

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés.
Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lopinavir associé à 25 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associé à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, ovaloïde, biconvexe, de couleur blanche aux extrémités biseautées d'environ 15,0 mm x 8,0 mm, marqué « MLR4 » sur une face du comprimé et lisse sur l'autre face.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé, ovaloïde, biconvexe, de couleur blanche aux extrémités biseautées d'environ 18,8 mm x 10,0 mm, marqué « MLR3 » sur une face du comprimé et lisse sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'association lopinavir/ritonavir est indiquée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours à l'association lopinavir/ritonavir devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

L'association lopinavir/ritonavir doit être prescrite par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Les comprimés de lopinavir/ritonavir doivent être avalés en entier sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

Posologie

Adultes et adolescents

La posologie standard recommandée des comprimés de lopinavir/ritonavir est de 400/100 mg (deux comprimés de 200/50 mg) deux fois par jour, administrés au cours ou en dehors d'un repas. Chez les patients adultes, dans les cas où une administration en une prise par jour est considérée comme nécessaire pour la prise en charge du patient, les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés à raison de 800/200 mg (quatre comprimés de 200/50 mg) une fois par jour au cours ou en dehors d'un repas. L'administration en une prise par jour devait être limitée aux patients adultes ayant seulement très peu de mutations associées aux inhibiteurs de protéase (c'est-à-dire moins de 3 mutations aux inhibiteurs de protéase en accord avec les résultats de l'étude clinique, voir rubrique 5.1 pour la description complète de la population) et elle devrait prendre en compte le risque de moindre maintien de la suppression virologique (voir rubrique 5.1) et le risque de diarrhée plus élevé par rapport à la posologie standard recommandée en deux prises par jour.

Enfants (âgés de 2 ans et plus)

La posologie adulte des comprimés de lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle (SC)* de plus de 1,4 m². Chez les enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une SC entre 0,5 et 1,4 m² et capables d'avaler des comprimés, se référer aux tableaux de recommandations posologiques ci-dessous. Compte-tenu des données actuelles disponibles, l'association lopinavir/ritonavir ne doit pas être administrée en une prise par jour chez les enfants (voir la rubrique 5.1).

Avant de prescrire des comprimés de lopinavir/ritonavir 100/25 mg chez les jeunes enfants, il faut s'assurer de leur capacité à avaler des comprimés entiers. Il convient de vérifier la disponibilité de formulations contenant l'association lopinavir/ritonavir plus adaptées aux nourrissons et aux jeunes enfants qui ne sont pas capables d'avaler des comprimés.

Le tableau suivant contient les recommandations posologiques pour les comprimés de lopinavir/ritonavir 100/25 mg en fonction du poids et de la Surface corporelle (SC)*.

Recommandations posologiques chez l'enfant en cas de traitement sans association avec éfavirenz ou névirapine*		
Poids (kg)	Surface corporelle (m ²)	Nombre recommandé de comprimés 100/25 mg à prendre deux fois par jour
15 à 25	≥ 0,5 à < 0,9	2 comprimés (200/50 mg)
> 25 à 35	≥ 0,9 à < 1,4	3 comprimés (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 comprimés (400/100 mg)

* Les recommandations posologiques en fonction du poids reposent sur des données limitées

Pour plus de commodité pour les patients, la dose recommandée peut être atteinte en utilisant des comprimés de lopinavir/ritonavir 200/50 mg seuls ou en combinaison avec des comprimés de lopinavir/ritonavir 100/25 mg.

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante :

$$SC (m^2) = \sqrt{(taille (cm) \times poids (kg) / 3600)}$$

Enfants de moins de 2 ans :

la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation posologique ne peut être proposée.

Traitement co-administré : éfavirenz ou névirapine :

Le tableau ci-dessous contient les recommandations posologiques pour les comprimés de lopinavir/ritonavir en fonction de la Surface Corporelle (SC) en cas d'association avec l'éfavirenz ou la névirapine chez l'enfant.

Recommandations posologiques chez l'enfant en cas de traitement associé avec éfavirenz ou névirapine	
Surface corporelle (m ²)	Posologie recommandée de lopinavir/ritonavir (mg) à prendre deux fois par jour. La dose adéquate peut être atteinte en utilisant les deux dosages de comprimés de lopinavir/ritonavir disponibles : 100/25 mg et 200/50 mg.*
≥ 0,5 à < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 à < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 à < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Les comprimés ne doivent être ni mâchés, ni coupés, ni broyés.

Insuffisance hépatique

Chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation d'environ 30% de l'exposition au lopinavir a été observée, cependant un retentissement clinique n'est pas attendu (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'association lopinavir/ritonavir ne doit pas être administrée à ces patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

La clairance rénale du lopinavir et du ritonavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas attendues chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces médicaments soient significativement éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Grossesse et postpartum

- Aucun ajustement posologique de l'association lopinavir/ritonavir n'est nécessaire pendant la grossesse et le postpartum.
- L'administration en une prise par jour de l'association lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée chez les femmes enceintes en raison du manque de données pharmacocinétiques et cliniques.

Mode d'administration

Les comprimés de lopinavir/ritonavir sont administrés par voie orale et doivent être avalés en entier, sans être ni mâchés, ni coupés, ni broyés. Les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être pris au cours ou en dehors d'un repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère.

Les comprimés de Lopinavir/Ritonavir Viartis contiennent du lopinavir et du ritonavir qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. L'association lopinavir/ritonavir ne doit pas être associée aux médicaments dont le métabolisme est fortement dépendant de l'isoforme CYP3A et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves ou engageant le pronostic vital. Ces médicaments sont notamment :

Classe thérapeutique	Médicaments de la classe thérapeutique	Rationnel
Augmentation des taux de médicaments administrés de manière concomitante		

Antagonistes des récepteurs adrénergiques alpha-1	Alfuzosine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'alfuzosine pouvant induire une hypotension sévère. L'administration concomitante avec l'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Anti-angineux	Ranolazine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ranolazine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
Antiarythmiques	Amiodarone, dronédarone	Augmentation des concentrations plasmatiques d'amiodarone et de dronédarone entraînant une augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves (voir rubrique 4.5).
Antibiotiques	Acide fusidique	Augmentation des concentrations plasmatiques d'acide fusidique. L'administration concomitante avec l'acide fusidique est contre-indiquée lorsque l'acide fusidique est utilisé pour traiter des infections dermatologiques (voir rubrique 4.5).
Anticancéreux	Nélatinib	Augmentation des concentrations plasmatiques de nélatinib pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
	Vénétoclax	Augmentation des concentrations plasmatiques de vénétoclax. Augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubrique 4.5).
Antigoutteux	Colchicine	Augmentation des concentrations plasmatiques de la colchicine. Possibilité de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital chez les patients insuffisants rénaux et/ou insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Antihistaminiques	Astémizole, terfénadine	Augmentation des concentrations plasmatiques d'astémizole et de terfénadine, entraînant une augmentation du risque d'arythmies graves induites par ces médicaments (voir rubrique 4.5).
Antipsychotiques/ Neuroleptiques	Lurasidone	Augmentation des concentrations plasmatiques de lurasidone pouvant augmenter le risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.5).
	Pimozide	Augmentation des concentrations plasmatiques de pimozide entraînant une augmentation du risque de troubles hématologiques graves, ou d'autres

		effets indésirables graves dus à ce médicament (voir rubrique 4.5).
	Quétiapine	Augmentation des concentrations plasmatiques de quétiapine pouvant entraîner un coma. L'administration concomitante avec la quétiapine est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle conduisant à une toxicité aigüe de l'ergot de seigle dont vasospasmes et ischémie (voir rubrique 4.5).
Agents de la motilité gastro-intestinale	Cisapride	Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride, entraînant une augmentation du risque d'arythmies graves dues à ce médicament (voir rubrique 4.5).
Antiviraux anti hépatite C à action directe	Elbasvir/grazoprévir	Augmentation du risque d'élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) (voir rubrique 4.5).
	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir	Augmentation des concentrations plasmatiques de paritaprévir. Augmentation du risque d'élévation de l'alanine-aminotransférase (ALAT) (voir rubrique 4.5).
Agents modifiant les lipides		
Inhibiteurs de l'HMG CoA Réductase	Lovastatine, simvastatine	Augmentation des concentrations plasmatiques de lovastatine et simvastatine entraînant une augmentation du risque de toxicité musculaire dont rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).
Inhibiteur de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMT)	Lomitapide	Augmentation des concentrations plasmatiques de lomitapide (voir rubrique 4.5).
Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5	Avanafil	Augmentation des concentrations plasmatiques d'avanafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).
	Sildénafil	Contre-indiqué uniquement si utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Augmentation des concentrations plasmatiques de sildénafil entraînant une augmentation du risque d'effets indésirables associés au sildénafil (dont hypotension et syncope). Voir rubrique 4.4 et rubrique 4.5 pour la co-administration de sildénafil chez des patients présentant des troubles érectiles.
	Vardénafil	Augmentation des concentrations plasmatiques de vardénafil (voir rubriques 4.4 et 4.5).
Sédatifs /Hypnotiques	Midazolam par voie orale, triazolam	Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par voie orale et triazolam entraînant une augmentation du risque de sédation

		profonde et de dépression respiratoire importante induites par ces médicaments. Pour les précautions d'emploi en cas de co-administration avec le midazolam par voie parentérale, voir rubrique 4.5.
Diminution des concentrations de lopinavir/ritonavir		
Préparations à base de plantes	Millepertuis	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) sont contre-indiquées en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et de réduction de l'efficacité clinique du lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant des pathologies associées

Insuffisance hépatique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'association lopinavir/ritonavir n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles sous-jacents significatifs de la fonction hépatique. L'association lopinavir/ritonavir est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Les patients ayant des troubles pré-existants de la fonction hépatique, y compris une hépatite chronique active ont, au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Une augmentation des transaminases associée ou non à une élévation de la bilirubine a été rapportée chez des patients mono-infectés par le VIH-1 ainsi que chez des sujets traités en prophylaxie post-exposition. Ces anomalies ont été observées au plus tôt dans un délai de 7 jours après l'instauration de lopinavir/ritonavir en association avec d'autres antirétroviraux. Dans certains cas, le dysfonctionnement hépatique était grave.

Des examens de laboratoire appropriés doivent être réalisés avant l'initiation du traitement par lopinavir/ritonavir et une surveillance étroite doit être effectuée pendant le traitement.

Insuffisance rénale

La clairance rénale du lopinavir et du ritonavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas attendues chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces médicaments soient éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Hémophilie

Des cas d'augmentation de saignements comprenant des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients hémophiles de type A et B traités avec des inhibiteurs de protéase. Une quantité supplémentaire de facteur VIII a été administrée à certains patients. Dans plus de la moitié des cas rapportés, il a été possible de poursuivre le traitement avec les inhibiteurs de

protéase ou de le ré-initier s'il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent par conséquent être informés de la possibilité d'augmentation des saignements.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant l'association lopinavir/ritonavir, dont certains présentaient une hypertriglycémie. Dans la plupart des cas les patients avaient des antécédents de pancréatite et/ou recevaient un autre traitement contenant des médicaments connus pour développer des pancréatites. Une augmentation importante des triglycérides est un facteur de risque pour le développement d'une pancréatite. Les patients à un stade avancé de l'infection par le VIH sont susceptibles de développer une élévation des triglycérides et une pancréatite.

La pancréatite doit être envisagée si des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies biologiques (telles qu'une augmentation de l'amylase ou de la lipase sérique) évocateurs d'une pancréatite surviennent. Les patients qui manifestent ces signes ou symptômes doivent être surveillés et le traitement par l'association lopinavir/ritonavir doit être arrêtée si le diagnostic de pancréatite est posé (voir rubrique 4.8).

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement antirétroviral combiné (TARC), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont aussi été rapportés dans le cadre de la reconstitution immunitaire ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Allongement de l'intervalle PR

Le lopinavir/ritonavir a causé un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré ont été observés, pendant le traitement par lopinavir/ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente ou des anomalies préexistantes du système de conduction ou chez des patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (vérapamil ou atazanavir par exemple). L'association lopinavir/ritonavir doit être utilisée avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.1).

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Interactions médicamenteuses

Les comprimés Lopinavir/Ritonavir Viartis contiennent du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. L'association lopinavir/ritonavir est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A. Ces augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent accroître ou prolonger leurs effets thérapeutiques ou indésirables (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéase peuvent augmenter l'exposition à la bédaquiline ce qui pourrait potentiellement augmenter le risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline. Par conséquent l'association de la bédaquiline et du lopinavir/ritonavir doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la co-administration de bédaquiline et de lopinavir/ritonavir doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.5 et se référer au RCP de la bédaquiline).

Une administration concomitante de délamanide avec un inhibiteur puissant du CYP3A (tel que lopinavir/ritonavir) est susceptible d'augmenter l'exposition au métabolite du délamanide, ce qui a été associé à un allongement de l'intervalle QTc. Par conséquent, si une administration concomitante de délamanide avec du lopinavir/ritonavir est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.5 et se reporter au RCP du délamanide).

Des interactions médicamenteuses mettant en jeu le pronostic vital et fatales ont été rapportées chez des patients traités avec de la colchicine et des inhibiteurs puissants du CYP3A comme le ritonavir. L'administration concomitante avec la colchicine est contre-indiquée notamment chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

L'association de lopinavir/ritonavir avec :

- le tadalafil, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- le riociguat n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- le vorapaxar n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- l'acide fusidique utilisé dans les infections ostéo-articulaires n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- le salmétérol n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5) ;
- le rivaroxaban n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

L'association de lopinavir/ritonavir avec l'atorvastatine n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est considérée comme strictement nécessaire, la plus faible dose possible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance accrue des effets indésirables. La prudence est également recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées si l'association lopinavir/ritonavir est utilisée en même temps que la rosuvastatine. Si un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandées (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5)

Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription du sildénafil ou du tadalafil pour le traitement d'un dysfonctionnement érectile chez des patients recevant l'association

lopinavir/ritonavir. La co-administration de l'association lopinavir/ritonavir avec ces médicaments provoque une augmentation substantielle de leurs concentrations pouvant entraîner les effets indésirables associés comme une hypotension, une syncope, des troubles visuels et une érection prolongée (voir rubrique 4.5). L'utilisation concomitante d'avanafil ou de vardénafil et de lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante du sildénafil prescrit pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire avec l'association lopinavir/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de l'association lopinavir/ritonavir avec des médicaments connus pour induire un allongement de l'intervalle QT comme la chlorphéniramine, la quinidine, l'érythromycine, la clarithromycine. En effet, l'association lopinavir/ritonavir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés ce qui peut provoquer une augmentation des effets indésirables cardiaques associés. Des événements cardiaques ont été rapportés avec l'association lopinavir/ritonavir au cours des études précliniques ; à ce jour les effets cardiaques potentiels de l'association lopinavir/ritonavir ne peuvent pas être exclus (voir rubriques 4.8 et 5.3).

La co-administration de l'association lopinavir/ritonavir et de la rifampicine n'est pas recommandée. La rifampicine associée à l'association lopinavir/ritonavir provoque des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir qui peuvent diminuer significativement l'efficacité du lopinavir. Une exposition suffisante au lopinavir/ritonavir peut être obtenue avec une augmentation de la dose de l'association lopinavir/ritonavir mais les risques de toxicités hépatique et gastro-intestinale sont alors augmentés. Par conséquent, la co-administration doit être évitée à moins qu'elle ne soit strictement nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de l'association lopinavir/ritonavir et de fluticasone, ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4, comme le budésonide et la triamcinolone, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

Autres

L'association lopinavir/ritonavir ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du SIDA. Les personnes traitées par l'association lopinavir/ritonavir peuvent encore développer des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH et au SIDA.

Lopinavir/Ritonavir Viatris contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les comprimés Lopinavir/Ritonavir Viatris contiennent du lopinavir et du ritonavir qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 *in vitro*. La co-administration de l'association lopinavir/ritonavir et des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments associés, ce qui est susceptible d'augmenter ou de prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. L'association lopinavir/ritonavir n'inhibe pas les isoformes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2 aux concentrations thérapeutiques (voir rubrique 4.3).

Il a été observé *in vivo* que l'association lopinavir/ritonavir induit son propre métabolisme et qu'il augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 (dont les isoformes CYP2C9 et CYP2C19) et par glucuroconjugaison. Cela peut se traduire par des baisses des concentrations plasmatiques et une diminution de l'efficacité des médicaments associés.

Les médicaments spécifiquement contre-indiqués, en raison de l'importance attendue de leur interaction et de la possibilité de survenue d'effets indésirables graves, sont présentés dans la rubrique 4.3.

Toutes les études d'interaction, en l'absence d'indication contraire, ont été réalisées avec l'association lopinavir/ritonavir capsules molles qui produit une exposition au lopinavir d'environ 20% inférieure à celle produite par les comprimés à 200/50 mg.

Les interactions connues et potentielles avec certains antirétroviraux et des médicaments autres que des antirétroviraux sont décrites dans le tableau ci-dessous. Cette liste n'est pas exhaustive ou complète. Le RCP de chacun des produits doit être consulté.

Tableau des interactions

Les interactions entre l'association lopinavir/ritonavir et les médicaments co-administrés sont décrites dans le tableau ci-dessous (« ↑ » signifie « augmentation », « ↓ » signifie « diminution », « ↔ » signifie « pas de changement », « 1x/j » signifie « une fois par jour », « 2x/j » signifie « deux fois par jour », « 3x/j » signifie « trois fois par jour »).

Sauf mention particulière, les études décrites ci-dessous ont été réalisées avec la posologie recommandée de lopinavir/ritonavir (c'est-à-dire 400/100 mg deux fois par jour).

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Conséquences sur les concentrations des médicaments Modification des moyennes géométriques (%) de l'ASC, la C_{max}, la C_{min} Mécanisme de l'interaction	Recommandation clinique concernant la co-administration avec Lopinavir/Ritonavir Viatris
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine : les concentrations peuvent être diminuées dû à une augmentation de la glucuroconjugaison par lopinavir/ritonavir.	La pertinence clinique de la diminution des concentrations d'abacavir et de zidovudine est inconnue.
Ténofovir, disoproxil fumarate (TDF), 300 mg 1x/j (équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil)	Ténofovir : ASC : ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Des concentrations de ténofovir plus élevées pourraient potentialiser les effets indésirables associés au ténofovir, y compris les effets indésirables rénaux.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</i>		
Efavirenz, 600 mg 1x/j	Lopinavir : ASC : ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	La posologie des comprimés de Lopinavir/Ritonavir Viatris doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors d'une association à l'efavirenz.
Efavirenz, 600 mg 1x/j	Lopinavir : ↔ (par rapport au lopinavir/ritonavir)	

(Lopinavir/ritonavir 500/125 mg 2x/j)	400/100 mg 2x/j administré sans éfavirenz)	Lopinavir/Ritonavir Viatris ne doit pas être administré en une prise par jour avec l'éfavirenz.
Névirapine, 200 mg 2x/j	Lopinavir : ASC : ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	La posologie des comprimés de Lopinavir/Ritonavir Viatris doit être augmentée à 500/125 mg deux fois par jour lors d'une association à la névirapine. Lopinavir/Ritonavir Viatris ne doit pas être administré en une prise par jour avec la névirapine.
Etravirine (Lopinavir/ritonavir comprimé 400/100 mg 2x/j)	Etravirine : ASC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir : ASC : ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Rilpivirine (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg 2x/j)	Rilpivirine: ASC : ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: ASC : ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inhibition des enzymes CYP3A)	L'utilisation concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de rilpivirine provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de rilpivirine, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH</i>		
Maraviroc	Maraviroc : ASC : ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	La dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg deux fois par jour lors de la co-administration avec Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg deux fois par jour.
<i>Inhibiteur de l'intégrase</i>		
Raltégravir	Raltégravir : ASC : ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Association à d'autres inhibiteurs de la protéase du VIH (IP)</i> Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une double thérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.		
Fosamprénavir/ritonavir (700/100 mg 2x/j) Lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2x/j) ou	Fosamprénavir : diminution significative des concentrations d'amprénavir.	La co-administration de doses augmentées de fosamprénavir (1400 mg 2x/j) et de lopinavir/ritonavir (533/133 mg 2x/j), chez des patients pré-traités par inhibiteurs de protéase, a entraîné une incidence plus élevée

Fosamprénavir (1400 mg 2x/j) Lopinavir/ritonavir (533/133 mg 2x/j)		des effets indésirables gastro-intestinaux et des élévations des triglycérides sans augmentation de l'efficacité virologique par rapport aux doses standards de fosamprénavir/ritonavir. L'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée. Lopinavir/Ritonavir Viatris ne doit pas être administré en une prise par jour avec l'amprénavir.
Indinavir, 600 mg 2x/j	Indinavir : ASC : ↔ C _{min} : ↑ 3,5 fois C _{max} : ↓ (par rapport à l'indinavir 800 mg 3x/j administré seul) Lopinavir : ↔ (par rapport aux données historiques)	Les doses adéquates pour cette association, quant à l'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies.
Saquinavir, 1000 mg 2x/j	Saquinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2x/j)	Lopinavir: ASC : ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	L'administration concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée.
<i>Antisécrétoires gastriques</i>		
Oméprazole, 40 mg 1x/j	Oméprazole : ↔ Lopinavir : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Ranitidine, 150 mg en dose unique	Ranitidine : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antagonistes des récepteurs adrénérgiques alpha-1</i>		
Alfuzosine	Alfuzosine : Du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les concentrations d'alfuzosine peuvent augmenter.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et d'alfuzosine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison de l'augmentation possible de la toxicité de l'alfuzosine, dont l'hypotension.
<i>Analgésiques</i>		
Fentanyl	Fentanyl : augmentation du risque d'effets indésirables (dépression respiratoire, sédation) due aux concentrations plasmatiques plus élevées suite à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.	Une surveillance attentive des effets indésirables (notamment de la dépression respiratoire mais également de la sédation) est recommandée lors de l'administration concomitante du fentanyl avec Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Anti-angineux</i>		
Ranolazine	Du fait de l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir, les	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de ranolazine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

	concentrations de ranolazine peuvent augmenter.	
<i>Antiarythmiques</i>		
Amiodarone, Dronédarone	Amiodarone, Dronédarone : les concentrations peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et d'amiodarone ou de dronédarone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3) en raison de l'augmentation du risque d'arythmie ou d'autres effets indésirables graves.
Digoxine	Digoxine : les concentrations plasmatiques peuvent être augmentées dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine par lopinavir/ritonavir. L'augmentation des concentrations de digoxine pourrait s'atténuer avec le temps à mesure du développement d'une induction de la Pgp.	Des précautions d'emploi doivent être observées et, si possible, la surveillance des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandée en cas d'association de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de digoxine. Une surveillance particulière doit être mise en œuvre lors de la prescription de Lopinavir/Ritonavir Viatris à des patients prenant déjà de la digoxine car l'effet inhibiteur important du ritonavir sur la Pgp peut entraîner une augmentation significative des concentrations de digoxine. L'initiation d'un traitement par la digoxine chez des patients prenant déjà Lopinavir/Ritonavir Viatris pourrait entraîner une augmentation plus faible des concentrations de digoxine.
Bépridil, Lidocaïne [voie systémique], Quinidine	Bépridil, Lidocaïne [voie systémique], Quinidine : les concentrations peuvent être augmentées en cas d'association avec le lopinavir/ritonavir.	Des précautions d'emploi doivent être observées et la surveillance des concentrations plasmatiques est recommandée, si possible.
<i>Antibiotiques</i>		
Clarithromycine	Clarithromycine : des augmentations modérées de l'ASC de la clarithromycine sont attendues dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Pour les patients insuffisants rénaux (ClCr < 30 ml/min), une diminution de la posologie de la clarithromycine doit être envisagée (voir rubrique 4.4). Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de clarithromycine et de Lopinavir/Ritonavir Viatris chez des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.
<i>Antinéoplasiques et inhibiteurs de kinases</i>		
Abémaciclib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir.	L'administration concomitante d'abémaciclib et de Lopinavir/Ritonavir Viatris doit être évitée. Si la co-administration ne peut être évitée, se reporter au RCP de l'abémaciclib pour les recommandations d'ajustement de

		la posologie. Surveiller les EI liés à l'abémaciclib.
Apalutamide	<p>L'apalutamide est un inducteur modéré à puissant du CYP3A4, ce qui peut entraîner une diminution de l'exposition au lopinavir/ritonavir.</p> <p>Les concentrations sériques d'apalutamide peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Une diminution de l'exposition à Lopinavir/Ritonavir Viatris peut entraîner une perte potentielle de la réponse virologique.</p> <p>De plus, l'administration concomitante d'apalutamide et de Lopinavir/Ritonavir Viatris peut entraîner des événements indésirables graves, notamment des convulsions dues à des taux d'apalutamide plus élevés.</p> <p>L'utilisation concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec l'apalutamide n'est pas recommandée.</p>
Afatinib (Ritonavir 200 mg deux fois par jour)	<p>Afatinib: ASC : ↑ C_{max} : ↑</p> <p>L'ampleur de l'augmentation dépend du moment de l'administration du ritonavir.</p> <p>Dû à l'inhibition de la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein/ABCG2) et de la P-gp par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration d'afatinib et de Lopinavir/Ritonavir Viatris. Se reporter au RCP de l'afatinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés à l'afatinib.</p>
Céritinib	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de céritinib et de Lopinavir/Ritonavir Viatris. Se reporter au RCP du céritinib pour les recommandations d'ajustement de la posologie. Surveiller les EI liés au céritinib.</p>
La plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib, vincristine, vinblastine	<p>La plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib et également vincristine, vinblastine :</p> <p>risque d'augmentation des effets indésirables dus aux concentrations sériques plus élevées suite à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Surveillance attentive de la tolérance de ces antinéoplasiques.</p>
Encorafénib	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le lopinavir/ritonavir.</p>	<p>L'administration concomitante d'encorafénib et de Lopinavir/Ritonavir Viatris peut augmenter l'exposition à l'encorafénib, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, notamment le risque d'événements</p>

		indésirables graves comme un allongement de l'intervalle QT. L'administration concomitante d'encorafenib et de Lopinavir/Ritonavir Viatriis doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que Lopinavir/Ritonavir Viatriis doit être utilisé, surveillez étroitement la sécurité du patient.
Fostamatinib	Augmentation de l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib.	La co-administration de fostamatinib et de Lopinavir/Ritonavir Viatriis peut augmenter l'exposition au métabolite R406 du fostamatinib, entraînant des événements indésirables dose-dépendants comme une hépatotoxicité, une neutropénie, une hypertension ou des diarrhées. Se reporter au RCP du fostamatinib pour des recommandations sur la réduction de la dose si de tels événements surviennent.
Ibrutinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante d'ibrutinib et de Lopinavir/Ritonavir Viatriis peut augmenter l'exposition à l'ibrutinib, ce qui peut augmenter le risque de toxicité, y compris le risque de syndrome de lyse tumorale. L'administration concomitante d'ibrutinib et de Lopinavir/Ritonavir Viatriis doit être évitée. Si l'on considère que le bénéfice est supérieur au risque et que Lopinavir/Ritonavir Viatriis doit être utilisé, réduisez la dose d'ibrutinib à 140 mg et surveillez étroitement le patient pour tout signe de toxicité.
Nélatinib	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par le ritonavir.	L'utilisation concomitante de nélatinib avec Lopinavir/Ritonavir Viatriis est contre-indiquée en raison du risque d'effets indésirables graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital incluant une hépatotoxicité (voir rubrique 4.3).
Vénétoclax	Dû à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir, entraînant une augmentation du risque de syndrome de lyse tumorale lors de l'initiation du traitement et pendant la phase de titration (voir

		<p>rubrique 4.3 et se reporter au RCP du vénétoclax).</p> <p>Chez les patients ayant terminé la phase de titration et recevant une dose quotidienne stable de vénétoclax, réduire la dose de vénétoclax d'au moins 75 % en cas d'administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (se reporter au RCP de vénétoclax pour les instructions posologiques). Les patients doivent être surveillés étroitement afin de rechercher tout signe de toxicité relatif à vénétoclax.</p>
<i>Anticoagulants</i>		
Warfarine	Warfarine : les concentrations peuvent être modifiées dû à l'induction du CYP2C9 lors de la co-administration avec l'association lopinavir/ritonavir.	Il est recommandé de surveiller l'I.N.R. (International Normalised Ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg deux fois par jour)	Rivaroxaban : ASC : ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Dû à l'inhibition du CYP3A et du P-gp par lopinavir/ritonavir.	La co-administration de rivaroxaban et de Lopinavir/Ritonavir Viartis peut augmenter l'exposition au rivaroxaban ce qui peut augmenter le risque de saignement. L'utilisation du rivaroxaban n'est pas recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant avec Lopinavir/Ritonavir Viartis (voir rubrique 4.4).
Dabigatran éxexilate, Edoxaban	Dabigatran éxexilate, Edoxaban : Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-gp par lopinavir/ritonavir.	Une surveillance clinique et/ou une réduction de dose des anticoagulants oraux directs (AOD) doivent être envisagées lorsqu'un AOD transporté par la P-gp mais non métabolisé par le CYP3A4, y compris le dabigatran éxexilate et l'édoxaban, est co-administré avec Lopinavir/Ritonavir Viartis.
Vorapaxar	Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	La co-administration de vorapaxar et de Lopinavir/Ritonavir Viartis n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du vorapaxar).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Phénytoïne	Phénytoïne : les concentrations à l'état d'équilibre sont modérément diminuées dû à l'induction du CYP2C9 et du CYP2C19 par lopinavir/ritonavir.	La prudence est requise lors de l'administration de Lopinavir/Ritonavir Viartis avec la phénytoïne. Les concentrations de phénytoïne doivent être suivies en cas de co-

	<p>Lopinavir : les concentrations sont diminuées dû à l'induction du CYP3A par la phénytoïne.</p>	<p>administration avec Lopinavir/Ritonavir Viatris. Lors de la co-administration avec la phénytoïne, une augmentation posologique de Lopinavir/Ritonavir Viatris peut être envisagée. L'adaptation posologique n'a pas été évaluée en clinique. Lopinavir/Ritonavir Viatris ne doit pas être administré en une prise par jour avec la phénytoïne.</p>
<p>Carbamazépine et Phénobarbital</p>	<p>Carbamazépine : Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées dû à l'induction du CYP3A par la carbamazépine et le phénobarbital.</p>	<p>La prudence est requise lors de l'administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec la carbamazépine ou le phénobarbital. Les concentrations de carbamazépine et de phénobarbital doivent être suivies en cas de co-administration avec Lopinavir/Ritonavir Viatris. Lors de la co-administration avec la carbamazépine ou le phénobarbital, une augmentation posologique de Lopinavir/Ritonavir Viatris peut être envisagée. L'adaptation posologique n'a pas été évaluée en clinique. Lopinavir/Ritonavir Viatris ne doit pas être administré en une prise par jour avec la carbamazépine et le phénobarbital.</p>
<p>Lamotrigine et Valproate</p>	<p>Lamotrigine : ASC : ↓ 50% C_{max} : ↓ 46% C_{min} : ↓ 56%</p> <p>Dû à l'induction de la glucuronisation de lamotrigine.</p> <p>Valproate : ↓</p>	<p>Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche d'une diminution de l'effet valproate lorsque Lopinavir/Ritonavir Viatris et l'acide valproïque ou le valproate sont co-administrés.</p> <p><u>Chez les patients débutant ou arrêtant Lopinavir/Ritonavir Viatris alors qu'ils prennent actuellement la dose d'entretien de lamotrigine :</u> il peut être nécessaire d'augmenter la dose de lamotrigine si Lopinavir/Ritonavir Viatris est ajouté, ou de la diminuer si Lopinavir/Ritonavir Viatris est arrêté ; par conséquent une surveillance du taux plasmatique de lamotrigine doit être réalisée, en particulier avant et pendant les 2 semaines après le début ou l'arrêt de Lopinavir/Ritonavir Viatris, afin de voir un ajustement de la dose de lamotrigine est nécessaire.</p>

		<u>Chez les patients prenant actuellement Lopinavir/Ritonavir Viatris et débutant lamotrigine :</u> aucun ajustement des doses recommandées pour la titration de lamotrigine ne devrait être nécessaire.
<i>Antidépresseurs et anxiolytiques</i>		
Trazodone en dose unique (Ritonavir, 200 mg 2x/j)	Trazodone : ASC : ↑ 2,4 fois Des effets indésirables (nausées, sensations vertigineuses, hypotension et syncope) ont été observés suite à la co-administration de trazodone et de ritonavir.	On ne sait pas si Lopinavir/Ritonavir Viatris entraîne une augmentation similaire de l'exposition à la trazodone. L'association doit être utilisée avec prudence et une dose plus faible de trazodone doit être envisagée.
<i>Antifongiques</i>		
Kétoconazole et Itraconazole	Kétoconazole, Itraconazole : les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Des posologies élevées de kétoconazole et d'itraconazole (> 200 mg/jour) ne sont pas recommandées.
Voriconazole	Voriconazole : les concentrations peuvent être diminuées.	La co-administration de voriconazole et d'une faible dose de ritonavir (100 mg 2x/j) comme celle contenue dans les comprimés de Lopinavir/Ritonavir Viatris doit être évitée sauf si l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient justifie l'utilisation du voriconazole.
<i>Médicaments contre la goutte</i>		
Colchicine dose unique (Ritonavir 200 mg deux fois par jour)	Colchicine : ASC : ↑ 3 fois C _{max} : ↑ 1,8 fois En raison de l'inhibition des P-gp et/ou du CYP3A4 par le ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec la colchicine chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique est contre-indiquée du fait d'une augmentation potentielle des réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital liées à la colchicine telles que la toxicité neuromusculaire (dont rhabdomyolyse) (voir rubriques 4.3 et 4.4). Si le traitement par Lopinavir/Ritonavir Viatris est nécessaire, une réduction de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine sont recommandées chez les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la colchicine.
<i>Antihistaminiques</i>		
Astémizole Terfénadine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et

	à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	d'astémizole et de terféndine est contre-indiquée en raison d'une augmentation du risque d'arythmies graves induites par ces médicaments (voir rubrique 4.3).
<i>Anti-infectieux</i>		
Acide fusidique	Acide fusidique : Augmentation des concentrations due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viartis avec l'acide fusidique est contre-indiquée lorsque l'acide fusidique est utilisé dans des indications dermatologiques du fait de l'augmentation du risque d'effets indésirables liés à l'acide fusidique, notamment rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3). Dans le cas d'infections ostéo-articulaires où la co-administration ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite des effets indésirables musculaires est fortement recommandée (voir rubrique 4.4).
<i>Antimycobactériens</i>		
Bédaquiline (dose unique) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j, doses multiples)	Bédaquiline: ASC: ↑ 22% Cmax: ↔ Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique à la bédaquiline peut être observé lors d'une co-administration prolongée avec le lopinavir/ritonavir. Inhibition du CYP3A4 probablement due au lopinavir/ritonavir.	En raison du risque d'effets indésirables liés à la bédaquiline, l'association de la bédaquiline et de Lopinavir/Ritonavir Viartis doit être évitée. Cependant, si le bénéfice l'emporte sur le risque, la coadministration de bédaquiline et de Lopinavir/Ritonavir Viartis doit être réalisée avec prudence. Une surveillance plus fréquente de l'électrocardiogramme et une surveillance des transaminases sont recommandées (voir rubrique 4.4 et se référer au RCP de la bédaquiline).
Délamanide (100 mg 2x/j) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j)	Délamanide : ASC: ↑ 22% DM-6705 (métabolite actif du délamanide) : ASC : ↑ 30% Un effet plus prononcé sur l'exposition plasmatique au DM-6705 peut être observé lors d'une co-administration prolongée avec le lopinavir/ritonavir.	En raison du risque d'allongement de l'intervalle QTc associé au DM-6705, si une administration concomitante de délamanide avec Lopinavir/Ritonavir Viartis est considérée comme nécessaire, il est recommandé d'effectuer une surveillance très fréquente par ECG pendant toute la période de traitement par délamanide (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du délamanide).
Rifabutine, 150 mg 1x/j	Rifabutine (molécule-mère et métabolite actif 25-O-désacétyl) : ASC : ↑ 5,7 fois C _{max} : ↑ 3,5 fois	Lorsque la rifabutine est administrée avec Lopinavir/Ritonavir Viartis, une dose de rifabutine de 150 mg administrée 3 fois par semaine à jours fixes (par exemple,

		<p>lundi-mercredi-vendredi) est recommandée. Une surveillance accrue des effets indésirables associés à la rifabutine, dont la neutropénie et l'uvéïte, est nécessaire du fait de l'augmentation attendue de l'exposition à la rifabutine. Une réduction posologique supplémentaire de la rifabutine à 150 mg deux fois par semaine à des jours fixes est recommandée chez les patients ne tolérant pas la dose de 150 mg trois fois par semaine. Il convient de noter que la posologie de 150 mg deux fois par semaine pourrait ne pas permettre une exposition optimale à la rifabutine, conduisant ainsi à un risque de résistance à la rifamycine et à l'échec du traitement. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour Lopinavir/Ritonavir Viatris.</p>
Rifampicine	<p>Lopinavir : des diminutions importantes des concentrations de lopinavir peuvent être observées dû à l'induction du CYP3A par la rifampicine.</p>	<p>La co-administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec la rifampicine n'est pas recommandée car les diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir peuvent diminuer significativement son efficacité thérapeutique. Une adaptation posologique de Lopinavir/Ritonavir Viatris à 400 mg/400 mg (c'est-à-dire Lopinavir/Ritonavir Viatris 400/100 mg + ritonavir 300 mg) deux fois par jour a permis de compenser l'effet inducteur sur le CYP 3A4 de la rifampicine. Cependant, une telle adaptation posologique peut être associée à une élévation des ALAT/ASAT et à une augmentation des troubles gastro-intestinaux. Par conséquent cette co-administration doit être évitée à moins qu'elle ne soit jugée strictement nécessaire. Si la co-administration ne peut être évitée, l'augmentation de posologie de Lopinavir/Ritonavir Viatris à 400 mg/400 mg deux fois par jour associée à la rifampicine doit se faire sous étroite surveillance de la tolérance et des concentrations plasmatiques. La posologie de Lopinavir/Ritonavir Viatris doit être augmentée progressivement après que le traitement par la</p>

		rifampicine a été instauré (voir rubrique 4.4).
<i>Antipsychotiques</i>		
Lurasidone	Augmentation attendue des concentrations de lurasidone due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante avec la lurasidone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Pimozide	Augmentation attendue des concentrations de pimozide due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de pimozide est contre-indiquée car elle peut augmenter le risque d'anomalies hématologiques graves ou d'autres effets indésirables graves induits par ce médicament (voir rubrique 4.3).
Quétiapine	Augmentation attendue des concentrations de quétiapine due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de quétiapine est contre-indiquée car elle peut augmenter la toxicité liée à la quétiapine.
<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam	Midazolam [voie orale] : ASC : ↑ 13 fois Midazolam [voie parentérale] : ASC : ↑ 4 fois dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Viatris ne doit pas être co-administré avec le midazolam administré par voie orale (voir rubrique 4.3), tandis que des précautions doivent être prises en cas de co-administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec le midazolam administré par voie parentérale. Si Lopinavir/Ritonavir Viatris est co-administré avec du midazolam administré par voie parentérale, cela doit être réalisé dans une unité de soins intensifs (USI) ou dans une structure similaire afin d'assurer une surveillance clinique étroite et une prise en charge médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et/ou de sédation prolongée. Un ajustement de la posologie du midazolam doit être envisagé, particulièrement si plus d'une dose de midazolam est administrée.
<i>Agoniste du récepteur bêta2-adrénergique (longue durée d'action)</i>		
Salmétérol	Salmétérol : Augmentation attendue des concentrations due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'association peut conduire à une augmentation du risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés au salmétérol, notamment un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale. De ce fait, l'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec le

		salmétérol n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<i>Inhibiteurs des canaux calciques</i>		
Féلودipine, Nifédipine et Nicardipine	Féلودipine, Nifédipine, Nicardipine : les concentrations peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Une surveillance clinique de l'efficacité et des effets indésirables est recommandée quand ces médicaments sont administrés concomitamment à Lopinavir/Ritonavir Viatris.
<i>Corticostéroïdes</i>		
Dexaméthasone	Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées dû à l'induction du CYP3A par la dexaméthasone.	Une surveillance clinique de l'efficacité virologique est recommandée quand ces médicaments sont co-administrés avec Lopinavir/Ritonavir Viatris.
Propionate de fluticasone, budésonide, triamcinolone par voies inhalée, nasale ou injectable	Propionate de fluticasone, 50 µg 4 fois par jour par voie nasale : Concentrations plasmatiques : ↑ Taux de cortisol : ↓ 86%	Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP3A comme le budésonide et la triamcinolone. Par conséquent, l'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes, ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo-métasone) devra être envisagé et s'accompagner d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue.
<i>Inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5)</i>		
Avanafil (Ritonavir, 600 mg 2x/j)	Avanafil : ASC : ↑ 13 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'utilisation d'avanafil avec Lopinavir/Ritonavir Viatris est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Tadalafil	Tadalafil :	

	ASC : ↑ 2 fois Dû à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.	<u>Dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire :</u> La co-administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec le sildénafil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La co-administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec le tadalafil n'est pas recommandée.
Sildénafil	Sildénafil : ASC : ↑ 11 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	<u>Dans le cas de troubles érectiles :</u> Une attention particulière doit être portée lors de la prescription de sildénafil ou de tadalafil à des patients recevant Lopinavir/Ritonavir Viatris, avec une surveillance accrue des effets indésirables dont hypotension, syncope, troubles de la vision et érection prolongée (voir rubrique 4.4). En cas de co-administration avec Lopinavir/Ritonavir Viatris, les doses de sildénafil ne doivent jamais dépasser 25 mg par 48 heures et celles de tadalafil ne doivent jamais dépasser 10 mg par 72 heures.
Vardénafil	Vardénafil : ASC : ↑ 49 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'utilisation de vardénafil avec Lopinavir/Ritonavir Viatris est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Alcaloïdes de l'ergot de seigle</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et d'alcaloïdes de l'ergot de seigle est contre-indiquée car elle peut entraîner une toxicité aiguë des alcaloïdes de l'ergot de seigle, dont vasospasmes et ischémie (voir rubrique 4.3).
<i>Agent de motilité gastro-intestinale</i>		
Cisapride	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de cisapride est contre-indiquée car elle peut augmenter le risque d'arythmies graves induites par ce médicament (voir rubrique 4.3).
<i>Antiviraux anti-VHC à action directe</i>		
Elbasvir/grazoprévir (50/200 mg 1x/j)	Elbasvir : ASC : ↑2,71 fois Cmax : ↑1,87 fois C24 : ↑3,58 fois Grazoprévir : ASC : ↑11,86 fois Cmax : ↑6,31 fois C24 : ↑20,70 fois	L'administration concomitante d'elbasvir/grazoprévir et de Lopinavir/Ritonavir Viatris est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

	(combinaisons de mécanismes incluant l'inhibition du CYP3A) Lopinavir : ↔	
Glécaprévir/pibrentasvir	Les concentrations sériques peuvent être augmentées dû à l'inhibition de la P-glycoprotéine, de la BCRP et de l'OATP1B par lopinavir/ritonavir.	L'administration concomitante de glécaprévir/pibrentasvir avec Lopinavir/Ritonavir Viartis n'est pas recommandée du fait du risque augmenté d'élévations des ALAT associées à l'augmentation d'exposition du glécaprévir.
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg 1x/j + 400 mg 2x/j) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j	Ombitasvir : ↔ Paritaprévir : ASC : ↑2,17 fois Cmax : ↑2,04 fois Crés : ↑2,36 fois (inhibition du CYP3A/des transporteurs d'efflux) Dasabuvir : ↔ Lopinavir : ↔	La co-administration est contre-indiquée. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg 1x/j était administrée avec de l'ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir. L'effet sur les antiviraux à action directe et sur le lopinavir était similaire à celui observé lors de l'administration de 400/100 mg 2x/j de lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.3).
Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (25/150/100 mg 1x/j) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j	Ombitasvir : ↔ Paritaprévir : ASC : ↑6,10 fois Cmax : ↑4,76 fois Crés : ↑12,33 fois (inhibition du CYP3A/des transporteurs d'efflux) Lopinavir : ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir	Les concentrations sériques de sofosbuvir, velpatasvir et voxilaprévir peuvent être augmentées en raison de l'inhibition de la P-glycoprotéine, de la BCRP et de l'OATP1B1/3 par lopinavir/ritonavir. Cependant, seule l'augmentation de l'exposition au voxilaprévir est considérée comme cliniquement pertinente.	Il n'est pas recommandé de co administrer Lopinavir/Ritonavir Viartis avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir.
<i>Médicaments à base de plantes</i>		
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir : les concentrations peuvent être diminuées dû à l'induction du CYP3A par des préparations à base de	Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis ne doivent pas être associées à du lopinavir et du ritonavir. Si un patient prend déjà du millepertuis, la prise du millepertuis doit être

	plantes contenant du millepertuis.	arrêtée et la charge virale doit être contrôlée si possible. Les concentrations de lopinavir et de ritonavir peuvent augmenter à l'arrêt du millepertuis. Un ajustement posologique de Lopinavir/Ritonavir Viatris peut être nécessaire. L'effet inducteur peut persister durant au moins 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis (voir rubrique 4.3). En conséquence, Lopinavir/Ritonavir Viatris peut être administré en toute sécurité, 2 semaines après l'arrêt du traitement à base de millepertuis.
<i>Immunosuppresseurs</i>		
Ciclosporine, Sirolimus (rapamycine) et Tacrolimus	Ciclosporine, Sirolimus (rapamycine), Tacrolimus : les concentrations peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Il est recommandé de surveiller plus fréquemment les concentrations thérapeutiques jusqu'à ce que les concentrations plasmatiques de ces médicaments soient stabilisées.
<i>Hypolipémiants</i>		
Lovastatine et Simvastatine	Lovastatine, Simvastatine : les concentrations plasmatiques peuvent être fortement augmentées dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	Les augmentations des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase pouvant provoquer des myopathies voire des rhabdomyolyses, l'association de ces médicaments avec Lopinavir/Ritonavir Viatris est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<i>Agents modifiant les lipides</i>		
Lomitapide	Les inhibiteurs du CYP3A4 augmentent l'exposition au lomitapide, les inhibiteurs puissants induisant une augmentation de l'exposition d'un facteur 27 environ. Augmentation attendue des concentrations de lomitapide due à l'inhibition des CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'utilisation concomitante de lomitapide avec Lopinavir/Ritonavir Viatris est contre-indiquée (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de lomitapide) (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine	Atorvastatine : ASC : ↑ 5,9 fois C _{max} : ↑ 4,7 fois Dû à l'inhibition du CYP3A par lopinavir/ritonavir.	L'association de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec l'atorvastatine n'est pas recommandée. Si l'utilisation de l'atorvastatine est considérée comme strictement nécessaire, la plus faible dose possible d'atorvastatine doit être administrée avec une surveillance accrue des effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Rosuvastatine, 20 mg 1x/j	Rosuvastatine : ASC : ↑ 2 fois C _{max} : ↑ 5 fois Bien que la rosuvastatine soit faiblement métabolisée par le CYP3A4, une augmentation de ses concentrations plasmatiques a été observée. Le mécanisme de cette interaction pourrait résulter de l'inhibition de transporteurs protéiques.	La prudence est recommandée et des réductions posologiques doivent être envisagées en cas de co-administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec la rosuvastatine (voir rubrique 4.4).
Fluvastatine ou Pravastatine	Fluvastatine, Pravastatine : Aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue. La pravastatine n'est pas métabolisée par le CYP450. La fluvastatine est partiellement métabolisée par le CYP2C9.	Si un traitement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase est indiqué, la fluvastatine ou la pravastatine sont recommandées.
<i>Opioides</i>		
Buprénorphine, 16 mg 1x/j	Buprénorphine : ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Méthadone	Méthadone : ↓	La surveillance des concentrations plasmatiques de méthadone est recommandée.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Ethinylestradiol	Ethinylestradiol : ↓	En cas d'association de Lopinavir/Ritonavir Viatris et de contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol (quelle que soit la formulation du contraceptif, par exemple orale ou patch), des méthodes contraceptives additionnelles doivent être utilisées.
<i>Sevrage tabagique</i>		
Bupropion	Bupropion et son métabolite actif, hydroxybupropion : ASC et C _{max} ↓ ~50%. Cet effet peut être dû à l'induction du métabolisme du bupropion.	Si la co-administration de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec du bupropion est inévitable, elle doit être réalisée sous étroite surveillance clinique de l'efficacité du bupropion, sans dépasser les doses recommandées, malgré l'induction métabolique constatée.
<i>Traitement substitutif de l'hormone thyroïdienne</i>		
Lévothyroxine	Des cas post-commercialisation ont été rapportés indiquant une interaction potentielle entre les produits contenant du ritonavir et la lévothyroxine.	La thyroïdostimuline (TSH) doit être surveillée chez les patients traités par la lévothyroxine au moins le premier mois après le début et/ou la fin du traitement par lopinavir/ritonavir.
<i>Agents vasodilatateurs</i>		
Bosentan	Lopinavir – ritonavir : Les concentrations plasmatiques de	Des précautions d'emploi doivent être observées lors de l'administration de

	<p>lopinavir/ritonavir peuvent diminuer du fait de l'induction du CYP3A4 par le bosentan.</p> <p>Bosentan : ASC : ↑ 5 fois Cmax : ↑ 6 fois Augmentation initiale de la C_{min} de bosentan d'environ 48 fois due à l'inhibition du CYP3A4 par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Viatris avec le bosentan.</p> <p>Lorsque Lopinavir/Ritonavir Viatris est administré de manière concomitante avec le bosentan, l'efficacité du traitement de l'infection par le VIH doit être surveillée et les signes de toxicité du bosentan doivent être attentivement recherchés chez les patients, particulièrement pendant la première semaine de co-administration.</p>
Riociguat	<p>Les concentrations sériques peuvent être augmentées en raison de l'inhibition du CYP3A et de la P-gp par lopinavir/ritonavir.</p>	<p>La co-administration de riociguat et de Lopinavir/Ritonavir Viatris n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4 et se reporter au RCP du riociguat).</p>
<i>Autres médicaments</i>		
<p>En tenant compte des profils métaboliques connus, aucune interaction cliniquement pertinente n'est attendue lors de l'association de Lopinavir/Ritonavir Viatris avec la dapsone, le triméthopime/sulfaméthoxazole, l'azithromycine ou le fluconazole.</p>		

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes afin de déterminer la sécurité d'emploi pour le fœtus.

Le lopinavir/ritonavir a été évalué chez plus de 3000 femmes pendant la grossesse, dont plus de 1000 au cours du premier trimestre.

Dans le cadre de la surveillance après commercialisation provenant du registre de suivi des grossesses sous antirétroviraux, mis en place depuis janvier 1989, aucune augmentation du risque de malformations congénitales suite à une exposition à l'association lopinavir/ritonavir n'a été rapportée chez plus de 1000 femmes exposées au cours du 1er trimestre. La prévalence des malformations congénitales suite à une exposition au lopinavir, quel que soit le trimestre, est comparable à celle observée dans la population générale. Aucun type de malformations congénitales évocateur d'une étiologie commune n'a été observé. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des données disponibles, le risque malformatif est peu probable dans l'espèce humaine. Le lopinavir peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Des études réalisées chez les rats ont montré que le lopinavir est excrété dans le lait. Le passage éventuel de ce médicament dans le lait maternel humain n'a pas été établi. En règle générale, il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité

Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité. Aucune donnée chez l'homme concernant l'effet du lopinavir/ritonavir sur la fertilité n'est disponible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de lopinavir/ritonavir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Les patients doivent être informés que des nausées ont été rapportées lors de traitements par l'association lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de l'association lopinavir/ritonavir a été évaluée au cours d'études cliniques de phase II-IV chez plus de 2600 patients, dont plus de 700 ont reçu une posologie de 800/200 mg (6 capsules ou 4 comprimés) une fois par jour. Dans certaines études, avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), l'association lopinavir/ritonavir était également associée à l'éfavirenz ou à la névirapine.

La diarrhée, les nausées et vomissements, l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie ont été les effets indésirables les plus fréquemment liés au traitement par l'association lopinavir/ritonavir durant ces études. Le risque de diarrhée peut être plus élevé avec la posologie de l'association lopinavir/ritonavir en une prise par jour. La diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent survenir au début du traitement tandis que l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie peuvent survenir plus tardivement. La survenue d'effets indésirables liés au traitement a conduit à une sortie prématurée des études de phase II-IV pour 7% des patients.

Il est important de noter que des cas de pancréatites ont été rapportés chez les patients traités par l'association lopinavir/ritonavir, parmi lesquels certains présentaient une hypertriglycémie. De plus, de rares augmentations de l'intervalle PR ont été rapportées pendant le traitement par l'association lopinavir/ritonavir (voir rubrique 4.4.).

Tableau des effets indésirables

Effets indésirables suite aux études cliniques et à l'expérience après commercialisation chez les patients adultes et enfants :

Les événements suivants ont été identifiés comme effets indésirables. Le classement par fréquence comprend tous les effets indésirables rapportés d'intensité modérée à sévère, quelle que soit l'évaluation individuelle de la cause. Les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables rapportés chez les adultes au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Infection respiratoire haute
	Fréquent	Infection respiratoire basse, infections cutanées dont cellulite, folliculite et furoncle
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, leucopénie, neutropénie, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité dont urticaire et angio-œdème
	Peu fréquent	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
Affections endocriniennes	Peu fréquent	Hypogonadisme

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anomalie du glucose sanguin dont diabète sucré, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, perte de poids, perte de l'appétit
	Peu fréquent	Prise de poids, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété
	Peu fréquent	Rêves anormaux, diminution de la libido
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée (dont migraine), neuropathie (dont neuropathie périphérique), étourdissement, insomnie
	Peu fréquent	Accident cérébrovasculaire, convulsions, dysgueusie, agueusie, tremblement
Affections oculaires	Peu fréquent	Altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Acouphène, vertiges
Affections cardiaques	Peu fréquent	Athérosclérose comme infarctus du myocarde, bloc auriculo-ventriculaire, insuffisance de la valve tricuspide
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausée
	Fréquent	Pancréatite ¹ , vomissement, reflux gastroesophagien, gastroentérite et colite, douleur abdominale (haute et basse), distension abdominale, dyspepsie, hémorroïdes, flatulence
	Peu fréquent	Hémorragie gastrointestinale dont ulcère gastrointestinal, duodénite, gastrite et hémorragie rectale, stomatite et ulcères buccaux, incontinence fécale, constipation, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hépatite dont augmentation des ASAT, ALAT, γ GT
	Peu fréquent	Ictère, stéatose hépatique, hépatomégalie, angiocholite, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash incluant éruption maculopapulaire, dermatite/éruption cutanée dont eczéma et dermatite séborrhéique, sueurs nocturnes, prurit
	Peu fréquent	Alopécie, capillarite, vascularite
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgie, douleur musculosquelettique dont arthralgie et douleur dorsale, anomalies musculaires comme faiblesse musculaire et spasmes
	Peu fréquent	Rhabdomyolyse, ostéonécrose
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Diminution de la clairance de la créatinine, néphrite, hématurie
	Fréquence indéterminée	Néphrolithiase
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Dysfonctionnement érectile, troubles menstruels, aménorrhée, ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue dont asthénie

¹ voir rubrique 4.4 : pancréatites et lipides

Description d'effets indésirables particuliers

Le syndrome de Cushing a été rapporté chez des patients recevant du ritonavir et du propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie intranasale ; cet effet indésirable pourrait également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le cytochrome P450 3A par exemple le budésonide (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK), des myalgies, des myosites et rarement des rhabdomyolyses ont été rapportées avec les inhibiteurs de protéase, et particulièrement en association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux (TARC), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas de maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont aussi été rapportées ; cependant, le délai d'apparition est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir de nombreux mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, particulièrement chez des patients avec des facteurs de risque généralement connus, une infection avancée par le VIH ou une exposition à long terme au traitement par association d'antirétroviraux. La fréquence de cet effet indésirable est indéterminée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants de deux ans et plus, le profil de sécurité d'emploi est similaire à celui observé chez les adultes (voir tableau à la section b).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience chez l'Homme de surdosage aigu avec l'association lopinavir/ritonavir est limitée.

Les signes de toxicité observés chez les chiens comprennent une salivation, des vomissements, des diarrhées et/ou des selles anormales. Les signes de toxicité observés chez les souris, les rats, les chiens comprennent une diminution de l'activité, une ataxie, une émaciation, une déshydratation et des tremblements.

Il n'existe pas d'antidote spécifique de l'association lopinavir/ritonavir. Le traitement du surdosage est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient. L'élimination de la substance active non absorbée pourra être réalisée, le cas échéant, par un lavage gastrique ou en administrant des émétiques. L'administration de charbon activé peut également être utilisée pour aider l'élimination de la substance non absorbée. L'association lopinavir/ritonavir étant fortement liée aux protéines plasmatiques, l'intérêt de la dialyse pour éliminer une quantité significative de substance active est improbable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations, code ATC : J05AR10

Mécanisme d'action

Le lopinavir est responsable de l'activité antivirale de l'association lopinavir/ritonavir. Le lopinavir est un inhibiteur des protéases du VIH-1 et du VIH-2. L'inhibition des protéases du VIH empêche le clivage de la polyprotéine *gag-pol* ce qui conduit à la production d'un virus immature, non-infectieux.

Effets sur l'électrocardiogramme

L'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée, randomisée contrôlée contre placebo et contre comparateur actif (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) menée chez 39 sujets adultes sains, au cours de laquelle 10 mesures ont été effectuées sur une période de 12 heures au 3^{ème} jour. Les différences maximales des moyennes [limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%] du QTcF par rapport au placebo ont été de 3,6 [6,3] et de 13,1 [15,8] pour respectivement la dose de 400/100 mg deux fois par jour et la dose suprathérapeutique de 800/200 mg deux fois par jour de lopinavir/ritonavir. L'allongement induit du complexe QRS de 6 ms à 9,5 ms avec la dose élevée de lopinavir/ritonavir (800/200 mg deux fois par jour) contribue à l'allongement de l'intervalle QT. Ces deux traitements ont conduit à des expositions de LPV/r au 3^{ème} jour qui étaient approximativement 1,5 et 3 fois plus élevées que celles observées à l'état d'équilibre avec les doses recommandées de LPV/r en une ou deux fois par jour. Aucun sujet n'a présenté d'allongement du QTcF supérieur ou égal à 60 ms par rapport aux valeurs initiales ni d'intervalle QTcF excédant le seuil éventuellement cliniquement significatif de 500 ms.

Un léger allongement de l'intervalle PR a également été observé le 3^{ème} jour chez les sujets recevant du lopinavir/ritonavir dans la même étude. Les modifications moyennes de l'intervalle PR par rapport aux valeurs initiales se sont réparties entre 11,6 ms et 24,4 ms dans les 12 heures post-dose. L'intervalle PR maximal a été de 286 ms et aucun sujet n'a présenté de bloc cardiaque du 2^{ème} ou du 3^{ème} degré (voir rubrique 4.4).

Activité antivirale *in vitro*

L'activité antivirale *in vitro* du lopinavir contre des isolats cliniques ou des souches virales de laboratoire a été testée respectivement sur des lignées sévèrement infectées de cellules lymphoblastiques et de lymphocytes circulants. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CI₅₀ du lopinavir pour cinq souches virales de laboratoire différentes du VIH-1 a été de 19 nM. En l'absence et en présence de 50% de sérum humain, la valeur moyenne de la CI₅₀ du lopinavir pour les souches de VIH₁ III_B dans les cellules MT₄ a été respectivement de 17 nM et de 102 nM. En l'absence de sérum humain, la valeur moyenne de la CI₅₀ du lopinavir pour plusieurs isolats VIH-1 cliniques a été de 6,5 nM.

Résistance

*Sélection de résistance *in vitro**

Les souches de VIH-1 de sensibilité diminuée au lopinavir ont été sélectionnées *in vitro*. Ces souches ont été exposées *in vitro* au lopinavir seul et à l'association lopinavir + ritonavir avec des ratios de concentrations correspondant aux rapports des concentrations plasmatiques observés durant un traitement par l'association lopinavir/ritonavir. L'analyse phénotypique et génotypique de ces souches montre que la présence de ritonavir à ces niveaux de concentrations ne contribue pas de façon détectable à la sélection de virus résistants au lopinavir. L'analyse phénotypique *in vitro* de la résistance croisée entre le lopinavir et les autres inhibiteurs de protéase suggère qu'une diminution de la sensibilité au lopinavir est étroitement corrélée à une diminution de la sensibilité au ritonavir et à

l'indinavir, mais n'est pas étroitement corrélée à une diminution de la sensibilité à l'amprénavir, au saquinavir ou au nelfinavir.

Analyse de la résistance chez des patients naïfs aux ARV

Dans les études cliniques avec un nombre limité d'isolats analysés, la sélection de résistance au lopinavir n'a pas été observée chez les patients naïfs sans résistance primaire à l'inhibiteur de protéase à l'initiation du traitement. Se reporter aux études cliniques pour une information détaillée.

Analyse de la résistance chez des patients prétraités par un IP

La sélection d'une résistance au lopinavir chez des patients ayant présenté un échec au traitement par un inhibiteur de protéase a été caractérisée par l'analyse d'isolats longitudinaux de 19 sujets prétraités par un inhibiteur de protéase dans 2 études de phase II et une étude de phase III, qui avaient présenté soit une suppression virologique incomplète soit un rebond virologique après une réponse initiale à l'association lopinavir/ritonavir et qui présentaient une augmentation de la résistance *in vitro* entre la réponse initiale et le rebond (définie comme l'émergence de nouvelles mutations ou une modification de 2 fois de la sensibilité phénotypique au lopinavir). L'augmentation de la résistance a été plus fréquente chez les sujets dont les isolats initiaux présentaient plusieurs mutations associées à l'inhibiteur de protéase, mais une sensibilité initiale au lopinavir réduite de < 40 fois. Les mutations émergentes les plus fréquentes ont été les mutations V82A, I54V et M46I. Les mutations L33F, I50V et V32I associées à I47V/A ont également été observées. Les 19 isolats ont montré une augmentation de 4,3 fois de la CI_{50} comparativement aux isolats initiaux (augmentation de 6,2 à 43 fois par rapport au virus sauvage).

Analyse de la sensibilité génotypique des souches virales de sensibilité phénotypique diminuée au lopinavir, sélectionnées par les autres inhibiteurs de protéase. L'activité antivirale du lopinavir *in vitro* sur 112 isolats cliniques de patients en échec d'une monothérapie ou d'un traitement avec un ou plusieurs antiprotéases a été évaluée. Dans cet échantillon, les mutations suivantes du gène de la protéase du VIH ont été associées à une réduction *in vitro* de la sensibilité au lopinavir : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V et L90M. La médiane de la CE_{50} du lopinavir pour ces isolats présentant de 0 à 3, de 4 à 5, de 6 à 7 et de 8 à 10 mutations sur les positions des acides aminés citées précédemment, a été respectivement de 0,8 ; 2,7 ; 13,5 et 44,0 fois supérieure à la CE_{50} pour le virus de type sauvage. Les 16 souches virales ayant montré une modification supérieure à 20 fois de leur sensibilité comportaient toutes des mutations au niveau des positions 10, 54, 63 et 82 et/ou 84. De plus, une médiane de 3 mutations a été observée au niveau des acides aminés positionnés en 20, 24, 46, 53, 71 et 90. En plus des mutations décrites ci-dessus, les mutations V32I et I47A ont été observées dans les cas de rebond virologique avec une réduction de la sensibilité au lopinavir chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase recevant un traitement par l'association lopinavir/ritonavir et les mutations I47A et L76V ont été observées sur des isolats de rebond virologique présentant une réduction de la sensibilité au lopinavir chez des patients recevant un traitement par l'association lopinavir/ritonavir.

Les conclusions concernant la pertinence de chaque mutation ou des profils de mutations sont sujettes à modification en fonction de données futures, et il est recommandé de toujours consulter les règles d'interprétation en vigueur pour analyser les résultats d'un test de résistance.

Activité antivirale de l'association lopinavir/ritonavir chez les patients en échec d'un traitement par un inhibiteur de protéase

La diminution de la sensibilité *in vitro* au lopinavir a été évaluée en relation avec la réponse virologique à un traitement par l'association lopinavir/ritonavir, en se référant aux résultats initiaux de l'analyse génotypique et phénotypique, chez 56 patients en multi-échec d'antiprotéases. La CE_{50} du lopinavir pour les 56 souches virales initiales isolées a été de 0,6 à 96 fois supérieure à la CE_{50} pour le virus VIH de type sauvage. Après 48 semaines de traitement avec l'association lopinavir/ritonavir, l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, une charge virale ≤ 400 copies/ml a été observée chez 93% (25/27), 73% (11/15), et 25% (2/8) des patients avec respectivement une réduction de la sensibilité initiale au lopinavir, < à 10 fois, de 10 à 40 fois, et de plus de 40 fois. De plus, une réponse virologique a été observée chez 91% (21/23), 71% (15/21) et 33% (2/6) des patients qui présentaient respectivement de 0 à 5, de 6 à 7, et de 8 à 10 mutations aux

positions précédemment citées sur le gène de la protéase du VIH, associées à une réduction de la sensibilité au lopinavir. Ces patients n'ayant pas été préalablement exposés ni à l'association lopinavir/ritonavir ni à l'éfavirenz, une partie de la réponse virologique peut être attribuée à l'activité antivirale de l'éfavirenz, particulièrement pour les patients présentant des virus hautement résistants au lopinavir. Cette étude ne comprenait pas de groupe témoin dans lequel les patients ne recevaient pas l'association lopinavir/ritonavir.

Résistance croisée

Activité des autres inhibiteurs de protéase contre les isolats ayant développé une augmentation de la résistance au lopinavir après un traitement par l'association lopinavir/ritonavir chez les patients prétraités par un IP : la présence d'une résistance croisée à d'autres inhibiteurs de protéase a été analysée dans 18 cas de rebond virologique ayant développé une résistance au lopinavir au cours de 3 études de phase II et d'une étude de phase III de lopinavir/ritonavir chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase. L'augmentation médiane de la CI₅₀ du lopinavir pour ces 18 isolats initialement et lors du rebond a été respectivement de 6,9 et 63 fois comparativement au virus sauvage. En règle générale, les isolats prélevés lors des rebonds virologiques sont restés stables (s'ils présentaient une résistance croisée initiale) ou ont développé une résistance croisée importante à l'indinavir, au saquinavir et à l'atazanavir. Des diminutions modestes de l'activité de l'amprénavir ont été observées, avec une augmentation médiane de la CI₅₀ de 3,7 fois dans les isolats initiaux à 8 fois dans les isolats prélevés lors des rebonds virologiques. Les isolats sont restés sensibles au tipranavir, avec une augmentation médiane de la CI₅₀ de 1,9 fois dans les isolats initiaux et de 1,8 fois dans les isolats prélevés lors des rebonds virologiques comparativement au virus sauvage. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'Aptivus pour plus d'informations sur l'utilisation du tipranavir, y compris les prédicteurs génotypiques de la réponse, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 résistante au lopinavir.

Résultats cliniques

Les effets de l'association lopinavir/ritonavir (en association avec d'autres médicaments antirétroviraux) sur les marqueurs biologiques (charge virale et taux de cellules T CD₄₊), ont été étudiés au cours d'études cliniques contrôlées d'une durée de 48 à 360 semaines.

Chez l'adulte

Patients naïfs de tout traitement antirétroviral

L'étude M98-863 était une étude randomisée en double aveugle menée chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral recevant l'association lopinavir/ritonavir (400/100 mg, deux fois par jour) ou nelfinavir (750 mg trois fois par jour) en association à la stavudine et la lamivudine. La valeur initiale moyenne du taux de cellules T CD₄₊ était de 259 cellules/mm³ (de 2 à 949 cellules/mm³) et la valeur moyenne initiale de la charge virale était de 4,9 log₁₀ copies/ml (de 2,6 à 6,8 log₁₀ copies/ml).

Tableau 1

Résultats à la semaine 48 : étude M98-863		
	lopinavir/ritonavir (N = 326)	nelfinavir (N = 327)
Charge virale < 400 copies/ml*	75%	63%
Charge virale < 50 copies/ml*†	67%	52%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD ₄₊ par rapport à la valeur initiale (cellules/mm ³)	207	195

* analyse en intention de traiter : patients avec valeurs manquantes considérés en échec virologique

† p < 0,001

Cent treize patients traités par nelfinavir et 74 patients traités par lopinavir/ritonavir avaient une charge virale supérieure à 400 copies/ml bien que sous traitement de la semaine 24 à la semaine 96. Parmi ces

patients, les isolats de 96 patients traités par nelfinavir et 51 patients traités par lopinavir/ritonavir ont pu être amplifiés pour test de résistance. Une résistance au nelfinavir, définie par la présence de la mutation D30N ou L90M au niveau de la protéase, a été observée chez 41/96 (43%) patients. Une résistance au lopinavir, définie par la présence de mutations sur le site primaire ou actif de la protéase (voir ci-dessus) a été observée chez 0/51 (0%) patients. L'absence de résistance au lopinavir a été confirmée par analyse phénotypique.

L'étude M05-730 était une étude randomisée en ouvert, multicentrique évaluant le traitement par lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour par rapport à lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour, en association avec le ténofovir DF et l'emtricitabine, chez 664 patients naïfs de traitement antirétroviral. Du fait de l'interaction pharmacocinétique entre l'association lopinavir/ritonavir et le ténofovir (voir rubrique 4.5), les résultats de cette étude pourraient ne pas être strictement extrapolables lorsque d'autres médicaments antirétroviraux sont associés à l'association lopinavir/ritonavir. Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir l'association lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour (333 patients) ou l'association lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour (331 patients). Une stratification supplémentaire a été réalisée dans chacun des groupes (comprimé versus capsule molle, 1:1). Pendant les 8 premières semaines de l'étude, les patients ont reçu soit les comprimés, soit les capsules molles puis tous les patients ont reçu les comprimés en une ou deux fois par jour jusqu'à la fin de l'étude. Selon le protocole, la non-infériorité de l'administration en une prise par jour par rapport à celle en deux prises par jour était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC à 95%) pour la différence de pourcentage des répondeurs (« une fois par jour » moins « deux fois par jour ») excluait -12% à la semaine 48. L'âge moyen des patients inclus était de 39 ans (de 19 à 71 ans) ; 75% étaient de type Caucasien et 78% des hommes. La valeur initiale moyenne du taux de cellules T CD4+ était de 216 cellules/mm³ (de 20 à 775 cellules/mm³) et celle de la charge virale de 5,0 log₁₀ copies/ml (de 1,7 à 7,0 log₁₀ copies/ml).

Tableau 2

Pourcentage de répondeurs (charge virale < 50 copies/ml) à la semaine 48 et à la semaine 96						
	Semaine 48			Semaine 96		
	Une fois par jour	Deux fois par jour	Différence [IC à 95%]	Une fois par jour	Deux fois par jour	Différence [IC à 95%]
Patients n'ayant pas terminé l'étude = échec	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]
Données observées	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]
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD4+ par rapport à la valeur initiale (cellules/mm ³)	186	198		238	254	

Au cours des 96 semaines de traitement, les résultats des tests génotypiques de résistance ont été disponibles pour 25 patients du groupe « une fois par jour » et pour 26 patients du groupe « deux fois par jour » qui étaient en échec virologique. Dans le groupe « une fois par jour », aucun patient n'a présenté de résistance au lopinavir ; dans le groupe « deux fois par jour », 1 patient qui avait une résistance primaire à l'inhibiteur de protéase à l'initiation du traitement, a présenté une résistance additionnelle au lopinavir durant l'étude.

Une réponse virologique prolongée à l'association lopinavir/ritonavir (associée à des inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse) a également été observée au cours d'une étude de phase II (M97-720) à 360 semaines de traitement. Cent patients ont été initialement traités par l'association lopinavir/ritonavir au cours de l'étude (dont 51 patients par 400/100 mg deux fois par jour et 49 patients soit par 200/100 mg deux fois par jour soit par 400/200 mg deux fois par jour). Tous les patients sont passés à l'association lopinavir/ritonavir à la dose de 400/100 mg deux fois par jour, en ouvert, entre la semaine 48 et la semaine 72. Trente-neuf patients (39 %) ont arrêté l'étude, 16 d'entre eux (16 %) en raison d'effets indésirables, dont un associé au décès du patient. Soixante-et-un patients ont terminé l'étude (35 patients ont reçu la dose recommandée de 400/100 mg deux fois par jour pendant toute la durée de l'étude).

Tableau 3

Résultats à la semaine 360 : étude M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N = 100)
Charge virale < 400 copies/ml	61%
Charge virale < 50 copies/ml	59%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD4+ par rapport à la valeur initiale (cellules/mm ³)	501

Au cours des 360 semaines de traitement, l'analyse génotypique des isolats viraux conduite avec succès chez 19 des 28 patients avec une charge virale confirmée supérieure à 400 copies/ml n'a pas mis en évidence de mutation sur le site primaire ou actif de la protéase (acides aminés en position 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 et 90) ou de résistance phénotypique à l'inhibiteur de la protéase.

Patients prétraités par des antirétroviraux

L'étude M06-802 était une étude randomisée, en ouvert comparant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antirétrovirale de l'administration en une prise par jour et deux prises par jour du lopinavir/ritonavir en comprimé chez 599 patients ayant une charge virale détectable malgré un traitement antiviral en cours. Les patients n'avaient jamais été pré-traités par le lopinavir/ritonavir. Ils ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit 800/200 mg de lopinavir/ritonavir en une prise par jour (n=300) soit 400/100 mg de lopinavir/ritonavir en deux prises par jour (n=299). Les patients avaient reçu également au moins deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse sélectionnés par les investigateurs. La population incluse dans l'étude était une population peu exposée aux inhibiteurs de la protéase avec plus de la moitié des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de la protéase au préalable et environ 80% des patients présentant une souche virale avec moins de 3 mutations aux inhibiteurs de la protéase. L'âge moyen des patients inclus était de 41 ans (de 21 à 73 ans) ; 51% étaient de type Caucasiens et 66% des hommes. A l'inclusion, la valeur moyenne du taux de cellules T CD4+ était de 254 cellules/mm³ (de 4 à 952 cellules/mm³) et celle de la charge virale était de 4,3 log₁₀ copies/ml (de 1,7 à 6,6 log₁₀ copies/ml). Environ 85% des patients avaient une charge virale < 100 000 copies/ml.

Tableau 4

Réponse virologique des sujets de l'étude 802 à la semaine 48			
	Une fois par jour	Deux fois par jour	Différence [IC à 95%]
Patients n'ayant pas terminé l'étude = échec	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8 ; 11,1]
Données observées	171/225 (76,0%)	161/233 (72,2%)	3,8% [-4,3 ; 11,9]
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD4+ par	135	122	

rapport à la valeur initiale (cellules/mm ³)			
--	--	--	--

Au cours des 48 semaines de traitement, les résultats des tests génotypiques de résistance ont été disponibles pour 75 patients du groupe « une fois par jour » et pour 75 patients du groupe « deux fois par jour » qui étaient en échec virologique. Dans le groupe « une fois par jour », 6/75 (8%) patients ont présenté de nouvelles mutations primaires à l'inhibiteur de protéase (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) comme 12/77 (16%) patients dans le groupe « deux fois par jour ».

Chez l'enfant

L'étude M98-940 était une étude en ouvert réalisée chez 100 enfants avec la forme liquide de l'association lopinavir/ritonavir dont 44% des patients étaient naïfs et 56% prétraités. Tous les patients étaient naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients ont été randomisés et répartis dans deux groupes recevant soit 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m² de surface corporelle ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² de surface corporelle. Les patients naïfs ont également reçu des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients prétraités ont reçu de la névirapine et jusqu'à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. La sécurité, l'efficacité et le profil pharmacocinétique des deux schémas posologiques ont été évalués après 3 semaines de traitement pour chaque patient. Par la suite, tous les patients ont continué avec une posologie de 300/75 mg par m² de surface corporelle. Les patients présentaient un âge moyen de 5 ans (de 6 mois à 12 ans), 14 patients avaient moins de 2 ans et 6 patients un an ou moins. La valeur moyenne du taux initial de cellules T CD₄₊ était de 838 cellules/mm³ et la charge virale plasmatique initiale avait une valeur moyenne de 4,7 log₁₀ copies/ml.

Tableau 5

Résultats à la semaine 48 : étude M98-940		
	Patients naïfs d'antirétroviraux (N = 44)	Patients pré-traités (N = 56)
Charge virale < 400 copies/ml	84%	75%
Augmentation moyenne du taux de cellules T CD ₄₊ par rapport à la valeur initiale (cellules/mm ³)	404	284

L'étude KONCERT/PENTA 18 est une étude prospective, multicentrique, randomisée, en ouvert qui a évalué le profil pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'administration en deux prises par jour versus une prise par jour de comprimés à 100 mg/25 mg de lopinavir/ritonavir, les doses étant administrées en fonction du poids, dans le cadre d'un traitement par association d'antirétroviraux chez des enfants infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (n = 173). Les enfants étaient éligibles s'ils étaient âgés de moins de 18 ans, d'un poids ≥ 15 kg, sous traitement par association d'antirétroviraux incluant le lopinavir/ritonavir, avec une charge virale < 50 copies/mL depuis au moins 24 semaines et capables d'avaler des comprimés. A la semaine 48, l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'administration chez l'enfant de comprimés à 100 mg/25 mg de lopinavir/ritonavir en deux prises par jour (n = 87) étaient similaires aux résultats obtenus dans les études déjà réalisées chez l'adulte et chez l'enfant avec une administration de lopinavir/ritonavir en deux prises par jour. Le pourcentage de patients avec un rebond virologique confirmé ≥ 50 copies/ml durant les 48 semaines de suivi était supérieur chez les enfants recevant lopinavir/ritonavir en une prise par jour (12 %) que chez les patients recevant la dose en deux prises par jour (8 %, p = 0,19), principalement en raison d'une plus faible observance dans le groupe en une prise par jour. Les différences de paramètres pharmacocinétiques entre ces deux schémas d'administration renforcent les données d'efficacité en faveur d'une administration en deux prises par jour (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir associé au ritonavir ont été évaluées chez des adultes volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH ; aucune différence significative n'a été

observée entre les deux groupes. Le lopinavir est essentiellement métabolisé par l'isoforme CYP3A. Le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir, et augmente donc les concentrations plasmatiques du lopinavir. Au cours des essais cliniques, l'administration de l'association lopinavir/ritonavir à la posologie de 400/100 mg deux fois par jour, chez les patients infectés par le VIH, permet d'obtenir des concentrations moyennes de lopinavir à l'état d'équilibre de 15 à 20 fois supérieures à celles du ritonavir. Les taux plasmatiques de ritonavir représentent moins de 7% de ceux obtenus après une dose de ritonavir de 600 mg deux fois/jour. La CE_{50} antivirale *in vitro* du lopinavir est environ 10 fois inférieure à celle du ritonavir. L'activité antivirale de l'association lopinavir/ritonavir est, par conséquent, due au lopinavir.

Absorption

Plusieurs doses de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg deux fois par jour pendant 2 semaines et sans restriction alimentaire ont produit un pic plasmatique moyen \pm SD (C_{max}) de lopinavir de $12,3 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$, atteint approximativement 4 heures après l'administration. A l'état d'équilibre, les concentrations moyennes avant la prise du matin étaient de $8,1 \pm 5,7$ $\mu\text{g/ml}$. L'ASC du lopinavir sur un intervalle de 12 heures présentait une valeur moyenne de $113,2 \pm 60,5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. La biodisponibilité absolue du lopinavir associée au ritonavir n'a pas été établie chez l'Homme.

Effets de l'alimentation sur l'absorption orale

Une administration d'une dose unique de comprimés de lopinavir/ritonavir à la posologie de 400/100 mg, au cours d'un repas hyperlipidique (872 kcal, composé de 56% de lipides) n'a entraîné aucune modification significative ni de la C_{max} ni de l' ASC_{inf} par comparaison aux valeurs obtenues après une administration à jeun. Par conséquent les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés au cours ou en dehors des repas. Les comprimés de lopinavir/ritonavir ont également montré une moindre variabilité pharmacocinétique quel que soit le régime alimentaire par comparaison aux capsules molles de lopinavir/ritonavir.

Distribution

A l'état d'équilibre, la liaison protéique du lopinavir est approximativement de 98 à 99%. Le lopinavir se lie à la fois à l'alpha-1-glycoprotéine acide (α -1GPA) et à l'albumine, avec toutefois une affinité supérieure pour l' α -1GPA. A l'état d'équilibre, la liaison protéique reste constante pour la fourchette de concentrations obtenue à la posologie de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg deux fois par jour et elle est comparable chez les sujets sains et les patients séropositifs pour le VIH.

Biotransformation

Les expériences *in vitro* menées sur les microsomes hépatiques humains ont montré que le lopinavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le lopinavir est fortement métabolisé par le système hépatique du cytochrome P450, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A. Le ritonavir étant un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A, il inhibe donc le métabolisme du lopinavir et augmente ses concentrations plasmatiques. Une étude chez l'Homme avec du lopinavir radiomarqué au ^{14}C a montré que 89% de la radioactivité plasmatique après une dose unique de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir était due à la molécule-mère. Au moins 13 métabolites oxydatifs du lopinavir ont été identifiés chez l'Homme. Les épimères 4-oxo et 4-hydroxy métabolites représentent les métabolites principaux dotés d'une activité antivirale, mais correspondent seulement à de faibles quantités de la radioactivité plasmatique totale. L'effet inducteur enzymatique du ritonavir a été démontré, ce qui entraîne une induction de son propre métabolisme, et probablement l'induction du métabolisme du lopinavir. Les paliers de concentrations de lopinavir diminuent avec le temps après plusieurs doses, et se stabilisent environ après 10 jours à 2 semaines.

Elimination

Après une dose de 400/100 mg de ¹⁴C lopinavir /ritonavir, environ 10,4 ± 2,3% et 82,6 ± 2,5% de la dose administrée de ¹⁴C lopinavir ont été respectivement retrouvés dans les urines et dans les fèces. Environ 2,2% et 19,8% de la dose administrée de lopinavir inchangés ont été retrouvés dans les urines et dans les fèces. Après plusieurs doses, moins de 3% de la dose de lopinavir se retrouvaient inchangés dans les urines. La demi-vie effective (du pic à la vallée) du lopinavir sur un intervalle de doses de 12 heures était de 5 à 6 heures en moyenne, et la clairance orale apparente (Cl/F) du lopinavir était de 6 à 7 l/h.

Administration en une prise par jour : les données pharmacocinétiques de l'association lopinavir/ritonavir à une prise par jour ont été évaluées chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement antirétroviral. L'association lopinavir/ritonavir 800/200 mg a été administré en association avec 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir, DF en une prise par jour pour les trois antirétroviraux. L'administration répétée de lopinavir/ritonavir 800/200 mg une fois par jour, pendant deux semaines, sans contrainte d'alimentation chez 16 patients, a conduit à un pic de concentration plasmatique (C_{max}) moyenne du lopinavir de 14,8 + 3,5 µg/ml, survenant 6 heures environ après la prise. La concentration résiduelle (C_{rés}) moyenne à l'équilibre avant la prise du matin était de 5,5 + 5,4 µg/ml. L'ASC sur 24h du lopinavir était de 206,5 + 89,7 µg•h/ml.

En comparaison avec l'administration en deux prises par jour, l'administration en une prise par jour est associée à une diminution d'environ 50% des C_{min} et C_{rés}.

Populations particulières

Enfants

Les données de pharmacocinétiques sont limitées chez les enfants de moins de 2 ans. La pharmacocinétique de la solution buvable à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour et 230/57,5 mg/m² deux fois par jour a été étudiée chez 53 enfants au total, âgés de 6 mois à 12 ans. A l'état d'équilibre, les valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max} et de la C_{min} de lopinavir ont été respectivement de 72,6 ± 31,1 µg•h/ml, 8,2 ± 2,9 µg/mL et 3,4 ± 2,1 µg/ml, après une posologie de solution buvable de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine (n = 12) et respectivement de 85,8 ± 36,9 µg•h/ml, 10,0 ± 3,3 µg/mL et 3,6 ± 3,5 µg/ml, après une posologie de solution buvable à 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine (n = 12). Le régime à deux prises par jour de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine et le schéma thérapeutique à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine entraîne des concentrations plasmatiques de lopinavir comparables à celles obtenues chez les patients adultes ayant reçu la posologie 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.

Sexe, race et âge

La pharmacocinétique de l'association lopinavir/ritonavir n'a pas été étudiée chez les sujets âgés. Aucune différence pharmacocinétique en relation avec l'âge ou le sexe n'a été observée chez les adultes. Des différences pharmacocinétiques dues à l'origine ethnique n'ont pas été identifiées.

Grossesse et postpartum

Dans une étude de pharmacocinétique en ouvert, 12 femmes enceintes infectées par le VIH qui étaient à moins de 20 semaines de grossesse et initialement sous traitement par association d'antirétroviraux ont reçu l'association lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (deux comprimés à 200/50 mg) deux fois par jour jusqu'à 30 semaines de grossesse. À 30 semaines de grossesse, la posologie a été augmentée à 500/125 mg (deux comprimés à 200/50 mg plus un comprimé à 100/25 mg) deux fois par jour jusqu'à 2 semaines après l'accouchement. Les concentrations plasmatiques de lopinavir ont été mesurées sur 4 périodes de 12 heures au cours du deuxième trimestre (20-24 semaines de grossesse), du troisième trimestre avant l'augmentation de la posologie (30 semaines de grossesse), du troisième trimestre après l'augmentation de la posologie (32 semaines de grossesse) et 8 semaines après l'accouchement. L'augmentation de la posologie n'a pas entraîné d'augmentation significative de la concentration plasmatique de lopinavir.

Dans une autre étude de pharmacocinétique en ouvert, 19 femmes enceintes infectées par le VIH ont reçu pendant la grossesse 400/100 mg de lopinavir/ritonavir deux fois par jour dans le cadre d'un

traitement par association d'antirétroviraux débuté avant la conception. Des échantillons de sang ont été prélevés avant l'administration des doses (pré-doses) et à plusieurs reprises sur une période de 12 heures au trimestre 2 et au trimestre 3, à la naissance et 4 à 6 semaines après l'accouchement (chez les femmes qui ont continué le traitement après l'accouchement) pour une analyse pharmacocinétique des concentrations plasmatiques des fractions totale et libre de lopinavir.

Les données pharmacocinétiques chez les femmes enceintes infectées par le VIH-1 ayant reçu des comprimés à 400/100 mg de lopinavir/ritonavir deux fois par jour sont présentées dans le tableau 6 (voir rubrique 4.2).

Tableau 6

Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) à l'état d'équilibre du lopinavir chez les femmes enceintes infectées par le VIH			
Paramètres pharmacocinétiques	2^{ème} trimestre n = 17*	3^{ème} trimestre n = 23	Postpartum n = 17**
ASC ₀₋₁₂ µg•h/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{pré-doses} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pour C _{max}			
** n = 16 pour C _{pré-doses}			

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'association lopinavir/ritonavir n'a pas été étudiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale, toutefois, comme la clairance rénale de lopinavir est négligeable, une diminution de la clairance totale est improbable chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

Dans une étude à doses répétées lopinavir/ritonavir 400/100 mg, deux fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre du lopinavir chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ont été comparés à ceux des patients infectés par le VIH présentant une fonction hépatique normale. Une augmentation limitée d'environ 30% des concentrations totales en lopinavir a été observée, cependant aucun retentissement clinique n'est attendu (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité à doses répétées chez les rongeurs et les chiens ont permis d'identifier les organes cibles principaux tels que le foie, les reins, la thyroïde, la rate et les hématies circulantes. Des modifications hépatiques à type d'hypertrophie cellulaire avec un phénomène de dégénérescence focale ont été observées. Pendant la période d'exposition ces modifications ont été comparables ou inférieures à celles observées durant la période d'exposition clinique chez l'Homme, les doses chez l'animal étaient de plus de 6 fois celles de la dose thérapeutique recommandée. Une dégénérescence tubulaire rénale légère a été observée uniquement chez la souris pour une exposition égale au moins à deux fois la dose recommandée chez l'homme ; les reins n'ont pas été endommagés chez les rats et les chiens. La réduction de la thyroxine sérique a entraîné une augmentation de la libération de la TSH aboutissant à une hypertrophie de la cellule folliculaire de la glande thyroïde des rats. Ces modifications ont été réversibles lors de l'interruption de la substance active et n'ont pas été observées chez la souris ni chez le chien. Un test de Coombs négatif avec anisocytose et poikilocytose a été observé chez le rat mais pas chez la souris ni chez le chien. Une splénomégalie avec histiocytose est apparue chez le rat, mais pas chez les autres espèces animales. Le cholestérol sérique a été augmenté chez les rongeurs mais pas chez les chiens, alors que les triglycérides ont été augmentés seulement chez la souris.

Au cours d'études *in vitro*, les canaux potassiques cardiaques humains clonés (HERG) ont été inhibés de 30% aux concentrations testées les plus élevées de lopinavir/ritonavir, celles-ci correspondent à une exposition de 7 fois les pics de concentrations plasmatiques des fractions totales de lopinavir et de 15

fois les pics de concentrations plasmatiques de la fraction libre de lopinavir atteints chez l'Homme à la dose thérapeutique maximale recommandée. En revanche, des concentrations similaires de lopinavir/ritonavir n'ont démontré aucun retard de repolarisation des fibres cardiaques de Purkinje de chien. Des concentrations plus basses de lopinavir/ritonavir n'ont pas entraîné de blocage significatif du courant potassique (HERG). Les études de distribution tissulaire conduites chez le rat ne suggèrent pas de rétention significative de la substance active au niveau cardiaque, l'ASC cardiaque à 72 heures représentait approximativement 50% de l'ASC mesurée au niveau plasmatique. Par conséquent, il est raisonnable de s'attendre à ce que les concentrations cardiaques de lopinavir ne soient pas significativement supérieures aux concentrations plasmatiques.

Chez le chien, des ondes U proéminentes ont été observées sur l'électrocardiogramme associées à un intervalle PR prolongé et à une bradycardie. Il a été suggéré que ces effets étaient attribués à un désordre électrolytique.

La pertinence clinique de ces données pré-cliniques n'est pas connue, toutefois, les effets cardiaques potentiels du médicament chez l'Homme ne peuvent être exclus (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Chez le rat, une embryofœtotoxicité (avortement, diminution de la viabilité fœtale, diminution du poids du fœtus, augmentation des variations du squelette) et une toxicité du développement postnatal (diminution de la survie des ratons) ont été observées aux doses materno-toxiques. L'exposition systémique de lopinavir/ritonavir aux dosages materno-toxiques et toxiques pour le développement postnatal a été inférieure à l'exposition thérapeutique destinée à l'Homme.

Des études de carcinogénèse à long terme de l'association lopinavir/ritonavir menées chez la souris ont révélé une induction mitogénique, non génotoxique, de tumeurs du foie généralement considérée comme ayant peu de pertinence sur le risque chez l'Homme.

Des études de carcinogénèse menées chez le rat n'ont pas révélé de potentiel tumoral. L'association lopinavir/ritonavir ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène sur une batterie de tests réalisés *in vitro* et *in vivo* comportant notamment le test d'Ames, le test sur lymphome de souris, le test du micronucléus sur la souris et le test d'aberrations chromosomiques sur cultures de lymphocytes humains.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu du comprimé :

Laurate de sorbitan
Silice colloïdale anhydre
Copolyvidone
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage :

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Hydroxypropyl-cellulose
Talc
Silice colloïdale anhydre
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Flacon de PEHD : utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune condition particulière de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés

Plaquette thermoformée en OPA/Al/PVC-aluminium. Les tailles de conditionnement disponibles sont les suivantes :

- 60 (2 emballages de 30 ou 2 emballages de 30 x 1 unidose) comprimés pelliculés.

Flacon de PEHD muni d'un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène à revêtement en aluminium pour scellage par induction et déshydratant. Les tailles de conditionnement disponibles sont les suivantes :

- 1 flacon de 60 comprimés pelliculés.

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés

Plaquette thermoformée en OPA/Al/PVC-aluminium. Les tailles de conditionnement disponibles sont les suivantes :

- 120 (4 emballages de 30 ou 4 emballages de 30 x 1 unidose) ou 360 (12 emballages de 30) comprimés pelliculés.

Flacon de PEHD muni d'un bouchon à vis blanc opaque en polypropylène à revêtement en aluminium pour scellage par induction et déshydratant. Les tailles de conditionnement disponibles sont les suivantes :

- 1 flacon de 120 comprimés pelliculés.
- Conditionnement multiple contenant 360 (3 flacons de 120) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 Janvier 2016.
Date du dernier renouvellement : 16 Novembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Produit médicamenteux soumis à une prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, section 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'Article 107 quater, paragraphe 7, de la Directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail Web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion des Risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

120 (4 emballages de 30) comprimés pelliculés
120 x 1 (4 emballages de 30 x 1) comprimés pelliculés
360 (12 emballages de 30) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR DES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

30 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/004 - 120 comprimés pelliculés
EU/1/15/1067/006 - 120 x 1 comprimés pelliculés
EU/1/15/1067/005 - 360 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas avaler le déshydratant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE FLACONS (AVEC CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

Conditionnement multiple : 360 (3 flacons de 120) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.
Ne pas avaler le déshydratant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE FLACONS (SANS CADRE BLEU)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

120 comprimés pelliculés

Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas avaler le déshydratant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON (ÉTIQUETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lopinavir associés à 50 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

120 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR DES PLAQUETTES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lopinavir associés à 25 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

60 (2 emballages de 30) comprimés pelliculés
60 x 1 (2 emballages de 30 x 1) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE INTÉRIEUR DES PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lopinavir associés à 25 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

30 comprimés pelliculés

30 x 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/001 - 60 comprimés pelliculés
EU/1/15/1067/002 - 60 x 1 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE (FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lopinavir associés à 25 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Ne pas avaler le déshydratant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON (ÉTIQUETTE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Viartis 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés
lopinavir/ritonavir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de lopinavir associés à 25 mg de ritonavir qui agit en potentialisant la pharmacocinétique du lopinavir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

60 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1067/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés lopinavir/ritonavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Lopinavir/Ritonavir Viatris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Comment prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lopinavir/Ritonavir Viatris et dans quels cas est-il utilisé

- Votre médecin vous a prescrit l'association lopinavir/ritonavir pour aider à contrôler votre infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'association lopinavir/ritonavir agit en ralentissant la dissémination de l'infection dans votre organisme.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris ne constitue pas un traitement curatif de l'infection par le VIH ou du SIDA.
- L'association lopinavir/ritonavir est indiquée chez les enfants de 2 ans et plus, chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris contient les substances actives lopinavir et ritonavir. L'association lopinavir/ritonavir est un médicament antirétroviral. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéase.
- L'association lopinavir/ritonavir est prescrite en association avec d'autres médicaments antiviraux. Votre médecin en parlera avec vous et déterminera les médicaments qui vous conviendront le mieux.

2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ne prenez jamais Lopinavir/Ritonavir Viatris si :

- vous êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6) ;
- vous avez des troubles hépatiques sévères.

Ne prenez pas Lopinavir/Ritonavir Viatris avec l'un des médicaments suivants :

- astémizole ou terféndine (communément utilisés pour traiter les symptômes allergiques - ces médicaments peuvent être obtenus sans ordonnance) ;
- midazolam administré par voie orale (pris par la bouche), triazolam (utilisés pour combattre l'anxiété et/ou faciliter le sommeil) ;
- pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie) ;

- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ;
- lurasidone (utilisée pour traiter la dépression) ;
- ranolazine (utilisée pour traiter les douleurs chroniques à la poitrine [angine de poitrine]) ;
- cisapride (utilisé pour soulager certains troubles de l'estomac) ;
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisés pour traiter la migraine) ;
- amiodarone, dronédarone (utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque) ;
- lovastatine, simvastatine (utilisés pour diminuer le cholestérol sanguin) ;
- lomitapide (utilisé pour diminuer le cholestérol sanguin) ;
- alfuzosine (utilisé chez l'homme pour traiter les symptômes consécutifs à une augmentation de la taille de la prostate (hyperplasie prostatique bénigne (HPB)) ;
- acide fusidique (utilisé dans le traitement des infections de la peau causées par un Staphylocoque telles que l'impétigo ou des dermatites infectieuses). L'acide fusidique utilisé dans le traitement des infections prolongées des os et des articulations doit être pris sous surveillance médicale (voir rubrique « **Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris** ») ;
- colchicine (utilisée pour traiter la goutte) si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir **Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris**) ;
- elbasvir/grazoprévir (utilisés pour traiter le virus de l'hépatite C chronique [VHC]) ;
- ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir (utilisés pour traiter le virus de l'hépatite C chronique [VHC]) ;
- nératinib (utilisé pour traiter le cancer du sein) ;
- avanafil ou vardénafil (utilisé pour traiter les troubles de l'érection) ;
- sildénafil utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire). Le sildénafil utilisé pour traiter les troubles de l'érection peut être pris sous la surveillance du médecin (voir rubrique « **Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris** ») ;
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Lisez la liste des médicaments ci-dessous à « Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris » pour des informations sur certains autres médicaments qui nécessitent des précautions particulières.

Si vous suivez actuellement un traitement par l'un de ces médicaments, consultez votre médecin sur l'opportunité de modifier votre autre traitement ou votre traitement antirétroviral.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Informations importantes

- Les personnes traitées par l'association lopinavir/ritonavir peuvent continuer à développer d'autres infections ou d'autres maladies associées à l'infection par le VIH et le SIDA. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin pendant le traitement par l'association lopinavir/ritonavir.

Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant avez ou avez eu

- Une **hémophilie** de type A ou B, car l'association lopinavir/ritonavir peut accroître le risque de saignement.
- Un **diabète**, car une augmentation du taux de sucre dans le sang a été observée chez des patients traités par l'association lopinavir/ritonavir.

- Des antécédents de **troubles hépatiques**, car les patients ayant des antécédents de maladie du foie, dont hépatite chronique B ou C, sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals.

Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez

- Nausées, vomissements, maux de ventre, difficulté à respirer et faiblesse sévère des muscles des bras et des jambes, car ces symptômes peuvent indiquer une augmentation du taux d'acide lactique.
- Soif, émission fréquente d'urine, vision trouble ou perte de poids, car ces troubles peuvent indiquer une augmentation du taux de sucre dans le sang.
- Nausées, vomissements, maux de ventre, car ces troubles peuvent suggérer d'importantes augmentations du taux des triglycérides (graisses dans le sang) qui ont été considérées comme des facteurs de risque de pancréatite (inflammation du pancréas).
- Chez certains patients avec une infection VIH avancée et ayant des antécédents d'infection opportuniste, des signes et symptômes d'une inflammation dus à des infections antérieures peuvent apparaître peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes paraissent dus à une amélioration des réponses immunitaires, ce qui permet à l'organisme de lutter contre des infections pouvant avoir été présentes sans troubles évidents.
En plus des infections opportunistes, des troubles auto-immuns (une situation qui survient lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent aussi apparaître lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH. Les troubles auto-immuns peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Si vous remarquez ces symptômes d'infection ou d'autres symptômes tels que faiblesse musculaire, faiblesse commençant au niveau des mains et des pieds et remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité, informez-en immédiatement votre médecin pour qu'il évalue la nécessité d'un traitement.
- **Raideur, douleur et endolorissement d'articulations** (particulièrement des hanches, des genoux et des épaules) et difficulté à se déplacer, car certains patients prenant des médicaments du type de lopinavir/ritonavir peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux due à l'arrêt de l'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par une association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère (diminution de l'activité du système immunitaire) et un indice de masse corporelle élevé peuvent être certains des nombreux facteurs de risque de survenue de cette affection.
- **Douleurs musculaires**, endolorissement ou faiblesse musculaires, particulièrement en association aux médicaments du type de lopinavir/ritonavir. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été graves.
- Etourdissement, évanouissement ou sensation de battements cardiaques anormaux.
L'association lopinavir/ritonavir peut provoquer des modifications de votre rythme cardiaque et de l'activité électrique de votre cœur. Ces changements peuvent être détectés sur l'ECG (électrocardiogramme).

Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

- antibiotiques (par exemple rifabutine, rifampicine, clarithromycine) ;
- antinéoplasiques (par exemple abémaciclib, afatinib, apalutamide, céritinib, encorafénib, ibrutinib, vénétoclax, la plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib, également vincristine et vinblastine) ;
- anticoagulants (par exemple dabigatran étexilate, édoxaban, rivaroxaban, vorapaxar et warfarine) ;
- antidépresseurs (par exemple trazodone, bupropion) ;
- anti-épileptiques (par exemple carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine et valproate) ;

- antifongiques (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole) ;
- médicaments contre la goutte (par exemple colchicine). Vous ne devez pas prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris avec de la colchicine si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir aussi « **Ne prenez jamais Lopinavir/Ritonavir Viatris** » ci-dessus) ;
- médicament anti-tuberculeux (bédaquiline, délamanide) ;
- médicaments antiviraux utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte (par exemple glécaprévir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir) ;
- médicaments pour corriger les troubles érectiles (par exemple sildénafil et tadalafil) ;
- acide fusidique utilisé dans le traitement des infections prolongées des os et des articulations (par exemple ostéomyélite) ;
- médicaments pour corriger les troubles cardiaques, dont :
 - digoxine ;
 - antagonistes calciques (par exemple félodipine, nifédipine, nicardipine) ;
 - médicaments pour corriger le rythme cardiaque (par exemple bépridil, lidocaïne systémique, quinidine) ;
- antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH (par exemple maraviroc) ;
- inhibiteur de l'intégrase du VIH-1 (par exemple raltégravir) ;
- médicaments utilisés pour traiter un faible nombre de plaquettes (par ex. fostamatinib) ;
- lévothyroxine (utilisée pour traiter les problèmes de thyroïde) ;
- médicaments pour réduire le taux de cholestérol dans le sang (par exemple atorvastatine, lovastatine, rosuvastatine ou simvastatine) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme ou d'autres pathologies pulmonaires telles que la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (par exemple salmétérol) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire) (par exemple bosentan, riociguat, sildénafil, tadalafil) ;
- médicaments affectant le système immunitaire (par exemple ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus) ;
- médicaments utilisés pour le sevrage tabagique (par exemple bupropion) ;
- médicaments pour soulager la douleur (par exemple fentanyl) ;
- médicaments agissant comme la morphine (par exemple méthadone) ;
- inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (par exemple éfavirenz, névirapine) ;
- contraceptif oral ou patch contraceptif pour éviter une grossesse (voir rubrique **Contraceptifs**) ;
- inhibiteurs de protéase (par exemple fosamprénavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) ;
- sédatifs (par exemple midazolam par injection) ;
- corticoïdes (par exemple budésonide, dexaméthasone, fluticasone propionate, éthinylestradiol, triamcinolone).

Lisez la liste des médicaments ci-dessus à « Ne prenez pas Lopinavir/Ritonavir Viatris avec l'un des médicaments suivants » pour des informations sur les médicaments que vous ne devez pas prendre avec l'association lopinavir/ritonavir.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Médicaments agissant sur les troubles de l'érection (avanafil, vardénafil, sildénafil et tadalafil)

- **Ne prenez pas l'association lopinavir/ritonavir** si vous prenez actuellement de l'avanafil ou du vardénafil.
- Vous ne devez pas prendre l'association lopinavir/ritonavir avec le sildénafil utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire) (voir aussi ci-dessus la rubrique « **Ne prenez jamais Lopinavir/Ritonavir Viatris** »).
- Si vous prenez du sildénafil ou du tadalafil en même temps que l'association lopinavir/ritonavir, vous pouvez être exposé à un risque d'effets indésirables tels que chute de la pression artérielle, perte de connaissance, troubles visuels et érection d'une durée de plus de 4 heures. Si la durée

d'une érection est de plus de 4 heures, vous devez consulter **immédiatement** un médecin afin d'éviter des lésions irréversibles du pénis. Votre médecin pourra vous expliquer ces troubles.

Contraceptifs

- Si vous prenez actuellement un contraceptif oral ou utilisez un patch contraceptif afin d'éviter une grossesse, vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire ou différente (par exemple le préservatif), car l'association lopinavir/ritonavir peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux et en patch.

Grossesse et allaitement

- Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous êtes enceinte ou pensez l'être ou si vous allaitez un nourrisson.
- Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.
- L'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'association lopinavir/ritonavir n'a pas été spécifiquement testée pour ses éventuels effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine si vous ressentez tout effet indésirable (par exemple nausées) pouvant nuire à votre aptitude à conduire ou utiliser des machines de façon sûre et consultez votre médecin.

Lopinavir/Ritonavir Viatris contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

Il est important d'avaler les comprimés de Lopinavir/Ritonavir Viatris entiers, sans les mâcher, ni les couper, ni les broyer. Les patients ayant des difficultés pour avaler les comprimés doivent voir si une formulation plus adéquate est disponible.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute sur la manière dont vous devez prendre votre médicament.

Quelle dose de Lopinavir/Ritonavir Myla prendre et quand ?

Utilisation chez les adultes

- La dose habituelle de l'association lopinavir/ritonavir chez l'adulte est de 400 mg/100 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) en association à d'autres médicaments anti-VIH. Pour les adultes n'ayant jamais pris de traitement anti-VIH, les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés en une prise par jour c'est-à-dire 800 mg/200 mg. Votre médecin vous dira le nombre de comprimés à prendre. Les patients adultes ayant déjà pris des médicaments antiviraux peuvent prendre les comprimés de lopinavir/ritonavir en une prise par jour c'est-à-dire une dose de 800 mg/200 mg si leur médecin décide que ce schéma d'administration est approprié.

- Les comprimés de lopinavir/ritonavir ne doivent pas être pris en une prise par jour en cas d'association avec l'éfavirenz, la névirapine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.
- Les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés au cours ou en dehors d'un repas.

Utilisation chez les enfants

- Pour les enfants, le médecin déterminera la dose correcte (le nombre de comprimés) en fonction de leur taille et de leur poids.
- Les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés au cours ou en dehors d'un repas.

L'association lopinavir/ritonavir est également disponible en comprimés à 100 mg/25 mg.

Si vous ou votre enfant avez pris plus de Lopinavir/Ritonavir Viatris que vous n'auriez dû

- Si vous avez pris plus de lopinavir/ritonavir que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.
- Si vous ne pouvez joindre votre médecin, allez à l'hôpital.

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

Si vous prenez l'association lopinavir/ritonavir en deux prises par jour

- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose dans les 6 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible puis continuez à prendre la dose habituelle à intervalles réguliers, comme prescrit par votre médecin.
- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose plus de 6 heures après l'heure habituelle de la prise, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous prenez l'association lopinavir/ritonavir en une prise par jour

- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible puis continuez à prendre la dose habituelle à intervalles réguliers, comme prescrit par votre médecin.
- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose plus de 12 heures après l'heure habituelle de la prise, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous ou votre enfant arrêtez de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

- N'arrêtez pas de prendre l'association lopinavir/ritonavir et ne modifiez pas sa dose quotidienne sans consulter auparavant votre médecin.
- Vous devez prendre l'association lopinavir/ritonavir tous les jours afin que votre infection à VIH puisse être contrôlée, même si votre état de santé s'est amélioré.
- Bien respecter la prescription de l'association lopinavir/ritonavir permet de réduire le risque de survenue d'une résistance à ce médicament.
- Si un effet indésirable ne vous permet pas de prendre l'association lopinavir/ritonavir selon votre prescription, informez-en immédiatement votre médecin.
- Veillez à toujours disposer d'une quantité suffisante de l'association lopinavir/ritonavir afin de ne pas en manquer. Si vous voyagez ou si vous devez être hospitalisé(e), assurez-vous de disposer d'une quantité suffisante de l'association lopinavir/ritonavir pour pouvoir le prendre jusqu'au moment où vous pourrez vous réapprovisionner.

- Continuez à prendre l'association lopinavir/ritonavir tant que votre médecin ne vous donne pas d'autres instructions.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, l'association lopinavir/ritonavir peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il peut être difficile de savoir si les effets indésirables observés sont dus à l'association lopinavir/ritonavir, à l'un des autres médicaments que vous prenez simultanément ou à des complications de l'infection par le VIH.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par des patients qui ont pris ce médicament.

Vous devez prévenir rapidement votre médecin si vous éprouvez l'un des troubles ci-dessous ou tout autre symptôme. Si les troubles persistent ou s'aggravent, consultez votre médecin.

Très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

- diarrhée ;
- nausées ;
- infection respiratoire haute.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation du pancréas ;
- vomissements, grossissement du ventre, douleur dans la région haute et basse de l'estomac, flatulences passagères, indigestion, perte de l'appétit, reflux douloureux de votre estomac dans votre œsophage ;
 - Prévenez votre médecin si vous avez des nausées, des vomissements ou des maux de ventre, car ces troubles pourraient être dus à une pancréatite (inflammation du pancréas).
- gonflement ou inflammation de l'estomac, des intestins ou du côlon ;
- augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides (une forme de graisse) dans votre sang, pression artérielle élevée ;
- diminution de la capacité de votre corps à retenir le sucre dont diabète sucré, perte de poids ;
- faible nombre de globules rouges et de globules blancs destinés à combattre une infection ;
- eruption cutanée, eczéma, accumulation d'écailles de peau grasse ;
- étourdissement, anxiété, difficulté à dormir ;
- sensation de fatigue, manque de force et d'énergie, maux de tête dont migraine ;
- hémorroïdes ;
- inflammation du foie dont augmentation des enzymes hépatiques ;
- réactions allergiques dont urticaire et inflammation dans la bouche ;
- infection respiratoire basse ;
- augmentation des ganglions lymphatiques ;
- impuissance, règles anormalement abondantes ou prolongées ou absence de règles ;
- troubles musculaires comme faiblesse ou spasmes, douleur dans les articulations, les muscles et le dos ;
- lésions des nerfs périphériques ;
- sueurs nocturnes, démangeaisons, éruption cutanée dont apparition de boursoufflures sur la peau, infection cutanée, inflammation de la peau ou des pores capillaires, accumulation de liquide dans les cellules ou les tissus.

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- rêves anormaux ;
- perte ou altération du goût ;
- perte des cheveux ;
- une anomalie sur votre électrocardiogramme (ECG) appelée bloc auriculo-ventriculaire ;
- plaque se déposant à l'intérieur de vos artères qui peut entraîner une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- inflammation des vaisseaux sanguins et des capillaires ;
- inflammation du conduit biliaire ;
- agitation incontrôlée de votre corps ;
- constipation ;
- inflammation d'une veine profonde due à un caillot de sang ;
- sécheresse de la bouche ;
- défécation involontaire ;
- inflammation de la première partie du petit intestin juste après l'estomac, lésion ou ulcère du tractus digestif, saignement intestinal ou rectal ;
- globules rouges dans les urines ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (ictère) ;
- dépôt de graisse dans le foie, augmentation du volume du foie ;
- non fonctionnement des testicules ;
- apparition de symptômes liés à une infection latente dans votre corps (syndrome de reconstitution immunitaire) ;
- augmentation de l'appétit ;
- taux anormalement élevé de bilirubine (pigment produit lors de la dégradation des globules rouges) dans le sang ;
- diminution du désir sexuel ;
- inflammation du rein ;
- destruction osseuse due à une faible irrigation sanguine régionale ;
- lésions buccales ou ulcérations, inflammation de l'intestin ou de l'estomac ;
- insuffisance rénale ;
- destruction des fibres musculaires avec libération du contenu des fibres musculaires (myoglobine) dans le sang ;
- un bruit dans une oreille ou les deux, par exemple un bourdonnement, un tintement ou un sifflement ;
- tremblements ;
- fermeture anormale de l'une des valves de votre cœur (valve tricuspide) ;
- vertiges ;
- trouble oculaire, vision anormale ;
- gain de poids.

Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- éruption cutanée bulleuse sévère ou mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

- calculs rénaux.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#)

décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lopinavir/Ritonavir Viatris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pour les flacons en plastique, utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Les substances actives sont le lopinavir et le ritonavir.
- Les autres ingrédients sont : laurate de sorbitan, silice colloïdale anhydre, copovidone, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, hydroxypropyl-cellulose, talc, polysorbate 80.

Comment se présente Lopinavir/Ritonavir Viatris et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés Lopinavir/Ritonavir Viatris 200 mg/50 mg sont des comprimés pelliculés, ovoïdes, biconvexes, de couleur blanche aux extrémités biseautées, marqués « MLR3 » sur une face du comprimé et lisses sur l'autre face.

Ils sont disponibles en conditionnements multiples de plaquettes thermoformées de 120, 120 x 1 (4 emballages de 30 ou de 30 x 1) ou 360 (12 emballages de 30) comprimés pelliculés et en flacons en plastique (contenant un déshydratant, qui ne doit pas être ingéré) de 120 comprimés pelliculés et dans un conditionnement multiple contenant 360 (3 flacons de 120) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

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

Fabricant :

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

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories

35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

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

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

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

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Viatri Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viatri SIA

Tel: +371 676 055 80

Suomi/Finland**Viatri Oy**

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : Information de l'utilisateur

Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg, comprimés pelliculés lopinavir/ritonavir

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous ou votre enfant.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit pour vous ou votre enfant uniquement. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que Lopinavir/Ritonavir Viatris et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou votre enfant avant de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris
3. Comment prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lopinavir/Ritonavir Viatris
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lopinavir/Ritonavir Viatris et dans quels cas est-il utilisé

- Votre médecin vous a prescrit l'association lopinavir/ritonavir pour aider à contrôler votre infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). L'association lopinavir/ritonavir agit en ralentissant la dissémination de l'infection dans votre organisme.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris ne constitue pas un traitement curatif de l'infection par le VIH ou du SIDA.
- L'association lopinavir/ritonavir est indiquée chez les enfants de 2 ans et plus, chez les adolescents et chez les adultes infectés par le VIH, virus responsable du SIDA.
- Lopinavir/Ritonavir Viatris contient les substances actives lopinavir et ritonavir. L'association lopinavir/ritonavir est un médicament antirétroviral. Il appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéase.
- L'association lopinavir/ritonavir est prescrite en association avec d'autres médicaments antiviraux. Votre médecin en parlera avec vous et déterminera les médicaments qui vous conviendront le mieux.

2. Quelles sont les informations à connaître par vous ou pour votre enfant avant de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

Ne prenez jamais Lopinavir/Ritonavir Viatris si :

- vous êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6).
- vous avez des troubles hépatiques sévères.

Ne prenez pas Lopinavir/Ritonavir Viatris avec l'un des médicaments suivants :

- astémizole ou terféndine (communément utilisés pour traiter les symptômes allergiques - ces médicaments peuvent être obtenus sans ordonnance) ;

- midazolam administré par voie orale (pris par la bouche), triazolam (utilisés pour combattre l’anxiété et/ou faciliter le sommeil) ;
- pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie) ;
- quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs) ;
- lurasidone (utilisée pour traiter la dépression) ;
- ranolazine (utilisée pour traiter les douleurs chroniques à la poitrine [angine de poitrine]) ;
- cisapride (utilisé pour soulager certains troubles de l’estomac) ;
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, méthylergonovine (utilisés pour traiter la migraine) ;
- amiodarone, dronédarone (utilisés pour traiter les troubles du rythme cardiaque) ;
- lovastatine, simvastatine (utilisés pour diminuer le cholestérol sanguin) ;
- lomitapide (utilisé pour diminuer le cholestérol sanguin) ;
- alfuzosine (utilisé chez l’homme pour traiter les symptômes consécutifs à une augmentation de la taille de la prostate (hyperplasie prostatique bénigne (HPB)) ;
- acide fusidique (utilisé dans le traitement des infections de la peau causées par un Staphylocoque telles que l’impétigo ou des dermatites infectieuses). L’acide fusidique utilisé dans le traitement des infections prolongées des os et des articulations doit être pris sous surveillance médicale (voir rubrique « **Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris** ») ;
- colchicine (utilisée pour traiter la goutte) si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir **Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris**) ;
- elbasvir/grazoprévir (utilisés pour traiter le virus de l’hépatite C chronique [VHC]) ;
- ombitasvir/paritaprévir/ritonavir avec ou sans dasabuvir (utilisés pour traiter le virus de l’hépatite C chronique [VHC]) ;
- nératinib (utilisé pour traiter le cancer du sein) ;
- avanafil ou vardénafil (utilisé pour traiter les troubles de l’érection) ;
- sildénafil utilisé pour traiter l’hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l’artère pulmonaire). Le sildénafil utilisé pour traiter les troubles de l’érection peut être pris sous la surveillance du médecin (voir rubrique « **Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris** ») ;
- produits contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Lisez la liste des médicaments ci-dessous à « Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris » pour des informations sur certains autres médicaments qui nécessitent des précautions particulières.

Si vous suivez actuellement un traitement par l'un de ces médicaments, consultez votre médecin sur l'opportunité de modifier votre autre traitement ou votre traitement antirétroviral.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris.

Informations importantes

- Les personnes traitées par l’association lopinavir/ritonavir peuvent continuer à développer d’autres infections ou d’autres maladies associées à l’infection par le VIH et le SIDA. Vous devez par conséquent être suivi régulièrement par votre médecin pendant le traitement par l’association lopinavir/ritonavir.

Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant avez ou avez eu

- Une **hémophilie** de type A ou B, car l’association lopinavir/ritonavir peut accroître le risque de saignement.

- Un **diabète**, car une augmentation du taux de sucre dans le sang a été observée chez des patients traités par l'association lopinavir/ritonavir.
- Des antécédents de **troubles hépatiques**, car les patients ayant des antécédents de maladie du foie, dont hépatite chronique B ou C, sont plus à risque de développer des effets indésirables hépatiques sévères potentiellement fatals.

Prévenez votre médecin si vous ou votre enfant ressentez

- Nausées, vomissements, maux de ventre, difficulté à respirer et faiblesse sévère des muscles des bras et des jambes, car ces symptômes peuvent indiquer une augmentation du taux d'acide lactique.
- Soif, émission fréquente d'urine, vision trouble ou perte de poids, car ces troubles peuvent indiquer une augmentation du taux de sucre dans le sang.
- Nausées, vomissements, maux de ventre, car ces troubles peuvent suggérer d'importantes augmentations du taux des triglycérides (graisses dans le sang) qui ont été considérées comme des facteurs de risque de pancréatite (inflammation du pancréas).
- Chez certains patients avec une infection VIH avancée et ayant des antécédents d'infection opportuniste, des signes et symptômes d'une inflammation dus à des infections antérieures peuvent apparaître peu après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes paraissent dus à une amélioration des réponses immunitaires, ce qui permet à l'organisme de lutter contre des infections pouvant avoir été présentes sans troubles évidents.
En plus des infections opportunistes, des troubles auto-immuns (une situation qui survient lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains du corps) peuvent aussi apparaître lorsque vous commencez à prendre des médicaments pour le traitement de votre infection par le VIH. Les troubles auto-immuns peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Si vous remarquez ces symptômes d'infection ou d'autres symptômes tels que faiblesse musculaire, faiblesse commençant au niveau des mains et des pieds et remontant vers le tronc, palpitations, tremblements ou hyperactivité, informez-en immédiatement votre médecin pour qu'il évalue la nécessité d'un traitement.
- **Raideur, douleur et endolorissement d'articulations** (particulièrement des hanches, des genoux et des épaules) et difficulté à se déplacer, car certains patients prenant des médicaments du type de lopinavir/ritonavir peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux due à l'arrêt de l'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par une association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunodépression sévère (diminution de l'activité du système immunitaire) et un indice de masse corporelle élevé peuvent être certains des nombreux facteurs de risque de survenue de cette affection.
- **Douleurs musculaires**, endolorissement ou faiblesse musculaires, particulièrement en association aux médicaments du type de lopinavir/ritonavir. Dans de rares cas, ces troubles musculaires ont été graves.
- Etourdissement, évanouissement ou sensation de battements cardiaques anormaux.
L'association lopinavir/ritonavir peut provoquer des modifications de votre rythme cardiaque et de l'activité électrique de votre cœur. Ces changements peuvent être détectés sur l'ECG (électrocardiogramme).

Autres médicaments et Lopinavir/Ritonavir Viatris

Informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

- antibiotiques (par exemple rifabutine, rifampicine, clarithromycine) ;
- antinéoplasiques (par exemple abémaciclib, afatinib, apalutamide, céritinib, encorafénib, ibrutinib, vénétoclax, la plupart des inhibiteurs de la tyrosine kinase comme le dasatinib et le nilotinib, également vincristine et vinblastine) ;
- anticoagulants (par exemple dabigatran étexilate, édoxaban, rivaroxaban, vorapaxar et warfarine) ;
- antidépresseurs (par exemple trazodone, bupropion) ;

- anti-épileptiques (par exemple carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, lamotrigine et valproate) ;
- antifongiques (par exemple kétoconazole, itraconazole, voriconazole) ;
- médicaments contre la goutte (par exemple colchicine) ;
- médicament anti-tuberculeux (bédaquiline, délamanide). Vous ne devez pas prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris avec de la colchicine si vous avez des problèmes de rein et/ou de foie (voir aussi « **Ne prenez jamais Lopinavir/Ritonavir Viatris** » ci-dessus) ;
- médicaments antiviraux utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte (par exemple glécaprévir/pibrentasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir) ;
- médicaments pour corriger les troubles érectiles (par exemple sildénafil et tadalafil) ;
- acide fusidique utilisé dans le traitement des infections prolongées des os et des articulations (par exemple ostéomyélite) ;
- médicaments pour corriger les troubles cardiaques, dont :
 - digoxine ;
 - antagonistes calciques (par exemple félodipine, nifédipine, nicardipine) ;
 - médicaments pour corriger le rythme cardiaque (par exemple bépridil, lidocaïne systémique, quinidine) ;
- antagoniste du co-récepteur CCR5 du VIH (par exemple maraviroc) ;
- inhibiteur de l'intégrase du VIH-1 (par exemple raltégravir) ;
- médicaments utilisés pour traiter un faible nombre de plaquettes (par ex. fostamatinib) ;
- lévothyroxine (utilisée pour traiter les problèmes de thyroïde) ;
- médicaments pour réduire le taux de cholestérol dans le sang (par exemple atorvastatine, lovastatine, rosuvastatine ou simvastatine) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'asthme ou d'autres pathologies pulmonaires telles que la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (par exemple salmétérol) ;
- médicaments utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire) (par exemple bosentan, riociguat, sildénafil, tadalafil) ;
- médicaments affectant le système immunitaire (par exemple ciclosporine, sirolimus (rapamycine), tacrolimus) ;
- médicaments utilisés pour le sevrage tabagique (par exemple bupropion) ;
- médicaments pour soulager la douleur (par exemple fentanyl) ;
- médicaments agissant comme la morphine (par exemple méthadone) ;
- inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (par exemple éfavirenz, névirapine) ;
- contraceptif oral ou patch contraceptif pour éviter une grossesse (voir rubrique Contraceptifs) ;
- inhibiteurs de protéase (par exemple fosamprénavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) ;
- sédatifs (par exemple midazolam par injection) ;
- corticoïdes (par exemple budésonide, dexaméthasone, fluticasone propionate, éthinylestradiol, triamcinolone).

Lisez la liste des médicaments ci-dessus à « Ne prenez pas Lopinavir/Ritonavir Viatris avec l'un des médicaments suivants » pour des informations sur les médicaments que vous ne devez pas prendre avec l'association lopinavir/ritonavir.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous **ou votre enfant** prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Médicaments agissant sur les troubles de l'érection (avanafil, vardénafil, sildénafil et tadalafil)

- **Ne prenez pas l'association lopinavir/ritonavir** si vous prenez actuellement de l'avanafil ou du vardénafil.
- Vous ne devez pas prendre l'association lopinavir/ritonavir avec le sildénafil utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire (pression élevée du sang dans l'artère pulmonaire) (voir aussi ci-dessus la rubrique « **Ne prenez jamais Lopinavir/Ritonavir Viatris** »).

- Si vous prenez du sildénafil ou du tadalafil en même temps que l’association lopinavir/ritonavir, vous pouvez être exposé à un risque d’effets indésirables tels que chute de la pression artérielle, perte de connaissance, troubles visuels et érection d’une durée de plus de 4 heures. Si la durée d’une érection est de plus de 4 heures, vous devez consulter **immédiatement** un médecin afin d’éviter des lésions irréversibles du pénis. Votre médecin pourra vous expliquer ces troubles.

Contraceptifs

- Si vous prenez actuellement un contraceptif oral ou utilisez un patch contraceptif afin d’éviter une grossesse, vous devez utiliser une méthode de contraception supplémentaire ou différente (par exemple le préservatif), car l’association lopinavir/ritonavir peut diminuer l’efficacité des contraceptifs oraux et en patch.

Grossesse et allaitement

- Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous planifiez une grossesse, si vous êtes enceinte ou pensez l’être ou si vous allaitez un nourrisson.
- Si vous allaitez ou envisagez d’allaiter, vous devez en discuter avec votre médecin dès que possible.
- L’allaitement n’est pas recommandé chez les femmes vivant avec le VIH, car l’infection par le VIH peut se transmettre au bébé par l’intermédiaire du lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L’association lopinavir/ritonavir n’a pas été spécifiquement testée pour ses éventuels effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ne conduisez pas de véhicule et n’utilisez pas de machine si vous ressentez tout effet indésirable (par exemple nausées) pouvant nuire à votre aptitude à conduire ou utiliser des machines de façon sûre et consultez votre médecin.

Lopinavir/Ritonavir Viatris contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu’il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

Il est important d’avaler les comprimés de Lopinavir/Ritonavir Viatris entiers, sans les mâcher, ni les couper, ni les broyer. Les patients ayant des difficultés pour avaler les comprimés doivent voir si une formulation plus adéquate est disponible.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute sur la manière dont vous devez prendre votre médicament.

Quelle dose de Lopinavir/Ritonavir Viatris prendre et quand ?

Utilisation chez les adultes

- La dose habituelle de l’association lopinavir/ritonavir chez l’adulte est de 400 mg/100 mg deux fois par jour (toutes les 12 heures) en association à d’autres médicaments anti-VIH. Pour les adultes n’ayant jamais pris de traitement anti-VIH, les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés en une prise par jour c’est-à-dire 800 mg/200 mg. Votre médecin vous dira le nombre de comprimés à prendre. Les patients adultes ayant déjà pris des médicaments antiviraux peuvent prendre les comprimés de lopinavir/ritonavir en une prise par jour c’est-à-

dire une dose de 800 mg/200 mg si leur médecin décide que ce schéma d'administration est approprié.

- Les comprimés de lopinavir/ritonavir ne doivent pas être pris en une prise par jour en cas d'association avec l'éfavirenz, la névirapine, la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.
- Les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés au cours ou en dehors d'un repas.

Utilisation chez les enfants de 2 ans et plus

- Pour les enfants, le médecin déterminera la dose correcte (le nombre de comprimés) en fonction de leur taille et de leur poids.
- Les comprimés de lopinavir/ritonavir peuvent être administrés au cours ou en dehors d'un repas.

L'association lopinavir/ritonavir est aussi disponible en comprimés pelliculés de 200 mg/50 mg. D'autres formes de ce médicament peuvent être plus adaptées pour les enfants ; demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous ou votre enfant avez pris plus de Lopinavir/Ritonavir Viatris que vous n'auriez dû

- Si vous avez pris plus de lopinavir/ritonavir que vous n'auriez dû, contactez immédiatement votre médecin.
- Si vous ne pouvez joindre votre médecin, allez à l'hôpital.

Si vous ou votre enfant oubliez de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

Si vous prenez l'association lopinavir/ritonavir en deux prises par jour

- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose dans les 6 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible puis continuez à prendre la dose habituelle à intervalles réguliers, comme prescrit par votre médecin.
- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose plus de 6 heures après l'heure habituelle de la prise, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous prenez l'association lopinavir/ritonavir en une prise par jour

- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prenez la dose oubliée dès que possible puis continuez à prendre la dose habituelle à intervalles réguliers, comme prescrit par votre médecin.
- Si vous constatez que vous avez oublié de prendre une dose plus de 12 heures après l'heure habituelle de la prise, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous ou votre enfant arrêtez de prendre Lopinavir/Ritonavir Viatris

- N'arrêtez pas de prendre l'association lopinavir/ritonavir et ne modifiez pas sa dose quotidienne sans consulter auparavant votre médecin.
- Vous devez prendre l'association lopinavir/ritonavir tous les jours afin que votre infection à VIH puisse être contrôlée, même si votre état de santé s'est amélioré.
- Bien respecter la prescription de l'association lopinavir/ritonavir permet de réduire le risque de survenue d'une résistance à ce médicament.
- Si un effet indésirable ne vous permet pas de prendre l'association lopinavir/ritonavir selon votre prescription, informez-en immédiatement votre médecin.

- Veillez à toujours disposer d'une quantité suffisante de l'association lopinavir/ritonavir afin de ne pas en manquer. Si vous voyagez ou si vous devez être hospitalisé(e), assurez-vous de disposer d'une quantité suffisante de l'association lopinavir/ritonavir pour pouvoir le prendre jusqu'au moment où vous pourrez vous réapprovisionner.
- Continuez à prendre l'association lopinavir/ritonavir tant que votre médecin ne vous donne pas d'autres instructions.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, l'association lopinavir/ritonavir peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il peut être difficile de savoir si les effets indésirables observés sont dus à l'association lopinavir/ritonavir, à l'un des autres médicaments que vous prenez simultanément ou à des complications de l'infection par le VIH.

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peuvent survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés par des patients qui ont pris ce médicament.

Vous devez prévenir rapidement votre médecin si vous éprouvez l'un des troubles ci-dessous ou tout autre symptôme. Si les troubles persistent ou s'aggravent, consultez votre médecin.

Très fréquent : pouvant affecter plus d'1 personne sur 10

- diarrhée ;
- nausées ;
- infection respiratoire haute.

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- inflammation du pancréas ;
- vomissements, grossissement du ventre, douleur dans la région haute et basse de l'estomac, flatulences passagères, indigestion, perte de l'appétit, reflux douloureux de votre estomac dans votre œsophage ; **Prévenez votre médecin** si vous avez des nausées, des vomissements ou des maux de ventre, car ces troubles pourraient être dus à une pancréatite (inflammation du pancréas).
- gonflement ou inflammation de l'estomac, des intestins ou du côlon ;
- augmentation du taux de cholestérol et des triglycérides (une forme de graisse) dans votre sang, pression artérielle élevée ;
- diminution de la capacité de votre corps à retenir le sucre dont diabète sucré, perte de poids ;
- faible nombre de globules rouges et de globules blancs destinés à combattre une infection ;
- éruption cutanée, eczéma, accumulation d'écailles de peau grasse ;
- étourdissement, anxiété, difficulté à dormir ;
- sensation de fatigue, manque de force et d'énergie, maux de tête dont migraine ;
- hémorroïdes ;
- inflammation du foie dont augmentation des enzymes hépatiques ;
- réactions allergiques dont urticaire et inflammation dans la bouche ;
- changements de la forme du corps ou du visage dus à des modifications de la répartition des graisses ;
- infection respiratoire basse ;
- augmentation des ganglions lymphatiques ;
- impuissance, règles anormalement abondantes ou prolongées ou absence de règles ;

- troubles musculaires comme faiblesse ou spasmes, douleur dans les articulations, les muscles et le dos ;
- lésions des nerfs périphériques ;
- sueurs nocturnes, démangeaisons, éruption cutanée dont apparition de boursouffures sur la peau, infection cutanée, inflammation de la peau ou des pores capillaires, accumulation de liquide dans les cellules ou les tissus.

Peu fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- rêves anormaux ;
- perte ou altération du goût ;
- perte des cheveux ;
- une anomalie sur votre électrocardiogramme (ECG) appelée bloc auriculo-ventriculaire ;
- plaque se déposant à l'intérieur de vos artères qui peut entraîner une attaque cardiaque ou un accident vasculaire cérébral ;
- inflammation des vaisseaux sanguins et des capillaires ;
- inflammation du conduit biliaire ;
- agitation incontrôlée de votre corps ;
- constipation ;
- inflammation d'une veine profonde due à un caillot de sang ;
- sécheresse de la bouche ;
- défécation involontaire ;
- inflammation de la première partie du petit intestin juste après l'estomac, lésion ou ulcère du tractus digestif, saignement intestinal ou rectal ;
- globules rouges dans les urines ;
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (ictère) ;
- dépôt de graisse dans le foie, augmentation du volume du foie ;
- non fonctionnement des testicules ;
- apparition de symptômes liés à une infection latente dans votre corps (syndrome de reconstitution immunitaire) ;
- augmentation de l'appétit ;
- taux anormalement élevé de bilirubine (pigment produit lors de la dégradation des globules rouges) dans le sang ;
- diminution du désir sexuel ;
- inflammation du rein ;
- destruction osseuse due à une faible irrigation sanguine régionale ;
- lésions buccales ou ulcérations, inflammation de l'intestin ou de l'estomac ;
- insuffisance rénale ;
- destruction des fibres musculaires avec libération du contenu des fibres musculaires (myoglobine) dans le sang ;
- un bruit dans une oreille ou les deux, par exemple un bourdonnement, un tintement ou un sifflement ;
- tremblements ;
- fermeture anormale de l'une des valves de votre cœur (valve tricuspide) ;
- vertiges ;
- trouble oculaire, vision anormale ;
- gain de poids.

Rare : pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- éruption cutanée bulleuse sévère ou mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe).

Fréquence indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

- calculs rénaux.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lopinavir/Ritonavir Viatris

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pour les flacons en plastique, utiliser dans les 120 jours après la première ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lopinavir/Ritonavir Viatris

- Les substances actives sont le lopinavir et le ritonavir.
- Les autres ingrédients sont : laurate de sorbitan, silice colloïdale anhydre, copovidone, fumarate de stéaryle sodique, hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol, hydroxypropyl-cellulose, talc, polysorbate 80.

Comment se présente Lopinavir/Ritonavir Viatris et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés Lopinavir/Ritonavir Viatris 100 mg/25 mg sont des comprimés pelliculés, ovoïdes, biconvexes, de couleur blanche aux extrémités biseautées, marqués « MLR4 » sur une face du comprimé et lisses sur l'autre face.

Ils sont disponibles en conditionnements multiples de plaquettes thermoformées de 60 ou 60 x 1 (2 emballages de 30 ou de 30 x 1) comprimés pelliculés et en flacons en plastique (contenant un déshydratant, qui ne doit pas être ingéré) de 60 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

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

Fabricant :

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

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

Polska

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

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

Hrvatska

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

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κόπος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Viartis SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.