

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg filmomhulde tabletten zijn gele, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten van ongeveer 19,0 mm lang en 10,2 mm breed, met de inscriptie "H" op de ene kant en "L3" op de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

De keuze om met HIV-1 geïnfecteerde patiënten, die reeds ervaring hebben met protease-remmers, met Lopinavir/Ritonavir Accord te behandelen dient te worden gebaseerd op individuele virale resistentie-testen en de behandelingsgeschiedenis van patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Lopinavir/Ritonavir Accord dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van HIV-infectie.

Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten moeten heel worden ingeslikt en niet worden gekauwd, gebroken of fijngemalen.

#### Dosering

##### *Volwassenen en adolescenten*

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

##### *Pediatrische patiënten (2 jaar en ouder)*

Bij kinderen van 40 kg of zwaarder of bij kinderen met een lichaamsoppervlak (LO)\* groter dan 1,4 m<sup>2</sup> kunnen de volwassendoseringen van Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten (400/100 mg tweemaal daags) gebruikt worden. De 200/50 mg tabletten zijn niet geschikt voor kinderen die minder dan 40 kg

wegen of met een LO tussen 0,5 en 1,4 m<sup>2</sup>. Op basis van de gegevens die momenteel beschikbaar zijn, dient lopinavir/ritonavir niet eenmaal daags te worden toegediend aan pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1).

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

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

#### *Kinderen jonger dan 2 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van Lopinavir/Ritonavir Accord bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.2 maar een aanbeveling over de dosering kan niet worden gedaan.

#### *Gelijktijdige behandeling: Efavirenz of nevirapine*

De volgende tabel bevat doseringsrichtlijnen voor Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten, gebaseerd op het lichaamsoppervlak, wanneer deze gebruikt worden in combinatie met efavirenz of nevirapine bij kinderen die de tabletten heel kunnen doorslikken. Sommige van deze doses kunnen met Lopinavir/Ritonavir Accord niet bereikt worden.

<b>Richtlijnen voor dosering bij kinderen bij gelijktijdig gebruik met efavirenz of nevirapine</b>	
Lichaamsoppervlak (m <sup>2</sup> )	Aanbevolen dosering lopinavir/ritonavir (mg) tweemaal daags.
≥ 0,5 tot < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 tot < 1,2	300/75 mg*
≥ 1,2 tot < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg*

Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten dienen niet te worden gekauwd, gebroken of fijngemalen.

\* Deze dosis kan met dit product niet worden bereikt, omdat daarvoor een dosis van 100/25 mg vereist is. Controleer of lopinavir/ritonavir in de sterkte 100/25 mg verkrijgbaar is van een ander merk.

#### *Verminderde leverfunctie*

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

#### *Verminderde nierfunctie*

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

#### *Zwangerschap en postpartum*

- De dosis lopinavir/ritonavir hoeft niet te worden aangepast tijdens de zwangerschap en postpartum.
- Toediening van lopinavir/ritonavir eenmaal daags wordt niet aanbevolen bij zwangere vrouwen door het ontbreken van farmacokinetische en klinische gegevens.

#### Wijze van toediening

Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten moeten oraal worden toegediend en heel worden ingeslikt en niet worden gekauwd, gebroken of fijngemalen. Lopinavir/Ritonavir Accord kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

### 4.3 Contra-indicaties

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

Ernstige leverinsufficiëntie.

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

Geneesmiddelenklasse	Geneesmiddelen binnen de klasse	Rationale
<i>Verhoogde spiegels van gelijktijdig toegediend geneesmiddel</i>		
Alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptor antagonist	Alfuzosine	Verhoogde plasmaconcentraties van alfuzosine, wat kan leiden tot ernstige hypotensie. Gelijktijdige toediening met alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Antiarritmica	Amiodaron, dronedaron	Verhoogde plasmaconcentraties van amiodaron en dronedaron. Daardoor wordt het risico op aritmieën of andere ernstige bijwerkingen verhoogd (zie rubriek 4.5).
Antibiotica	Fusidinezuur	Verhoogde plasmaconcentraties van fusidinezuur. Gelijktijdige toediening met fusidinezuur is bij dermatologische infecties gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Oncolytica	Neratinib	Verhoogde plasmaconcentraties van neratinib, wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Venetoclax	Verhoogde plasmaconcentraties van venetoclax. Verhoogd risico op tumorlyssyndroom bij het starten van de behandeling en tijdens de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.5).
Anti-jichtmiddelen	Colchicine	Verhoogde plasmaconcentraties van colchicine. Kans op ernstige en/of levensbedreigende reacties bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4 en 4.5).
Antihistaminica	Astemizol, terfenadine	Verhoogde plasmaconcentraties van astemizol en terfenadine. Daardoor wordt het risico op aritmieën door deze middelen verhoogd (zie rubriek 4.5).
Antipsychotica/ Neuroleptica	Lurasidon	Verhoogde plasmaconcentraties van lurasidon wat het risico op ernstige en/of levensbedreigende reacties kan verhogen (zie rubriek 4.5).
	Pimozide	Verhoogde plasmaconcentraties van pimozide. Daardoor wordt het risico op ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen van dit

		middel verhoogd (zie rubriek 4.5).
	Quetiapine	Verhoogde plasmaconcentraties van quetiapine, welke kunnen leiden tot coma. Gelijktijdige toediening met quetiapine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
Ergot-alkaloïden	Dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Verhoogde plasmaconcentraties van ergotderivaten die leiden tot een acute ergot-intoxicatie, inclusief vasospasme en ischemie (zie rubriek 4.5).
Motiliteitsbevorderende middelen	Cisapride	Verhoogde plasmaconcentraties van cisapride. Daardoor wordt het risico op ernstige aritmieën door dit middel verhoogd (zie rubriek 4.5).
Hepatitis C-virus direct werkende antivirale middelen	Elbasvir/grazoprevir	Verhoogde kans op alanineaminotransaminase (ALAT)-verhoging (zie rubriek 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir	Verhoogde plasmaconcentraties van paritaprevir; waarbij verhoogde kans op alanineaminotransaminase (ALAT)-verhoging (zie rubriek 4.5).
Lipidenmodificerende middelen HMG Co-A reductaseremmers	Lovastatine, simvastatine	Verhoogde plasmaconcentraties van lovastatine en simvastatine; daardoor wordt het risico op myopathie inclusief rabdomyolyse verhoogd (zie rubriek 4.5)
Microsomaal triglyceriden transferproteïne- (MTTP-) remmer	Lomitapide	Verhoogde plasmaconcentraties van lomitapide (zie rubriek 4.5).
Fosfodiësterase (PDE5) remmers	Avanafil	Verhoogde plasmaconcentraties van avanafil (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
	Sildenafil	Alleen gecontra-indiceerd indien gebruikt voor pulmonale arteriële hypotensie (PAH). Verhoogde plasmaconcentraties van sildenafil. Daardoor wordt de kans op met sildenafil geassocieerde bijwerkingen (waaronder hypotensie en syncope) verhoogd. Zie rubrieken 4.4 en 4.5 voor gelijktijdige toediening van sildenafil aan patiënten met erectiele disfunctie.
	Vardenafil	Verhoogde plasmaconcentraties van vardenafil (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
Sedativa/hypnotica	Oraal midazolam, triazolam	Verhoogde plasmaconcentraties van oraal midazolam en triazolam. Daardoor wordt het risico op extreme sedatie en ademhalingsdepressie door deze middelen verhoogd. Zie rubriek 4.5 voor voorzorgen bij parenterale toediening van midazolam.
<b>Verlaagde spiegels van lopinavir/ritonavir</b>		

Kruidengeneesmiddelen	Sint-janskruid	Kruidenpreparaten die sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> ) bevatten, vanwege het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderd klinisch effect van lopinavir en ritonavir (zie rubriek 4.5).
-----------------------	----------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Patiënten met reeds bestaande afwijkingen

###### *Verminderde leverfunctie*

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

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

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

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

###### *Verminderde nierfunctie*

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

###### *Hemofilie*

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

###### Pancreatitis

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

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

### Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom

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

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

### Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroiden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden HIV-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

### PR-intervalverlenging

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

### Gewicht en metabole parameters

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

### Interacties met geneesmiddelen

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

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

Gelijktijdige toediening van delamanid met een sterke CYP3A-remmer (zoals lopinavir/ritonavir) kan de blootstelling aan de delamanid metaboliet, welke geassocieerd wordt met QTc-verlenging, verhogen. Als gelijktijdige toediening van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt

geacht, dan wordt daarom zeer regelmatige ECG-monitoring aanbevolen gedurende de volledige behandelperiode met delamanid (zie rubriek 4.5 en zie de SmPC van delamanid).

Er zijn levensbedreigende en fatale geneesmiddeleninteracties gemeld bij patiënten die behandeld werden met colchicine en sterke CYP3A4-remmers, zoals ritonavir. Gelijktijdige toediening met colchicine dient vermeden te worden bij patiënten met nier- en/of leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3 en 4.5).

De combinatie van Lopinavir/Ritonavir Accord met:

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

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

#### *(PDE5) remmers*

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

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

Lopinavir/Ritonavir Accord kan concentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen doen verhogen en dit kan resulteren in een toename van hun cardiale bijwerkingen. Cardiale bijwerkingen zijn gerapporteerd bij Lopinavir/Ritonavir Accord in preklinische studies; daarom kunnen de potentiële cardiale effecten van Lopinavir/Ritonavir Accord op dit moment niet worden uitgesloten (zie rubrieken 4.8 en 5.3).

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

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

#### Overige

Lopinavir/Ritonavir Accord geneest HIV-infectie of aids niet. Mensen die Lopinavir/Ritonavir Accord gebruiken kunnen nog steeds infecties ontwikkelen of andere met HIV of aids samenhangende ziekten.

#### *Natrium*

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

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

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

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

##### *Interactietabel*

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

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

<b>Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per therapeutisch gebied</b>	<b>Effecten op geneesmiddel-concentratie</b>  <b>Meetkundig gemiddelde verandering (%) in AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Mechanisme van interactie</b>	<b>Klinische aanbeveling aangaande gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Accord</b>
<b><i>Antiretrovirale middelen</i></b>		
<i>Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase remmers (NRTI's)</i>		
Stavudine, lamivudine	Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Abacavir, zidovudine	Abacavir, zidovudine: Concentraties kunnen afnemen vanwege toegenomen glucuronidering door lopinavir/ritonavir.	De klinische significantie van afgenomen abacavir- en zidovudineconcentraties is niet bekend.
Tenofoviridisoproxil-fumaraat (DF), 300 mg QD (gelijkwaardig aan 245 mg tenofoviridisoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig. Hogere tenofovirconcentraties zouden bijwerkingen die geassocieerd worden met tenofovir, waaronder nieraandoeningen, kunnen verergeren.



<i>Non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTI's)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	De dosering van de Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten dient te worden verhoogd naar 500/125 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (In vergelijking met 400/100 mg BID alleen toegediend)	Lopinavir/Ritonavir Accord mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met efavirenz.
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	De dosering van de Lopinavir/Ritonavir Accord tabletten dient te worden verhoogd naar 500/125 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met nevirapine. Lopinavir/Ritonavir Accord mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met nevirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	Etravirine : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔ (remming van CYP3A enzymen)	Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Accord met rilpivirine veroorzaakt een toename in de plasmaconcentraties van rilpivirine, maar het is niet nodig de dosis aan te passen.
<i>HIV CCR5-antagonist</i>		
Maraviroc	Maraviroc AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	De dosering van maraviroc dient te worden verlaagd naar 150 mg tweemaal daags wanneer deze gelijktijdig wordt toegediend met Lopinavir/Ritonavir Accord 400/100 mg tweemaal daags.
<i>Integraseremmer</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Gelijktijdige toediening met andere HIV-proteaseremmers (PI's)</i>		
Volgens de huidige behandelingsrichtlijnen wordt combinatietherapie met proteaseremmers over het algemeen niet aanbevolen.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg	Fosamprenavir: Amprenavirconcentraties	Gelijktijdige toediening van een verhoogde dosis fosamprenavir

BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  of  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	nemen significant af.	(1400 mg BID) met lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) aan patiënten die voorbehandeld zijn met proteaseremmers, resulteerde in een hogere incidentie van gastrointestinale bijwerkingen en verhogingen van de triglyceriden met het combinatieregime zonder verhoging van virologische effectiviteit, vergeleken met de standaarddosering fosamprenavir/ritonavir. Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen. Lopinavir/Ritonavir Accord mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3,5-voudig C <sub>max</sub> : ↓ (in vergelijking met indinavir 800 mg TID alleen) ↔ (in vergelijking met historische vergelijking)	Geschikte doseringen voor deze combinatie, met betrekking tot effectiviteit en veiligheid, zijn nog niet vastgesteld
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen wordt niet aanbevolen.
<i>Maagzuurremmende middelen</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Ranitidine (150 mg enkele dosis)	Ranitidine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
<i>Alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorantagonist</i>		
Alfuzosine	Alfuzosine: Naar verwachting zullen concentraties van alfuzosine toenemen vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat de alfuzosine-gerelateerde toxiciteit, waaronder hypotensie, kan toenemen.
<i>Analgetica</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Verhoogd risico op bijwerkingen (ademhalingsdepressie, sedatie) door verhoogde plasmaconcentraties, vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Nauwgezette controle op bijwerkingen (met name ademhalingsdepressie maar ook sedatie) wordt aanbevolen wanneer fentanyl gelijktijdig wordt toegediend met Lopinavir/Ritonavir Accord.
<i>Anti-angineus</i>		
Ranolazine	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van ranolazine toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en ranolazine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) vanwege het hogere

		risico op aritmieën en andere ernstige bijwerkingen.
<i>Antiarritmica</i>		
Amiodaron, dronedaron	Amiodaron, dronedaron: plasmaconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met amiodaron of dronedaron is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) omdat het risico op aritmieën en andere ernstige bijwerkingen verhoogd kan zijn.
Digoxine	Digoxine: Plasmaconcentraties kunnen toenemen vanwege P-glycoproteïneremming door lopinavir/ritonavir. De toegenomen digoxinespiegel kan na verloop van tijd dalen, doordat P-gp-inductie zich ontwikkelt.	Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische digoxineconcentraties, indien beschikbaar, wordt aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en digoxine. Extra voorzichtigheid dient te worden toegepast bij het voorschrijven van Lopinavir/Ritonavir Accord bij patiënten die digoxine gebruiken, omdat het acute remmende effect van ritonavir op P-gp naar verwachting de digoxinespiegels significant doet toenemen. Starten van digoxine bij patiënten die reeds Lopinavir/Ritonavir Accord gebruiken leidt naar verwachting tot een beperktere toename van digoxineconcentraties.
Bepidil, systemisch lidocaïne en kinidine	Bepidil, systemisch lidocaïne, kinidine: Concentraties kunnen toenemen bij gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir.	Voorzichtigheid is geboden en controle van de therapeutische geneesmiddelconcentratie wordt aanbevolen, indien beschikbaar.
<i>Antibiotica</i>		
Clarithromycine	Clarithromycine: Matige toenames in de AUC van clarithromycine worden verwacht vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Bij patiënten met verminderde nierfunctie (CrCL <30 ml/min) dient doseringsverlaging van clarithromycine te worden overwogen (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van clarithromycine met Lopinavir/Ritonavir Accord aan patiënten met verminderde lever- of nierfunctie.
<i>Cytostatica en kinaseremmers</i>		
Abemaciclib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door ritonavir.	Gelijktijdige toediening van abemaciclib en Lopinavir/Ritonavir Accord moet vermeden worden. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, dient de Samenvatting van de productkenmerken van abemaciclib te worden geraadpleegd voor aanbevolen dosisaanpassing. Controleer nauwlettend op abemaciclib-gerelateerde bijwerkingen.

Apalutamide	<p>Apalutamide is een matige tot sterke CYP3A4-inductor en dit kan leiden tot een verminderde blootstelling aan lopinavir/ritonavir.</p> <p>Serumconcentraties van apalutamide kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Een afname van de blootstelling aan Lopinavir/Ritonavir Accord kan resulteren in een mogelijk verlies van virologische respons. Bovendien kan gelijktijdige toediening van apalutamide en Lopinavir/Ritonavir Accord leiden tot ernstige bijwerkingen, zoals insulden vanwege hogere apalutamidespiegels. Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Accord en apalutamide wordt niet aanbevolen.</p>
<p>Afatinib</p> <p>(ritonavir 200 mg tweemaal daags)</p>	<p>Afatinib: AUC: ↑ Cmax: ↑</p> <p>De mate van de toename is afhankelijk van het inname-moment van ritonavir.</p> <p>Vanwege BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) en acute P-gp remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van afatinib met Lopinavir/Ritonavir Accord. Raadpleeg voor dosisaanpassingen de SmPC van afatinib. Controleer nauwlettend op afatinib-gerelateerde bijwerkingen.</p>
Ceritinib	<p>Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A- en P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ceritinib met Lopinavir/Ritonavir Accord. Raadpleeg voor dosisaanpassingen de SmPC van ceritinib. Controleer nauwlettend op ceritinib-gerelateerde bijwerkingen</p>
De meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib, vincristine, vinblastine	<p>De meeste tyrosinekinaseremmers zoals dasatinib en nilotinib, maar ook vincristine en vinblastine: Verhoogd risico op bijwerkingen door verhoogde serumconcentraties, vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Nauwlettende controle op de verdraagbaarheid van deze cytostatica.</p>
Encorafenib	<p>Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van encorafenib en Lopinavir/Ritonavir Accord kan de blootstelling aan encorafenib verhogen, wat het risico op toxiciteit kan verhogen inclusief het risico op ernstige bijwerkingen, zoals verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige toediening van encorafenib en Lopinavir/Ritonavir Accord dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en Lopinavir/Ritonavir Accord moet worden gebruikt, dient de patiënt voor de veiligheid nauwlettend te worden gecontroleerd.</p>
Fostamatinib	<p>Verhoogde blootstelling aan fostamatinib-metaboliet R406.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van fostamatinib en Lopinavir/Ritonavir Accord kan de blootstelling aan de fostamatinib-metaboliet R406 verhogen, wat leidt tot dosisgerelateerde bijwerkingen</p>

		zoals hepatotoxiciteit, neutropenie, hypertensie of diarree. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van fostamatinib voor aanbevelingen voor dosisverlaging als dergelijke voorvallen optreden.
Ibrutinib	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van ibrutinib en Lopinavir/Ritonavir Accord kan de blootstelling aan ibrutinib verhogen waardoor het risico op toxiciteit kan toenemen, inclusief het risico op tumorlyssyndroom. Gelijktijdige toediening van ibrutinib en Lopinavir/Ritonavir Accord dient vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico en Lopinavir/Ritonavir Accord moet gebruikt worden, dient de dosis ibrutinib te worden verlaagd tot 140 mg en de patiënt nauwlettend te worden gecontroleerd op toxiciteit.
Neratinib	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door ritonavir.	Gelijktijdig gebruik van neratinib met Lopinavir/Ritonavir Accord is gecontra-indiceerd vanwege mogelijke ernstige en/of levensbedreigende reacties, waaronder hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.3).
Venetoclax	Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Serumconcentraties kunnen verhoogd zijn vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir. Dit resulteert in een verhoogd risico op tumorlyssyndroom bij het starten van de behandeling en de dosisopbouwfase (zie rubriek 4.3 en de SmPC van venetoclax).  Voor patiënten die de dosisopbouwfase hebben afgerond en een stabiele dagelijkse venetoclax dosering krijgen, dient de venetoclax-dosering met minimaal 75% te worden verlaagd wanneer ook sterke CYP3A-remmers worden gebruikt (zie doseringsinstructies in de SmPC van venetoclax). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen gerelateerd aan venetoclax-toxiciteit.
<i>Anticoagulantia</i>		
Warfarine	Warfarine: Concentraties kunnen worden beïnvloed bij gelijktijdige toediening met lopinavir/ritonavir door CYP2C9-inductie.	Het wordt aanbevolen de INR (international normalised ratio) te controleren.
Rivaroxaban	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153%	Gelijktijdige toediening van rivaroxaban en Lopinavir/Ritonavir

(Ritonavir 600 mg tweemaal daags)	$C_{max}$ : ↑ 55% Vanwege remming van CYP3A en P-gp door lopinavir/ritonavir.	Accord kan de blootstelling aan rivaroxaban verhogen wat het risico op bloeding kan verhogen. Het gebruik van rivaroxaban wordt niet aanbevolen bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met Lopinavir/Ritonavir Accord (zie rubriek 4.4).
Vorapaxar	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van vorapaxar met Lopinavir/Ritonavir Accord wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van vorapaxar).
<i>Anticonvulsiva</i>		
Fenytoïne	Fenytoïne: De steady-stateconcentraties namen matig af vanwege CYP2C9- en CYP2C19-inductie door lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Concentraties nemen af vanwege CYP3A-inductie door fenytoïne.	Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het gelijktijdig toedienen van fenytoïne met Lopinavir/Ritonavir Accord. Fenytoïnespiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik met lopinavir/ritonavir. Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne kan een verhoging van de Lopinavir/Ritonavir Accord-dosering worden overwogen. Dosisaanpassing is niet geëvalueerd in de klinische praktijk. Lopinavir/Ritonavir Accord mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met fenytoïne.
Carbamazepine en fenobarbital	Carbamazepine: Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door carbamazepine en fenobarbital.	Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van carbamazepine of fenobarbital met Lopinavir/Ritonavir Accord. Carbamazepine- en fenobarbitalspiegels moeten gecontroleerd worden bij gelijktijdig gebruik met Lopinavir/Ritonavir Accord. Bij gelijktijdige toediening met carbamazepine of fenobarbital kan een verhoging van de Lopinavir/Ritonavir Accord-dosering worden overwogen. Dosisaanpassing is niet geëvalueerd in de klinische praktijk. Lopinavir/Ritonavir Accord mag niet eenmaal daags toegediend worden in combinatie met carbamazepine en fenobarbital.
Lamotrigine en valproaat	Lamotrigine: AUC: ↓ 50% $C_{max}$ : ↓ 46% $C_{min}$ : ↓ 56%  Door inductie van lamotrigineglucuronidatie Valproaat: ↓	Wanneer Lopinavir/Ritonavir Accord en valproïnezuur of valproaat gelijktijdig worden gegeven, moet de patiënt nauwlettend gecontroleerd worden op een verminderd VPA-effect.  <u>Bij patiënten die op het moment dat ze starten of stoppen met</u>

		<p><u>Lopinavir/Ritonavir Accord de onderhoudsdosering van lamotrigine nemen</u>: het kan nodig zijn de dosis lamotrigine te verhogen wanneer Lopinavir/Ritonavir Accord wordt toegevoegd, of te verlagen wanneer met Lopinavir/Ritonavir Accord wordt gestopt; daarom moet het plasmalamotrigine gecontroleerd worden, voornamelijk voor en gedurende 2 weken na het starten of stoppen met Lopinavir/Ritonavir Accord om te zien of een dosisaanpassing van lamotrigine nodig is.</p> <p><u>Bij patiënten die momenteel Lopinavir/Ritonavir Accord nemen en starten met lamotrigine</u>: aanpassing van de aanbevolen dosisverhoging van lamotrigine zou niet nodig moeten zijn.</p>
<i>Antidepressiva en Anxiolytica</i>		
Trazodon enkele dosis  (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-voudig</p> <p>De bijwerkingen misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en syncope werden waargenomen na gelijktijdige toediening van trazodon en ritonavir.</p>	<p>Het is niet bekend of de combinatie van Lopinavir/Ritonavir Accord een vergelijkbare toename van de blootstelling aan trazodon veroorzaakt. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden toegepast en een lagere dosering van trazodon dient te worden overwogen.</p>
<i>Antischimmelmiddelen</i>		
Ketoconazol en itraconazol	<p>Ketoconazol, itraconazol: Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Hoge doses van ketoconazol en itraconazol (&gt; 200 mg/dag) worden niet aanbevolen.</p>
Voriconazol	<p>Voriconazol: Concentraties kunnen afnemen.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van voriconazol en ritonavir in lage dosering (100 mg BID) zoals Lopinavir/Ritonavir Accord bevat, dient te worden vermeden, tenzij een afweging van de voordelen tegen de risico's voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.</p>

<i>Anti-jichtmiddelen</i>		
Colchicine enkelvoudige dosis  (Ritonavir 200 mg tweemaal daags)	Colchicine: AUC: ↑ 3-voudig C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-voudig vanwege remming van P-gp en/of CYP3A4 door ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en colchicine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een nier- en/of leverfunctiestoornis vanwege een mogelijke verhoging van colchicine-gerelateerde ernstige en/of levensbedreigende reacties zoals neuromusculaire toxiciteit (waaronder rabdomyolyse) (zie rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie wordt aanbevolen om de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken wanneer de behandeling met Lopinavir/Ritonavir Accord noodzakelijk wordt geacht. Zie de voorschrijfinformatie van colchicine.
<i>Antihistaminica</i>		
Astemizol Terfenadine	Serumconcentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en astemizol en terfenadine is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
<i>Anti-infectiva</i>		
Fusidinezuur	Fusidinezuur: Concentraties kunnen worden verhoogd vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met fusidinezuur is gecontra-indiceerd bij dermatologische indicaties vanwege een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan fusidinezuur, in het bijzonder rabdomyolyse (zie rubriek 4.3). Indien gebruikt voor osteoarticulaire infecties waarbij gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt sterk aanbevolen nauwkeurig klinisch te monitoren op bijwerkingen op de spieren (zie rubriek 4.5).
<i>Antimycobacteriële middelen</i>		
Bedaquiline (enkelvoudige dosis)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, meervoudige doses)	Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Een duidelijker effect op de bedaquiline-plasmawaarden kan worden waargenomen bij lange gelijktijdig toediening met lopinavir/ritonavir. CYP3A4-remming is waarschijnlijk te wijten aan lopinavir/ritonavir.	Vanwege het risico op bedaquiline-gerelateerde bijwerkingen dient de combinatie van bedaquiline met Lopinavir/Ritonavir Accord vermeden te worden. Als het voordeel opweegt tegen het risico, dient de gelijktijdige toediening van bedaquiline met Lopinavir/Ritonavir Accord met voorzichtigheid te gebeuren. Frequentere ECG-monitoring en controle van de transaminasewaarden worden



		aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van bedaquiline).
Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22% DM-6705 (delamanid actieve metabooliet): AUC: ↑ 30% Een meer uitgesproken effect op DM-6705-blootstelling kan worden waargenomen tijdens langdurige gelijktijdige toediening met lopinavir/ ritonavir.	Als gelijktijdige toediening van delamanid met lopinavir/ritonavir noodzakelijk wordt geacht, dan wordt vanwege het risico op QTc-verlenging welke door DM-6705 kan optreden, zeer regelmatige ECG-monitoring gedurende de volledige behandelperiode met delamanid aanbevolen (zie rubriek 4.4 en zie de Samenvatting van de Productkenmerken van delamanid).
Rifabutine, 150 mg QD	Rifabutine (moederstof en actieve metabooliet 25-O-desacetyl): AUC: ↑ 5,7-voudig C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-voudig	Bij gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Accord is de aanbevolen dosis rifabutine 150 mg drie keer per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Extra controle op bijwerkingen geassocieerd met rifabutine, waaronder neutropenie en uveïtis, wordt aanbevolen vanwege een verwachte verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine naar 150 mg twee keer per week op vaste dagen wordt aanbevolen voor patiënten die de dosis van 150 mg drie keer per week niet verdragen. Men moet in het achterhoofd houden dat de dosis van 150 mg twee keer per week mogelijk niet de optimale blootstelling aan rifabutine zou kunnen leveren, wat kan leiden tot het risico van rifamycine-resistentie en een falende behandeling. Er is geen dosisaanpassing van Lopinavir/Ritonavir Accord nodig.
Rifampicine	Lopinavir: Grote afnames in lopinavir-concentraties kunnen worden waargenomen vanwege CYP3A-inductie door rifampicine.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met rifampicine wordt niet aanbevolen, omdat de afname in de lopinavirconcentratie op zijn beurt het therapeutisch effect van lopinavir significant kan verminderen. Een dosisaanpassing van Lopinavir/Ritonavir Accord naar 400 mg/400 mg (d.w.z. Lopinavir/Ritonavir Accord 400/100 mg + ritonavir 300 mg) tweemaal daags zorgt voor compensatie van het CYP3A4-inducerende effect van rifampicine. Een dergelijke dosisaanpassing kan echter zorgen

		voor ALAT/ASAT-verhogingen en toename van gastro-intestinale aandoeningen. Daarom moet deze gelijktijdige toediening vermeden worden, tenzij dit strikt noodzakelijk geacht wordt. Als deze gelijktijdige toediening als onvermijdelijk wordt beoordeeld, moet de verhoogde dosering van Lopinavir/Ritonavir Accord van 400 mg/400 mg tweemaal daags met rifampicine toegediend worden onder scherpe controle van veiligheid en therapeutische concentratie van de geneesmiddelen. De dosering Lopinavir/Ritonavir Accord dient pas opgetitreerd te worden nadat rifampicine geïnitieerd is (zie rubriek 4.4).
<i>Antipsychotica</i>		
Lurasidon	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van lurasidon toeneemt.	Gelijktijdige toediening met lurasidon is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Pimozide	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van pimozide toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en pimozide is gecontra-indiceerd, omdat het risico van ernstige hematologische afwijkingen of andere ernstige bijwerkingen door deze middelen kan worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
Quetiapine	Wegens remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentratie van quetiapine toeneemt.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en quetiapine is gecontra-indiceerd omdat het quetiapine-gerelateerde toxiciteit kan verhogen.
<i>Benzodiazepinen</i>		
Midazolam	Oraal midazolam: AUC: ↑ 13-voudig Parenteraal midazolam: AUC: ↑ 4-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Accord dient niet gelijktijdig met midazolam oraal te worden toegediend (zie rubriek 4.3), terwijl voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met parenteraal midazolam. Als Lopinavir/Ritonavir Accord gelijktijdig wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dit op een Intensive Care afdeling (IC) te gebeuren of in een vergelijkbare opstelling met de verzekering van nauwgezette klinische controle en geschikte medische behandeling in het geval van ademhalingsdepressie en/of langdurige sedatie. Met name als meer dan een enkelvoudige dosis

		midazolam wordt toegediend, dient dosisaanpassing van midazolam in overweging te worden genomen.
<i>Beta2-adrenoceptor agonist (langwerkend)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Verwacht wordt dat concentraties toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	De combinatie kan resulteren in een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen geassocieerd met salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinus-tachycardie. Daarom wordt gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met salmeterol niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<i>Calciumkanaalblokkers</i>		
Felodipine, nifedipine, en nicardipine	Felodipine, nifedipine, nicardipine: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Klinische controle van therapeutische effecten en bijwerkingen wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met Lopinavir/Ritonavir Accord.
<i>Corticosteroiden</i>		
Dexamethason	Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door dexamethason.	Klinische controle van antivirale werkzaamheid wordt aanbevolen wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met Lopinavir/Ritonavir Accord worden toegediend.
Geïnhaleerd, injecteerbaar of intranasaal fluticasonpropionaat, budesonide, triamcinolon	Fluticasonpropionaat, 50 µg intranasaal 4 keer per dag: Plasmaconcentraties ↑ Cortisolniveaus ↓ 86%	Wanneer fluticasonpropionaat geïnhaleerd wordt, kunnen versterkte effecten verwacht worden. Bij patiënten die ritonavir gebruikten en geïnhaleerd of intranasaal fluticasonpropionaat toegediend kregen, zijn systemische corticosteroïdeffecten waaronder Cushing-syndroom en suppressie van de bijnier gemeld; dit kan ook optreden na gebruik van andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via P450 3A, zoals bijv. budesonide en triamcinolon. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Accord met deze glucocorticoiden niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel van de behandeling zwaarder weegt dan het risico op systemische corticosteroïd-effecten (zie rubriek 4.4). Een reductie van de dosis van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten, of de overstap naar een glucocorticoïd welke niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 (bijv. beclomethason) dient in overweging genomen te worden. Daarnaast kan het noodzakelijk zijn om de dosering over een langere periode geleidelijk

		af te bouwen wanneer de behandeling met glucocorticoïden gestaakt wordt.
<i>Fosfodiësterase(PDE5)-remmers</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-voudig Vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	Het gebruik van avanafil met Lopinavir/Ritonavir Accord is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-voudig Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.	<u>Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie:</u> Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met sildenafil is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met tadalafil wordt niet aanbevolen.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-voudig Vanwege remming van CYP3A door lopinavir/ritonavir.	<u>Voor erectiele disfunctie:</u> extra voorzichtigheid dient te worden betracht bij het voorschrijven van sildenafil of tadalafil aan patiënten die Lopinavir/Ritonavir Accord gebruiken en er dient in toegenomen mate op bijwerkingen te worden gelet waaronder hypotensie, syncope, visusveranderingen en langdurige erectie (zie rubriek 4.4). Bij gelijktijdige toediening met Lopinavir/Ritonavir Accord mogen de sildenafildoses niet hoger zijn dan 25 mg per 48 uur en mogen de tadalafildoses niet hoger zijn dan 10 mg per 72 uur.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het gebruik van vardenafil met Lopinavir/Ritonavir Accord is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Ergot-alkaloïden</i>		
Dihydro-ergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en ergot-alkaloïden is gecontra-indiceerd, omdat het kan leiden tot acute ergot-toxiciteit, inclusief vaatspasme en ischemie (zie rubriek 4.3).
<i>Motiliteitsbevorderende middelen</i>		
Cisapride	Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en cisapride is gecontra-indiceerd, omdat het risico op ernstige aritmieën door deze middelen kan

		worden verhoogd (zie rubriek 4.3).
<i>HCV direct werkende antivirale middelen</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-voudig Cmax: ↑ 1,87-voudig C24: ↑ 3,58-voudig  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-voudig Cmax: ↑ 6,31-voudig C24: ↑ 20,70-voudig (combinaties van werkingsmechanismen waaronder CYP3A-remmers)  Lopinavir: ↔	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en elbasvir/grazoprevir is gecontra- indiceerd (zie rubriek 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Serumconcentraties kunnen toe- nemen vanwege P-glycoproteïne-, BCRP- en OATP1B-remming door lopinavir/ritonavir	Gelijktijdige toediening van glecaprevir/pibrentasvir en Lopinavir/Ritonavir Accord wordt niet aanbevolen vanwege een verhoogd risico op ALAT- verhogingen geassocieerd met verhoogde blootstelling aan glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-voudig Cmax: ↑ 2,04-voudig Ctrough: ↑ 2,36-voudig  (remming CYP3A /effluxtransporteurs)  Dasabuvir: ↔  Lopinavir: ↔	Gelijktijdige toediening is gecontra- indiceerd.  Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD was toegediend met ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met en zonder dasabuvir. Het effect op direct werkende antivirale middelen (DAA's) en lopinavir was vergelijkbaar met de waarneming toen lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID werd toegediend (zie rubriek 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-voudig Cmax: ↑ 4,76-voudig Ctrough: ↑ 12,33-voudig  (remming CYP3A/effluxtransporteurs)  Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Serumconcentraties van sofosbuvir, velpatasvir en voxilaprevir kunnen toenemen vanwege P-glycoproteïne- , BCRP- en OATP1B1/3-remming door lopinavir/ritonavir. Alleen de toename in blootstelling aan voxilaprevir wordt echter klinisch	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord met sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir wordt niet aanbevolen.

	relevant geacht.	
<i>HCV-proteaseremmers</i>		
Simeprevir 200 mg eenmaal daags (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-voudig Cmax: ↑ 4,7-voudig Cmin: ↑ 14,4-voudig	Gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en simeprevir wordt niet aanbevolen.
<i>Kruidengeneesmiddelen</i>		
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Concentraties kunnen afnemen vanwege CYP3A-inductie door het kruidenpreparaat sint-janskruid.	Kruidenpreparaten met sint-janskruid dienen niet met lopinavir en ritonavir te worden gecombineerd. Als een patiënt al sint-janskruid gebruikt, staak het gebruik van sint-janskruid en controleer zo mogelijk de virusconcentratie. Bij beëindiging van de behandeling met sint-janskruid kunnen de lopinavir- en ritonavirspiegels stijgen. Mogelijk moet de dosis Lopinavir/Ritonavir Accord worden aangepast. Het inducerende effect van sint-janskruid kan tot tenminste 2 weken na beëindiging van de behandeling aanhouden (zie rubriek 4.3). Daarom kan 2 weken na beëindiging van de behandeling met sint-janskruid veilig worden gestart met Lopinavir/Ritonavir Accord.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) en tacrolimus	Ciclosporine, sirolimus (rapamycine) tacrolimus: Concentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Het wordt aanbevolen de therapeutische concentratie vaker te controleren, totdat de plasmaconcentraties van deze producten zijn gestabiliseerd.
<i>Lipidenverlagende middelen</i>		
Lovastatine en simvastatine	Lovastatine, simvastatine Aanzienlijk verhoogde plasmaconcentraties vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	Aangezien toegenomen concentraties van HMG-CoA-reductaseremmers myopathie, inclusief rabdomyolyse, kunnen veroorzaken, is de combinatie van deze geneesmiddelen met Lopinavir/Ritonavir Accord gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<i>Lipidenmodificerende middelen</i>		
Lomitapide	CYP3A4-remmers verhogen de blootstelling aan lomitapide, waarbij sterke remmers de blootstelling ongeveer 27 maal verhogen. Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir wordt verwacht dat de concentraties van lomitapide stijgen.	Gelijktijdig gebruik van Lopinavir/Ritonavir Accord met lomitapide is gecontra-indiceerd (zie de samenvatting van de productkenmerken van lomitapide) (zie rubriek 4.3).

Atorvastatine	Atorvastatine: AUC: ↑ 5,9-voudig C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-voudig Vanwege CYP3A-remming door lopinavir/ritonavir.	De combinatie van Lopinavir/Ritonavir Accord met atorvastatine wordt niet aanbevolen. Als het gebruik van atorvastatine strikt noodzakelijk wordt geacht, dient de laagst mogelijke dosis atorvastatine te worden toegediend onder nauwkeurige veiligheidsbewaking (zie rubriek 4.4).
Rosuvastatine, 20 mg QD	Rosuvastatine: AUC: ↑ 2-voudig C <sub>max</sub> : ↑ 5-voudig Hoewel rosuvastatine matig gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, is er een toename van de plasmaconcentraties waargenomen. Het mechanisme van deze interactie kan voortkomen uit een remming van de transporteiwitten.	Voorzichtigheid moet worden betracht en verminderde doseringen moeten worden overwogen wanneer Lopinavir/Ritonavir Accord gelijktijdig wordt gebruikt met rosuvastatine (zie rubriek 4.4).
Fluvastatine of pravastatine	Fluvastatine, pravastatine: Geen klinisch relevante interactie verwacht. Pravastatine wordt niet gemetaboliseerd door CYP450. Fluvastatine wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP2C9.	Indien behandeling met een HMG-CoA-reductaseremmer is geïndiceerd, wordt fluvastatine of pravastatine aanbevolen.
<i>Opioiden</i>		
Buprenorfine, 16 mg QD	Buprenorfine: ↔	Geen dosisaanpassing nodig.
Methadon	Methadon: ↓	Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van methadon te controleren.
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol: ↓	In geval van gelijktijdige toediening van lopinavir/ritonavir met anticonceptiva die ethinylestradiol bevatten (in welke anticonceptieve formulering dan ook, bijv. oraal of pleister), dienen alternatieve methoden van anticonceptie te worden toegepast.
<i>Hulpmiddelen om te stoppen met roken</i>		
Bupropion	Bupropion en zijn actieve metaboliet, hydroxybupropion: AUC en C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Dit effect kan worden veroorzaakt door inductie van het bupropionmetabolisme.	Wanneer de toediening van lopinavir/ritonavir met bupropion onvermijdelijk wordt geacht, dient deze toediening onder nauwkeurige klinische regelmatige controle van de bupropioneffectiviteit plaats te vinden, zonder de aanbevolen dosis te overschrijden, ondanks de waargenomen inductie.

<i>Vasodilatoren</i>		
Bosentan	<p>Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavir-plasmaconcentraties kunnen verlaagd worden vanwege CYP3A4-inductie door bosentan.</p> <p>Bosentan: AUC: ↑ 5-voudig C<sub>max</sub> : ↑ 6-voudig In het begin, bosentan C<sub>min</sub> : ↑ ongeveer 48-voudig. Vanwege CYP3A4-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van Lopinavir/Ritonavir Accord en bosentan.</p> <p>Als Lopinavir/Ritonavir Accord gelijktijdig met bosentan wordt toegediend, dient de effectiviteit van de HIV-behandeling gemonitord te worden en patiënten moeten goed geobserveerd worden op bosentan-toxiciteit, in het bijzonder gedurende de eerste week van de gelijktijdige toediening.</p>
Riociguat	<p>Serumconcentraties kunnen toenemen vanwege CYP3A- en P-gp-remming door lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van riociguat met Lopinavir/Ritonavir Accord wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en raadpleeg de SmPC van riociguat).</p>
<i>Andere geneesmiddelen</i>		
<p>Gebaseerd op bekende metabole profielen worden er geen klinisch significante interacties verwacht tussen Lopinavir/Ritonavir Accord en dapson, trimethoprim/sulfamethoxazol, azitromycine of fluconazol.</p>		

Meldingen wijzen op een mogelijke interactie tussen geneesmiddelen die ritonavir bevatten en levothyroxine. Bij patiënten die worden behandeld met levothyroxine moet ten minste de eerste maand na start en/of stopzetting van de behandeling met ritonavir het thyroïdstimulerend hormoon (TSH) worden gecontroleerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

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

Lopinavir/ritonavir is geëvalueerd bij ruim 3000 zwangere vrouwen, van wie er meer dan 1000 in het eerste trimester van de zwangerschap waren.

Postmarketingsurveillance middels de Antiretroviral Pregnancy Registry, ingesteld sinds januari 1989, toont geen verhoogd risico op geboortefwijkingen met Lopinavir/Ritonavir Accord bij meer dan 1000 vrouwen die blootgesteld zijn tijdens het eerste trimester. De prevalentie van geboortefwijkingen na blootstelling aan lopinavir, ongeacht in welk trimester, is vergelijkbaar met de prevalentie van geboortefwijkingen waargenomen in de algemene populatie.

Er werd geen patroon van geboortefwijkingen met een gemeenschappelijke etiologie gezien. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van de



beschreven gegevens is het risico op misvormingen voor mensen onwaarschijnlijk. Lopinavir mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

#### Borstvoeding

Studies met ratten lieten zien dat lopinavir wordt uitgescheiden in de melk. Het is echter niet bekend of dit geneesmiddel bij de mens in moedermelk wordt uitgescheiden. Het wordt vrouwen die met HIV leven in het algemeen aanbevolen om hun kinderen geen borstvoeding te geven om de transmissie van HIV te vermijden.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat misselijkheid is gemeld tijdens behandeling met Lopinavir/Ritonavir Accord (zie rubriek 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

Het is belangrijk op te merken dat gevallen van pancreatitis gerapporteerd zijn bij patiënten die lopinavir/ritonavir kregen, inclusief diegenen die hypertriglyceridemie ontwikkelden. Verder zijn er tijdens behandeling met lopinavir/ritonavir zeldzame gevallen van PR-intervalverlenging gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

#### b. Getabelleerde lijst van bijwerkingen

*Bijwerkingen uit klinische studies en postmarketingervaring bij volwassen en pediatrische patiënten:*

De volgende meldingen zijn geïdentificeerd als bijwerkingen. De frequentie categorie omvat alle gerapporteerde meldingen van matige tot ernstige intensiteit, onafhankelijk van de individuele causaliteitsbeoordeling. De bijwerkingen zijn per orgaansysteem vermeld. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10,000$  tot  $< 1/1000$ ) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Bijwerkingen bij volwassen patiënten in klinische studies en postmarketing</b>		
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer vaak Vaak	Bovenste luchtweginfectie Onderste luchtweginfectie, huidinfecties waaronder cellulitis, folliculitis en furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Anemie, leukopenie, neutropenie, lymfadenopathie
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak Soms	Overgevoeligheid waaronder urticaria en angio-oedeem Immuunreconstitutie-ontstekingsyndroom
Endocriene aandoeningen	Soms	Hypogonadisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak Soms	Bloedglucose-aandoeningen waaronder diabetes mellitus, hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, gewichtsverlies, afgenomen eetlust Gewichtstoename, toegenomen eetlust
Psychische stoornissen	Vaak Soms	Angst Abnormale dromen, verminderd libido
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak Soms	Hoofdpijn (waaronder migraine), neuropathie (waaronder perifere neuropathie), duizeligheid, slapeloosheid Cerebrovasculair accident, convulsie, verlies of verandering van smaak, tremor
Oogaandoeningen	Soms	Verslechtering van het gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Tinnitus, vertigo
Hartaandoeningen	Soms	Atherosclerose zoals myocardinfarct, atrioventriculair blok, tricuspidalisklepinsufficiëntie
Bloedvataandoeningen	Vaak Soms	Hypertensie Diepe veneuze trombose
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak Vaak Soms	Diarree, misselijkheid Pancreatitis <sup>1</sup> , braken, gastro-oesofageale refluxziekte, gastro-enteritis en colitis, buikpijn (boven en onder), opgezette buik, dyspepsie, aambeien, flatulentie. Gastro-intestinale bloedingen waaronder gastro-intestinale ulcer, duodenitis, gastritis en rectale bloeding, stomatitis en orale ulcers, faecale incontinentie, obstipatie, droge mond
Lever- en galaandoeningen	Vaak Soms	Hepatitis waaronder ASAT-, ALAT- en GGT-toename Geelzucht, hepatische steatose, hepatomegalie, cholangitis, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Soms Zelden	Uitslag waaronder maculo-papulaire uitslag, dermatitis/uitslag waaronder eczeem en seborroïsche dermatitis, nachtzweeten, pruritus Alopecia, capillaritis, vasculitis Stevens-johnsonsyndroom, erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie, pijn aan het skeletspierstelsel waaronder artralgie en rugpijn, spieraandoeningen zoals zwakte en spasmen

	Soms	Rabdomyolyse, osteonecrose
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Verminderde creatinineklaring, nefritis, hematurie
	Niet bekend	Nefrolithiase
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoeningen	Vaak	Erectiestoornis, menstruatiestoornissen - amenorroe, menorrhagie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid waaronder asthenie

<sup>1</sup>Zie rubriek 4.4: pancreatitis en lipideverhogingen

### c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cushingsyndroom is gerapporteerd bij patiënten die ritonavir en geïnhaled of intranasaal toegediend fluticasonpropionaat kregen; dit zou ook voor kunnen komen bij andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via de P450 3A-route, bijvoorbeeld budesonide (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

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

#### Metabole parameters

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

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

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

### d. Pediatriche patiënten

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

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

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemisch gebruik, antiviraal middel voor behandeling van HIV-infecties, combinaties, ATC-code: J05AR10.

#### Werkingsmechanisme:

Lopinavir levert de antivirale activiteit van Lopinavir/Ritonavir Accord. Lopinavir is een remmer van de HIV-1- en HIV-2-proteases. Remming van HIV-protease voorkomt de afsplitsing van het *gag-pol* polyproteïne resulterend in de productie van een immatuur, niet-infectieus virus.

#### Effecten op het elektrocardiogram:

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

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

#### Antivirale activiteit in vitro:

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

#### Resistentie

##### *In vitro selectie van resistentie:*

*In vitro* zijn HIV-1-isolaten geselecteerd met gereduceerde gevoeligheid voor lopinavir. HIV-1 is *in vitro* gekweekt met lopinavir alleen en met lopinavir plus ritonavir bij concentratieratio's die het

bereik van plasmaconcentratieratio's representeren, waargenomen gedurende lopinavir/ritonavir-therapie. Genotypische en fenotypische analyse van virussen geselecteerd in deze passages suggereren dat de aanwezigheid van ritonavir bij deze concentratieratio's de selectie van lopinavir-resistente virussen niet meetbaar beïnvloedt.

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

#### *Analyse van resistentie in ARV-naïeve patiënten:*

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

#### *Analyse van resistentie bij PI-ervaren patiënten:*

De selectie van resistentie tegen lopinavir bij patiënten bij wie eerdere behandeling met proteaseremmers gefaald heeft werd gekarakteriseerd door de analyse van de longitudinale isolaten van 19 proteaseremmer-ervaren patiënten in twee fase II studies en één fase III studie bij wie ofwel de virologische onderdrukking onvolledig was, ofwel er rebound-virussen ontstonden na de initiële reactie op lopinavir/ritonavir en die oplopende *in vitro* resistentie lieten zien tussen de uitgangs- en rebound-waarden (gedefinieerd als het ontstaan van nieuwe mutaties of 2-voudige verandering in fenotypische gevoeligheid voor lopinavir). Oplopende resistentie kwam het meest voor bij patiënten van wie de isolaten in de uitgangssituatie verscheidene proteaseremmer-geassocieerde mutaties hadden, maar <40-voudig verminderde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Mutaties V82A, I54V en M46I verschenen het vaakst. Mutaties L33F, I50V en V32I in combinatie met I47V/A werden ook waargenomen. De 19 isolaten toonden een 4,3-voudige toename in  $IC_{50}$  in vergelijking met de isolaten in de uitgangssituatie (van 6,2- tot 43-voudig, in vergelijking met wild-type virus).

Genotypische correlaties van gereduceerde fenotypische gevoeligheid voor lopinavir in virussen geselecteerd door andere proteaseremmers. De antivirale activiteit van lopinavir werd *in vitro* bepaald tegen 112 klinische isolaten afgenomen bij patiënten waarbij therapie met één of meer proteaseremmers faalde. Binnen deze groep waren de volgende mutaties in HIV-protease geassocieerd met een gereduceerde *in vitro* gevoeligheid voor lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V en L90M. De gemiddelde  $EC_{50}$  van lopinavir tegen isolaten met 0-3, 4-5, 6-7 en 8-10 mutaties op bovenstaande aminozuurposities was respectievelijk 0,8, 2,7, 13,5 en 44,0 maal hoger dan de  $EC_{50}$  tegen wild-type HIV. De 16 virussen die een > 20-voudige verandering lieten zien in de gevoeligheid bevatten allemaal mutaties op de posities 10, 54, 63 plus 82 en/of 84. Bovendien bevatten ze een gemiddelde van 3 mutaties op aminozuurposities 20, 24, 46, 53, 71 en 90. Behalve de mutaties die hierboven beschreven zijn, zijn mutaties V32I en I47A waargenomen in rebound-isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir van proteaseremmer-ervaren patiënten die behandeld werden met lopinavir/ritonavir en mutaties I47A en L76V zijn waargenomen in rebound-isolaten met verminderde gevoeligheid voor lopinavir van patiënten die behandeld werden met lopinavir/ritonavir.

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

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

De klinische relevantie van gereduceerde *in vitro* gevoeligheid voor lopinavir is onderzocht via de bepaling van de virologische respons op lopinavir/ritonavir-therapie, ten opzichte van viraal genotype en fenotype in de uitgangssituatie, bij 56 patiënten waarbij eerder therapie met meerdere

proteaseremmers faalde. De EC<sub>50</sub> van lopinavir tegen de 56 virale isolaten in de uitgangssituatie varieerde van 0,6 tot 96 maal hoger dan de EC<sub>50</sub> tegen wild-type HIV. Na een 48-weekse behandeling met lopinavir/ritonavir, efavirenz en nucleoside reverse transcriptaseremmers, werd plasma HIVRNA ≤ 400 kopieën/ml geobserveerd bij 93 % (25/27), 73 % (11/15) en 25 % (2/8) van de patiënten met respectievelijk < 10-voudige, 10 tot 40-voudige en > 40-voudige gereduceerde gevoeligheid voor lopinavir in de uitgangssituatie. Bovendien werd een virologische respons waargenomen bij 91 % (21/23), 71 % (15/21) en 33 % (2/6) van de patiënten met 0-5, 6-7 en 8-10 mutaties van de bovenstaande mutaties in HIV-protease die geassocieerd zijn met gereduceerde *in vitro* gevoeligheid voor lopinavir. Aangezien deze patiënten niet eerder waren blootgesteld aan lopinavir/ritonavir of efavirenz, kan een deel van de respons worden toegeschreven aan de antivirale activiteit van efavirenz, met name bij patiënten die een virus droegen dat zeer resistent was voor lopinavir. De studie bevatte geen controlegroep van patiënten die geen lopinavir/ritonavir ontvingen.

#### *Kruisresistentie*

Activiteit van andere proteaseremmers tegen isolaten die oplopende resistentie tegen lopinavir ontwikkelden na lopinavir/ritonavir behandeling bij proteaseremmer-ervaren patiënten: De aanwezigheid van kruisresistentie tegen andere proteaseremmers werd geanalyseerd in 18 rebound-isolaten waarvan ontwikkeling van resistentie tegen lopinavir was aangetoond tijdens drie fase II en één fase III studies van lopinavir/ritonavir bij proteaseremmer-ervaren patiënten. De mediane fold IC<sub>50</sub> van lopinavir voor deze 18 isolaten in de uitgangssituatie en na rebound waren respectievelijk 6,9 en 63 in vergelijking met het wild type virus. In het algemeen behielden (indien kruisresistent in de uitgangswaarde) of ontwikkelden rebound-isolaten kruisresistentie tegen indinavir, saquinavir en atazanavir. Geringe afnames in amprenavir-activiteit werden bemerkt met een mediane toename in IC<sub>50</sub> van 3,7- tot 8-voud in respectievelijk de uitgangssituatie- en rebound-isolaten. Isolaten behielden gevoeligheid voor tipranavir met een mediane toename in IC<sub>50</sub> in uitgangswaarde- en rebound-isolaten van respectievelijk 1,9- en 1,8-voud, in vergelijking met wild type virus. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van Atrivus voor meer informatie over het gebruik van tipranavir, waaronder genotypische voorspellers van de respons, bij de behandeling van lopinavir-resistente HIV-1 infectie.

#### Klinische resultaten

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

#### *Gebruik bij volwassenen*

#### Patiënten zonder eerdere antiretrovirale therapie

Studie M98-863 was een gerandomiseerde dubbelblinde studie met 653 patiënten die nog geen antiretrovirale behandeling hadden ondergaan, waarin lopinavir/ritonavir (400/100 mg tweemaal daags) werd vergeleken met nelfinavir (75 mg driemaal daags) plus stavudine en lamivudine. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 259 cellen/mm<sup>3</sup> (range: 2 tot 949 cellen/mm<sup>3</sup>) en het gemiddelde plasma HIV-1 RNA was 4,9 log<sub>10</sub> kopieën/ml (range: 2,6 tot 6,8 log<sub>10</sub> kopieën/ml).

Tabel 1

<b>Resultaten in week 48: studie M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
HIV RNA < 400 kopieën/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 kopieën/ml*†	67%	52%
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie	207	195

(cellen/mm <sup>3</sup> )		
---------------------------	--	--

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

† p < 0,001

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

Studie M05-730 was een gerandomiseerde, open-label, multicenter studie waarin een behandeling met eenmaal daags 800/200 mg lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofovir DF en emtricitabine vergeleken werd met een behandeling met tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir in combinatie met tenofovir DF en emtricitabine bij 664 patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. Gezien de farmacokinetische interactie tussen lopinavir/ritonavir en tenofovir (zie rubriek 4.5), zijn de resultaten van deze studie wellicht niet strikt te extrapoleren indien er andere “backbone” regimes worden gebruikt samen met lopinavir/ritonavir. Patiënten werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio om hetzij eenmaal daags 800/200 mg lopinavir/ritonavir te ontvangen (n=333) hetzij tweemaal daags 400/100 mg lopinavir/ritonavir te ontvangen (n=331). Verdere stratificatie binnen iedere groep was 1:1 (tablet versus zachte capsule). De patiënten kregen of de tablet of de zachte capsuleformulering toegediend gedurende 8 weken, waarna alle patiënten de tabletformulering eenmaal daags of tweemaal daags kregen toegediend gedurende de rest van de studie. De patiënten kregen eenmaal daags 200 mg emtricitabine en eenmaal daags 300 mg tenofovir DF toegediend (gelijkwaardig aan 245 mg tenofovirdisproxil). In het protocol gedefinieerde non-inferioriteit van eenmaal daagse dosering in vergelijking met tweemaal daagse dosering werd aangetoond als in de ondergrens van het 95 % betrouwbaarheidsinterval voor het verschil in het aandeel van patiënten dat reageerde (eenmaal daags min tweemaal daags) de -12 % van week 48 werd uitgesloten. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die meededen was 39 jaar (range: 19 tot 71); 75 % was Kaukasisch en 78 % was man. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 216 cellen/mm<sup>3</sup> (range: 20 tot 775 cellen/mm<sup>3</sup>) en het gemiddelde plasma HIV-1 RNA was 5,0 log<sub>10</sub> kopieën/ml (range: 1,7 tot 7,0 log<sub>10</sub> kopieën/ml).

Tabel 2

<b>Virologische respons van patiënten in de studie in week 48 en week 96</b>						
	<b>Week 48</b>			<b>Week 96</b>		
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Vershil (95% BI)</b>	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Vershil (95% BI)</b>
<b>NC=falens</b>	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]
<b>Geobserveerde waarden</b>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
<b>Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm<sup>3</sup>)</b>	186	198		238	254	

Tot en met week 96 waren genotypische resistentietestresultaten beschikbaar van 25 patiënten in de eenmaal daags groep en van 26 patiënten in de tweemaal daags groep die een incomplete virologische respons hadden. In de eenmaal daags groep toonde geen van de patiënten resistentie tegen lopinavir en

in de tweemaal daags groep toonde 1 patiënt met een significante proteaseremmerresistentie in de uitgangssituatie additionele resistentie tegen lopinavir tijdens de studie.

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

Tabel 3

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

Tijdens de 360 weken van de behandeling werd de analyse van het genotype van de virusisolaten met succes uitgevoerd bij 19 van de 28 patiënten die een HIVRNA van meer dan 400 kopieën/ml hadden. Er zijn hierbij geen primaire of actieve puntmutaties in het protease (aminozuren op positie 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 en 90) of fenotypische resistentie tegen proteaseremmers aangetoond.

#### Patiënten met eerdere antiretrovirale therapie

M06-802 was een gerandomiseerd, open-label onderzoek, waarin (bij 599 patiënten met aantoonbare virale load tijdens hun huidige antivirale therapie) de veiligheid, verdraagbaarheid en antivirale activiteit werden vergeleken van eenmaal daagse en tweemaal daagse dosering lopinavir/ritonavir tabletten. Patiënten waren voorheen nog niet behandeld met lopinavir/ritonavir. Ze werden gerandomiseerd in een 1:1 ratio alvorens aan hen ofwel lopinavir/ritonavir 800/200 mg eenmaal daags (n=300) of lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags (n=299) werd toegediend. Patiënten kregen minimaal twee nucleoside/nucleotide reverse transcriptaseremmers, geselecteerd door de onderzoeker, toegediend. De geïncludeerde populatie was matig PI-ervaren en meer dan de helft van de patiënten had nooit een PI-behandeling gekregen en ongeveer 80 % van de patiënten had een virusstam met minder dan 3 PI-mutaties. De gemiddelde leeftijd van de patiënten die meededen was 41 jaar (range: 21 tot 73); 51% was Kaukasisch en 66% was man. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 254 cellen/mm<sup>3</sup> (range: 4 tot 952 cellen/mm<sup>3</sup>) en het gemiddelde plasma HIV-1 RNA was 4,3 log<sub>10</sub> kopieën/ml (range: 1,7 tot 6,6 log<sub>10</sub> kopieën/ml). Ongeveer 85 % van de patiënten had een viral load van <100.000 kopieën/ml.

Tabel 4

<b>Virologische respons van proefpersonen in week 48 onderzoek 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Vershil (95% BI)</b>
NC=falen	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Geobserveerde waarden	171/225	161/223	3,8%



	(76,0%)	(72,2%)	[-4,3%, 11,9%]
Gemiddelde toename in CD4+ T-cellen t.o.v. de uitgangssituatie (cellen/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Tot en met week 48 waren genotypische resistentietestresultaten beschikbaar van 75 patiënten in de eenmaal daags groep en van 75 patiënten in de tweemaal daags groep die een incomplete virologische respons hadden.

In de eenmaal daags groep toonde 6/75 (8 %) van de patiënten en in de tweemaal daags groep toonde 12/77 (16 %) van de patiënten nieuwe primaire proteaseremmermutaties (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

#### *Pediatriesch gebruik*

M98-940 was een open-label studie met de vloeibare vorm van lopinavir/ritonavir in 100 pediatrische patiënten die nog geen (44 %) en wel ervaring (56 %) hebben met antiretrovirale therapie. Alle patiënten hadden nog geen ervaring met non-nucleoside reverse transcriptaseremmers. De patiënten werden gerandomiseerd naar oftewel 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir per m<sup>2</sup> of 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m<sup>2</sup>. De naïeve patiënten kregen ook nucleoside reverse transcriptaseremmers. De ervaren patiënten kregen nevirapine plus tot twee nucleoside reverse transcriptaseremmers. Veiligheids-, werkzaamheids- en farmacokinetische profielen van de twee dosisregimes werden bij elke patiënt bepaald na 3 weken van therapie. Daarna vervolgden alle patiënten de therapie met de 300/75 mg per m<sup>2</sup> dosis. De patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 5 jaar (range 6 maanden tot 12 jaar) met 14 patiënten onder de 2 jaar en 6 patiënten onder de 1 jaar. Het gemiddelde aantal CD4+ T-cellen in de uitgangssituatie was 838 cellen/mm<sup>3</sup> en het gemiddelde plasma HIV-1 RNA in de uitgangssituatie was 4,7 log<sub>10</sub> kopieën/ml.

Tabel 5

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

KONCERT/PENTA 18 is een prospectieve gerandomiseerde, open-label, multicenter studie. In deze studie is het farmacokinetisch profiel, de werkzaamheid en de veiligheid geëvalueerd van de tweemaaldaagse dosering versus de eenmaaldaagse dosering van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten gedoseerd op basis van gewicht als onderdeel van de antiretrovirale combinatietherapie (cART) van virologisch onderdrukte hiv-1-geïnfecteerde kinderen (n=173). Kinderen kwamen in aanmerking voor deelname als ze < 18 jaar waren, ≥15 kg wogen, cART ontvingen met lopinavir/ritonavir, minimaal 24 weken lang < 50 kopieën/ml hiv-1-ribonucleïnezuur (RNA) hadden en tabletten konden doorslikken. In week 24 was de werkzaamheid en veiligheid van de tweemaaldaagse dosering (n=87) van lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tabletten in de pediatrische populatie consistent met de bevindingen over de werkzaamheid en veiligheid uit eerdere studies bij volwassenen en kinderen die tweemaal daags lopinavir/ritonavir gebruikten. Het percentage patiënten dat in week 24 een hiv-1-RNA-spiegel van < 50 kopieën/ml bereikte was lager bij de pediatrische patiënten die eenmaal daags lopinavir/ritonavir ontvingen (88,2%) dan in de patiëntengroep die de tweemaaldaagse dosering ontving (96,6%, p=0,040). Dit kwam met name door een lagere therapietrouw in de eenmaaldaagse groep patiënten. De werkzaamheidsgegevens zijn in het voordeel

van het tweemaaldaagse regime. Dit wordt versterkt door een significant verschil in de farmacokinetische parameters dat gunstiger is voor het tweemaaldaagse regime (zie rubriek 5.2).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van lopinavir bij gecombineerde toediening met ritonavir zijn geëvalueerd bij gezonde volwassen vrijwilligers en bij met HIV geïnfecteerde patiënten. Er werden geen substantiële verschillen gezien tussen de twee groepen. Lopinavir wordt vrijwel geheel gemetaboliseerd door CYP3A. Ritonavir remt het metabolisme van lopinavir en verhoogt hierdoor de plasmaconcentraties van lopinavir. De studies als geheel lieten zien dat toediening van lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags gemiddelde steady-state-plasmaconcentraties van lopinavir geeft die 15-20 maal hoger zijn dan die van ritonavir bij met HIV-geïnfecteerde patiënten. De plasmaspiegels van ritonavir zijn lager dan 7 % van die verkregen na de ritonavirdosis van 600 mg tweemaal daags. De *in vitro* antivirale EC<sub>50</sub> van lopinavir is ongeveer 10 maal lager dan die van ritonavir. De antivirale activiteit van lopinavir/ritonavir wordt daarom veroorzaakt door lopinavir.

### Absorptie

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

### Effecten van voedsel op orale absorptie

Toediening van een enkelvoudige 400/100 mg dosis van lopinavir/ritonavir tabletten met een maaltijd (hoog vetgehalte, 872 kcal, waarvan 56 % vet) in vergelijking tot toediening op een lege maag werd gaf geen significante wijzigingen in de  $C_{max}$  en de AUC<sub>inf</sub>. Daarom kan lopinavir/ritonavir zowel met als zonder voedsel ingenomen worden. In vergelijking tot lopinavir/ritonavir zachte capsules is van lopinavir/ritonavir tabletten minder farmacokinetische variabiliteit aangetoond onder alle voedingscondities.

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

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

Eenmaal daagse dosering: de farmacokinetiek van eenmaal daags lopinavir/ritonavir is geëvalueerd bij HIV-geïnfecteerde patiënten die naïef waren voor antiretrovirale behandeling. lopinavir/ritonavir 800/200 mg werd toegediend in combinatie met 200 mg emtricitabine en 300 mg tenofovir DF als onderdeel van een eenmaal daags regime. Meerdere doseringen van 800/200 mg lopinavir/ritonavir eenmaal daags gedurende 2 weken zonder maaltijdrestricties (n=16) produceerde een gemiddelde ± SD piekplasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) voor lopinavir van 14,8 ± 3,5 µg/ml, welke ongeveer 6 uur na toediening optrad. De gemiddelde steady-state-dalconcentratie voorafgaand aan de ochtenddosis was 5,5 ± 5,4 µg/ml. De AUC van lopinavir was gedurende een 24 uur durend doseerinterval gemiddeld 206,5 ± 89,7 µg·u/ml.

In vergelijking met het tweemaal daagse regime, wordt het eenmaal daagse regime geassocieerd met een reductie in de C<sub>min</sub>/C<sub>diepte</sub> waarden van ongeveer 50 %.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Pediatrie patiënten:*

Er zijn weinig farmacokinetische gegevens over kinderen jonger dan 2 jaar. De farmacokinetiek van lopinavir/ritonavir drank 300/75 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags en 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags is bestudeerd bij in totaal 53 kinderen, variërend in leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar. De lopinavir gemiddelde AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub> steady-state waren respectievelijk 72,6 ± 31,1 µg·u/ml, 8,2 ± 2,9 µg/ml en 3,4 ± 2,1 µg/ml na lopinavir/ritonavir drank 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags zonder nevirapine (n=12) en waren respectievelijk 85,8 ± 36,9 µg·u/ml, 10,0 ± 3,3 en 3,6 ± 3,5 µg/ml na 300/75 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags met nevirapine (n=12). De therapie met 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags zonder nevirapine en de therapie met 300/75 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags met nevirapine gaf plasmaconcentraties van lopinavir die gelijk zijn aan die verkregen bij volwassen patiënten die het 400/100 mg tweemaal daags regime zonder nevirapine kregen.

#### *Geslacht, ras en leeftijd*

De farmacokinetiek van lopinavir/ritonavir is niet bestudeerd bij ouderen. Er zijn geen leeftijds- of geslachtsgebonden farmacokinetische verschillen waargenomen bij volwassen patiënten. Er zijn geen rasafhankelijke farmacokinetische verschillen vastgesteld.

#### *Zwangerschap en postpartum*

In een open-label farmacokinetische studie kregen 12 met HIVgeïnfecteerde vrouwen die minder dan 20 weken zwanger waren en antiretrovirale combinatietherapie kregen, in eerste instantie lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (twee tabletten van 200/50 mg) tweemaal daags, tot een zwangerschapsduur van 30 weken. Na een zwangerschapsduur van 30 weken werd de dosis verhoogd tot 500/125 mg (twee tabletten van 200/50 mg plus een tablet van 100/25 mg) tweemaal daags tot twee weken postpartum. De lopinavir plasmaconcentraties werden gemeten gedurende vier periodes van 12 uur tijdens het tweede trimester (20-24 weken zwangerschap), het derde trimester voor de dosisverhoging (30 weken zwangerschap), het derde trimester na de dosisverhoging (32 weken zwangerschap) en 8 weken post-partum. De dosisverhoging had geen significante verhoging van de plasmaconcentratie van lopinavir tot gevolg.

In een andere open-label farmacokinetische studie kregen 19 met HIVgeïnfecteerde zwangere vrouwen tijdens de zwangerschap en reeds vóór de conceptie als onderdeel van een antiretrovirale combinatietherapie tweemaal daags lopinavir/ritonavir 400/100 mg toegediend. In het tweede trimester, het derde trimester, tijdens de bevalling en 4-6 weken postpartum (bij vrouwen die na de bevalling doorgingen met de behandeling), werden er bloedmonsters genomen vóór de dosering en met tussenpozen gedurende een periode van 12 uur, voor de farmacokinetische analyse van totale en vrije niveaus van de lopinavir plasmaconcentraties.

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

Tabel 6

<b>Gemiddelde (%CV) steady-state farmacokinetische parameters van lopinavir bij met HIVgeïnfecteerde zwangere vrouwen</b>			
<b>Farmacokinetische parameter</b>	<b>2<sup>e</sup> trimester n = 17*</b>	<b>3<sup>e</sup> trimester n = 23</b>	<b>Postpartum n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg·u/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>voor de dosis</sub> µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 voor C <sub>max</sub>			
** n = 16 voor C <sub>voor de dosis</sub>			

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

De steady-state farmacokinetische parameters van lopinavir in HIV-geïnfecteerde patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie zijn vergeleken met die van HIV-geïnfecteerde patiënten met normale leverfunctie in een meervoudige dosis studie met lopinavir/ritonavir 400/100 mg tweemaal daags. Een beperkte toename in de totale concentraties lopinavir van ongeveer 30 % is waargenomen, welke niet verwacht wordt klinisch relevant te zijn (zie rubriek 4.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de tablet:

Copovidon  
Sorbitanlauraat  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Natriumstearylfumaraat

#### Filmomhulling:

Hypromellose (E464)  
Titaandioxide (E171)  
Macrogol (Polyethyleenglycol 400)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Talk (E553b)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)  
Macrogol (Polyethyleenglycol 3350)

Geel ijzeroxide (E172)  
Polysorbaat 80 (E433)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

HDPE-flessen en PVC/PVDC-Alu blisterverpakkingen: 2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Witte high-density polyethyleen (HDPE) flessen die 2 g silicagel bevatten (als droogmiddel) en afgesloten zijn met witte doppen van propyleen. Elke fles bevat 120 tabletten.

Er zijn twee verpakkingsgrootten verkrijgbaar:

- 1 fles à 120 tabletten
- 3 flessen à 120 tabletten (360 tabletten)

Blisterverpakkingen

Er zijn drie verpakkingsgrootten verkrijgbaar:

- PVC/PVDC-Al blisterverpakkingen in een doosje van 60 filmomhulde tabletten.
- PVC/PVDC-Al blisterverpakkingen in een doosje van 120 filmomhulde tabletten.
- PVC/PVDC-Al blisterverpakkingen in een doosje van 40 filmomhulde tabletten.

Elke multipack bevat 3 doosjes (120 tabletten).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 114962

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van hernieuwing van de vergunning: 1 juli 2015

Datum van laatste verlenging: 14 april 2020

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.6 en 4.8: 6 april 2023.