gutei) dacă aveți probleme ale rinichilor și/sau ale ficatului (vezi pct. **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- elbasvir/grazoprevir (utilizate pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir (utilizat pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C [VHC]);
- neratinib (utilizat pentru tratamentul cancerului de sân)
- avanafil sau vardenafil (utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție);
- sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară). În cazul în care sildenafil este utilizat pentru tratamentul tulburărilor de erecție, acesta poate fi luat numai cu acordul medicului (vezi punctul **Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris**);
- preparate care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Pentru informații privind alte medicamente care necesită grijă deosebită, **citiți lista medicamentelor de la punctul de mai jos ‘Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatris’.**

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente întrebați medicul dumneavoastră dacă este necesară fie schimbarea tratamentului pe care îl luați pentru celelalte afecțiuni, fie schimbarea tratamentului antiretroviral.

### **Atenționări și precauții**

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să utilizați Lopinavir/Ritonavir Viatris.

### **Informații importante**

- Persoanele tratate cu lopinavir/ritonavir pot să dezvolte în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și SIDA. De aceea, este important să rămâneți sub supravegherea medicului dumneavoastră în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

### **Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți/ați avut sau copilul dumneavoastră are/a avut**

- **Hemofilie** de tip A și B deoarece lopinavir/ritonavir poate crește riscul de sângerare.
- **Diabet zaharat** deoarece s-a raportat creșterea zahărului în sânge la pacienții tratați cu lopinavir/ritonavir.
- Istoric de **afecțiuni ale ficatului** deoarece pacienții cu istoric de boli ale ficatului, inclusiv hepatită B sau C, au un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și potențial fatale.

## Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau copilul dumneavoastră are

- Greață, vărsături, dureri abdominale, dificultăți la respirație și slăbiciune severă a musculaturii picioarelor și brațelor deoarece aceste simptome indică creșterea valorilor acidului lactic în sânge.
- Sete, urinare frecventă, vedere încețoșată sau scădere în greutate deoarece acestea pot indica creșterea valorilor zahărului în sânge.
- Greață, vărsături, dureri abdominale precum și creșterea trigliceridelor (grăsimi în sânge) sunt considerate factori de risc pentru pancreatită (inflamația pancreasului) și aceste simptome pot sugera această boală.
- La unii pacienți cu infecție HIV avansată și cu istoric de infecții oportuniste, pot să apară semne și simptome de inflamație ale unei infecții anterioare la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se crede că aceste simptome sunt cauzate de îmbunătățirea răspunsului imunitar al organismului, ajutând organismul să lupte împotriva infecțiilor care au fost prezente fără simptome vizibile.  
După ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV, în afară de infecțiile oportuniste, pot să apară de asemenea boli autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă țesutul sănătos al corpului). Tulburări autoimune pot să apară după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome, cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremurături sau hiperactivitate, vă rugăm spuneți imediat medicului dumneavoastră pentru ca acesta să vă stabilească tratamentul necesar.
- **Rigiditate articulară, dureri permanente și durere** (în special ale șoldului, genunchiului și umărului) și dificultăți în mișcare deoarece unii pacienți care utilizează aceste medicamente pot dezvolta o boală a oaselor numită osteonecroză (distrugerea țesutului osos cauzată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata tratamentului antiretroviral asociat, utilizarea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă (reducerea funcției sistemului imun), indice mare al masei corporale, printre altele, pot fi câțiva din numeroșii factori de risc de apariție a acestei afecțiuni.
- **Dureri musculare**, sensibilitate sau slăbiciune, în special în asociere cu utilizarea acestor medicamente. În cazuri rare aceste tulburări musculare pot fi grave.
- Simptome de amețelă, stare de confuzie, leșin sau senzație de bătăi cardiace anormale. Lopinavir/ritonavir poate cauza modificări ale ritmului și a activității electrice ale inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi observate pe ECG (electrocardiogramă).

## Alte medicamente și Lopinavir/Ritonavir Viatrix

### Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau ați putea lua orice alte medicamente.

- antibiotice (de exemplu rifabutină, rifampicină, claritromicină);
- medicamente împotriva cancerului (de exemplu abemaciclib, afatinib, apalutamidă, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei precum dasatinib și nilotinib, de asemenea vincristină și vinblastină);
- anticoagulante (de exemplu dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, vorapaxar și warfarină);
- antidepresive (de exemplu trazodonă, bupropionă);
- medicamente antiepileptice (de exemplu carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, lamotrigină și valproat);
- antifungice (de exemplu ketoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicament pentru tratamentul gutei (de exemplu colchicină). Nu trebuie să luați Lopinavir/Ritonavir Viatrix împreună cu colchicina dacă aveți probleme cu rinichii și/sau cu ficatul (vezi și '**Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatrix**' de mai sus);
- medicament pentru tratamentul tuberculozei (bedaquilină, delamanid);
- medicamente antivirale utilizate în tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitei C (VHC) la adulți (de exemplu glecaprevir/pibrentasvir și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamente pentru tratamentul tulburărilor de erecție (de exemplu sildenafil și tadalafil);
- acid fusidic utilizat pentru tratamentul de lungă durată al infecțiilor oaselor și articulațiilor (de exemplu osteomielită);

- medicamente pentru inimă incluzând:
  - digoxină
  - blocanți ale canalelor de calciu (de exemplu felodipină, nifedipină, nicardipină);
  - medicamente utilizate pentru corectarea tulburărilor de ritm cardiac (de exemplu bepridil, lidocaină cu administrare sistemică, chinidină);
- antagoniști CCR5 HIV (de exemplu maraviroc);
- inhibitori de integrază HIV-1 (de exemplu raltegravir);
- medicamente utilizate pentru tratarea numărului mic de trombocite (de exemplu, fostamatinib);
- levotiroxină (utilizat pentru tratamentul problemelor tiroidei);
- medicamente utilizate pentru scăderea colesterolului din sânge (de exemplu atorvastatină, lovastatină, rosuvastatină sau simvastatină);
- medicamente utilizate pentru tratamentul astmului bronșic și al altor afecțiuni ale plămânilor cum este boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) (de exemplu salmeterol);
- medicamente utilizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (de exemplu bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamente care afectează sistemul imunitar (de exemplu ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus);
- medicamente utilizate pentru a vă ajuta să vă lăsați de fumat (de exemplu bupropionă);
- medicamente pentru calmarea durerii (de exemplu fentanil);
- medicamente asemănătoare morfinei (de exemplu metadonă);
- inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT) (de exemplu efavirenz, nevirapină)
- contraceptive orale sau utilizarea contraceptivelor sub formă de pastile pentru a preveni sarcina (vezi punctul de mai jos intitulat **Contraceptive**);
- inhibitori de protează (de exemplu fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedative (de exemplu midazolam administrat prin injecție);
- corticosteroizi (de exemplu dexametazonă, propionat de fluticazonă, etinilestradiol, triamcinolon).

Pentru informații privind medicamentele pe care nu trebuie să le luați concomitent cu lopinavir/ritonavir, **citiți lista medicamentelor de mai sus ‘Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris concomitent cu oricare dintre următoarele medicamente’.**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați, ați luat recent sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

### **Medicamente pentru tulburările de erecție (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Nu luați lopinavir/ritonavir** dacă utilizați în prezent avanafil sau vardenafil.
- Nu trebuie să luați lopinavir/ritonavir concomitent cu sildenafil utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (tensiune arterială crescută în artera pulmonară) (vezi, de asemenea, punctul **Nu luați Lopinavir/Ritonavir Viatris** de mai sus).
- Dacă luați sildenafil sau tadalafil concomitent cu lopinavir/ritonavir, puteți prezenta risc de reacții adverse cum sunt tensiune arterială mică, leșin, tulburări de vedere și erecție prelungită cu durată de peste 4 ore. Dacă erecția durează mai mult de 4 ore, trebuie să primiți **imediat** îngrijiri medicale pentru a evita lezarea definitivă a penisului. Medicul dumneavoastră poate să vă explice aceste simptome.

### **Contraceptive**

- Dacă luați un contraceptiv oral sau utilizați un pastile contraceptiv pentru prevenirea sarcinii, trebuie să utilizați o metodă de contracepție suplimentară sau diferită (de exemplu prezervativul), deoarece lopinavir/ritonavir poate să reducă eficacitatea contraceptivelor orale și a celor sub formă de pastile.

## Sarcina și alăptarea

- Spuneți **imediat** medicul dumneavoastră dacă intenționați să aveți un copil, sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau dacă alăptați.
- Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.
- Alăptarea nu este recomandată la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

## Conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor

Nu au fost studiate în mod specific efectele posibile ale lopinavir/ritonavir asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă apare orice reacție adversă (de exemplu greață) care vă afectează capacitatea de a efectua aceste activități în siguranță. Dacă este cazul adresați-vă medicului dumneavoastră.

## Lopinavir/Ritonavir Viatrix conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică „practic nu conține sodiu”.

## 3. Cum să luați Lopinavir/Ritonavir Viatrix

Este important să înghițiți comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Viatrix întregi, fără să le mestecați, sparge sau sfărâmați. Pacienții care au dificultăți la înghițirea comprimatelor trebuie să verifice disponibilitatea unor forme de prezentare mai adecvate.

Întotdeauna luați acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum trebuie să luați medicamentul dumneavoastră.

## Cât și când trebuie să luați Lopinavir/Ritonavir Viatrix?

### Utilizarea la adulți

- La adult doza uzuală este de 400 mg/100 mg de două ori pe zi, adică la intervale de 12 ore, în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Pacienții adulți care nu au utilizat anterior alte medicamente antiretrovirale pot să ia de asemenea lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800 mg/200 mg. Medicul dumneavoastră vă va spune care este doza de lopinavir/ritonavir care trebuie administrată. Pacienții adulți care au luat anterior alte medicamente antiretrovirale pot lua lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi în doză de 800/200 mg, dacă medicul decide că este cazul.
- Nu trebuie să se utilizeze lopinavir/ritonavir o dată pe zi concomitent cu efavirenz, nevirapină, carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.
- Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

### Utilizarea la copii cu vârsta de 2 ani și peste

- Pentru copii, medicul dumneavoastră stabilește doza exactă (numărul de comprimate) în funcție de înălțimea și greutatea copilului.
- Lopinavir/ritonavir comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

Lopinavir/ritonavir este, de asemenea, disponibil sub formă de comprimate filmate de 200 mg/50 mg. Alte forme ale acestui medicament pot fi mai potrivite pentru copii; adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră luați mai mult decât trebuie din Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Dacă v-ați dat seama că ați luat mai mult decât trebuie din lopinavir/ritonavir, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă nu puteți lua legătura cu medical dumneavoastră, adresați-vă unității de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră uitați să luați Lopinavir/Ritonavir Viatris**

#### *Dacă luați lopinavir/ritonavir de două ori pe zi*

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 6 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 6 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### *Dacă luați lopinavir/ritonavir o dată pe zi*

- Dacă observați că ați omis o doză în decurs de 12 ore de la doza obișnuită, luați doza omisă cât mai curând posibil și apoi continuați tratamentul după schema de administrare obișnuită stabilită de către medicul dumneavoastră.
- Dacă observați că ați omis o doză la mai mult de 12 ore de la doza obișnuită, nu luați doza uitată. Luați doza următoare după schema de administrare obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră întrerupeți utilizarea Lopinavir/Ritonavir Viatris**

- Nu întrerupeți tratamentul și nu modificați doza zilnică de lopinavir/ritonavir fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.
- Lopinavir/ritonavir trebuie administrat întotdeauna de două ori pe zi, în fiecare zi pentru a permite controlul infecției cu HIV, indiferent de cât de bine vă simțiți.
- Luând lopinavir/ritonavir, așa cum vi s-a recomandat, asigură cea mai bună șansă de a întârzia dezvoltarea rezistenței la medicament.
- În cazul în care o reacție adversă vă împiedică să luați lopinavir/ritonavir așa cum v-a fost recomandat, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Trebuie să aveți întotdeauna lopinavir/ritonavir la îndemână, pentru a nu rămâne fără medicament. În timpul călătoriilor sau când aveți nevoie de spitalizare, asigurați-vă că aveți suficient lopinavir/ritonavir, cel puțin până când puteți procura din nou medicamentul.
- Continuați să luați medicamentul până când medicul dumneavoastră vă recomandă altfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, lopinavir/ritonavir poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să deosebiți reacțiile adverse provocate de lopinavir/ritonavir de cele ale altor medicamente luate concomitent sau de cele determinate de complicații ale infecției cu HIV.

În timpul tratamentului infecției cu HIV pot să crească greutatea și valorile grăsimilor și ale glucozei în sânge. Acest lucru, într-o anumită măsură, este legat de restabilirea stării de sănătate și a stilului de viață și uneori, creșterea valorilor grăsimilor din sânge este legată de medicamentele pentru HIV în sine. Medicul dumneavoastră vă va evalua în legătură cu aceste modificări.

**Următoarele reacții adverse au fost raportate de către pacienții care au luat acest medicament.**

Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră despre aceste simptome sau oricare altele. Dacă simptomele persistă sau se agravează, solicitați asistență medicală.

**Foarte frecvente:** pot să afecteze mai mult de 1 persoană din 10

- diaree;
- greață;
- infecții ale căilor respiratorii superioare.

**Frecvente:** pot să afecteze până la 1 persoană din 10

- inflamație a pancreasului;
- vărsături, mărire a abdomenului, durere în partea inferioară și superioară a abdomenului, eliminare de gaze, indigestie, scădere a poftei de mâncare, reflux din stomac în esofag care poate provoca durere;
- **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți greață, vărsați sau aveți dureri abdominale deoarece acestea pot fi sugestive pentru apariția pancreatitei (inflamație a pancreasului).
- umflare sau inflamație a stomacului, intestinului subțire și a colonului;
- creștere a concentrațiilor colesterolului în sânge, creștere a concentrațiilor trigliceridelor (un tip de grăsime) în sânge, tensiune arterială crescută;
- scădere a capacității organismului de a controla concentrația zahărului în sânge, inclusiv diabet zaharat, scădere în greutate;
- număr scăzut de globule roșii în sânge, număr scăzut de globule albe în sânge, celule care sunt utilizate de obicei în lupta împotriva infecțiilor;
- erupție trecătoare pe piele, eczemă, acumulări de cruste cutanate grase;
- amețeli, anxietate, dificultăți la adormire;
- senzație de oboseală, slăbiciune și lipsa energiei, durere de cap, inclusiv migrenă;
- hemoroizi;
- inflamație a ficatului, inclusiv creștere a enzimelor hepatice;
- reacții alergice incluzând urticarie și inflamație a gurii;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare;
- mărirea ganglionilor limfatici;
- impotență, sângerare menstruală abundentă sau prelungită sau lipsa menstruației;
- tulburări ale mușchilor cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare, durere articulară, durere musculară și de spate;
- leziuni ale nervilor din sistemului nervos periferic;
- transpirații nocturne, mâncărimi, erupție trecătoare pe piele inclusiv pustule pe piele, infecții ale pielii, inflamații ale porilor pielii sau părului, acumulare de lichide în celule sau țesuturi.

**Mai puțin frecvente:** pot să afecteze până la 1 persoană din 100

- vise anormale;
- pierdere sau modificare a simțului gustului;
- cădere a părului;
- o modificare pe electrocardiograma (ECG) dumneavoastră numită bloc atrioventricular;
- formare de plăci la nivelul peretelui interior al arterelor care pot să determine infarct miocardic sau accident vascular cerebral;
- inflamație a vaselor de sânge și a capilarelor;
- inflamație a căilor biliare;
- tremurături necontrolate ale corpului;
- constipație;
- inflamație a venelor profunde asociată unui cheag de sânge;
- uscăciune a gurii;
- incapacitatea de a vă controla intestinalele;

- inflamație a primei porțiuni a intestinului subțire imediat după stomac, leziuni sau ulcer la nivelul tractului digestiv, sângerări din tractul intestinal sau rect;
- prezența de globule roșii în urină;
- colorarea în galben a pielii și a albului ochilor (icter);
- depozite de grăsime în ficat, ficat mărit;
- lipsa funcționării testiculelor;
- debutul unor simptome determinate de o infecție inaparentă în organismul dumneavoastră (reconstrucție a imunității);
- creștere a poftei de mâncare;
- valori anormal de crescute ale bilirubinei (un pigment produs prin distrugerea globulelor roșii din sânge) în sânge;
- scădere dorinței sexuale;
- inflamație a rinichilor;
- distrugerea țesutului osos cauzată de aportul scăzut de sânge la nivelul zonei;
- leziuni sau ulceratii la nivelul cavității bucale, inflamație a stomacului și intestinelor;
- insuficiență renală;
- distrugere a fibrelor musculare rezultând eliberarea componentelor fibrelor musculare (mioglobină) în fluxul sanguin;
- zgomote în ureche sau în ambele urechi, cum sunt zumzet, țuit sau șuierătură;
- tremurături;
- închidere incompletă a unei valve (valva tricuspidă a inimii);
- vertij (senzație de învârtire);
- tulburări la nivelul ochiului, tulburări de vedere;
- creștere în greutate.

**Rare:** poate afecta până la 1 din 1000 persoane

- erupții și pustule severe sau care pun viața în pericol pe piele (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf).

**Cu frecvență necunoscută:** frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- pietre la rinichi.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă aveți orice reacție adversă spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta include orice posibilă reacție adversă nemenționată în acest prospect. Puteți de asemenea să raportați reacțiile adverse direct prin sistemul național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți ajuta la furnizarea mai multor informații referitoare la siguranța acestui medicamentului.

## **5. Cum se păstrează Lopinavir/Ritonavir Viatris**

A nu se lăsa acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Pentru recipiente din plastic, a se utiliza în termen de 120 de zile de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.



## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Substanțele active sunt lopinavir și ritonavir.
- Celelalte componente sunt laurat de sorbitan, dioxid de siliciu coloidal anhidru, copovidonă, stearil fumarat de sodiu, hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol, hidroxipropilceluloză, talc, polisorbata 80.

### Cum arată Lopinavir/Ritonavir Viatris și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg sunt de culoare albă, filmate, ovale, biconvexe, cu margine teșită, marcate cu „MLR4” pe o față a comprimatului și neted pe cealaltă față.

Ele sunt disponibile în ambalaje multiple de blistere de 60 sau 60 x 1 (2 cutii de 30 sau 30 x 1) de comprimate filmate și în flacoane din plastic (conținând un desicant, care **nu** trebuie consumat) de 60 de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

### Fabricantul:

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

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Viatris UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Viatriis Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

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

**France**

Viatriis Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Viatriis SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

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

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Viatriis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu>.