ALLTERA 50

Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each sachet contains:
Lopinavir USP 40 mg
Ritonavir USP 10 mg
This medicinal product contains0.5833 mg per sachet).

3. PHARMACEUTICAL FORM
A white to cinnamon granular powder filled in sachet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients 14 days and older.
The choice of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg to treat protease inhibitor-experienced HIV-1 infected patients should be based on individual viral resistance testing and treatment history of patients (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg should be prescribed by physicians who are experienced in the treatment of HIV infection.
In patients aged ≥ 15 kg the recommended dose is 12 mg lopinavir/3 mg ritonavir/kg BW given twice daily.
In patients weighing 15-25 kg, the recommended dose is 10 mg lopinavir /2.5 mg ritonavir /kg BW given twice daily.
In patients weighing > 25 kg, the adult dose of 400/100 mg ritonavir given twice daily should be used.
The following table contains dosing guidelines for Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg, in accordance with WHO guidelines:

Body weight	Recommended number of 40 / 10 mg grains sachets	
	morning	evening
3.0–5.9 kg	2	1
6.0–9.9 kg	3	3
10.0–13.9 kg	4	4
14.0–19.9 kg	5	5
20.0–24.9 kg	6	6
25.0–29.9 kg	7	7
	Consider using pediatric formulation (lopinavir/ritonavir 100/25 mg) for older children who can swallow tablets to avoid the need to administer a high number of Lopinavir/ritonavir granules.	
30 – 34.9 kg	8	8
	Consider using pediatric formulation (lopinavir/ritonavir 100/25 mg) for older children who can swallow tablets to avoid the need to administer a high number of Lopinavir/ritonavir granules.	
	10	10
> 35 kg	Consider using adult formulation (lopinavir/ritonavir 200/50 mg) for older children who can swallow tablets to avoid the need to administer a high number of Lopinavir/ritonavir granules.	

In children co-treated with nevirapine or efavirenz the following doses should be used
For patients weighing >15 kg, 13/3.25 mg/kg should be given twice daily
For patients weighing >15 kg, 11/2.75 mg/kg should be given twice daily
The doses should be taken approximately 12 hours apart.
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg may be taken with or without food.
Children less than 14 days of age and premature infants: Safety and efficacy of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg should not be administered to neonates before a postmenstrual age (first day of the mother's last menstrual period to birth plus the time elapsed after birth) of 42 weeks and a postnatal age of at least 14 days has been reached. Since no pharmacokinetic data are available in 14 days and premature infants, the recommended dose cannot be established.
Hepatic impairment: In HIV-infected patients with mild to moderate hepatic impairment, an approximate 30% increase in lopinavir exposure has been observed but no dose adjustment is needed. The use of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg in patients with severe hepatic impairment. Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg must not be given to these patients.
Renal impairment: Renal impairment is not expected to influence the pharmacokinetics of lopinavir. Caution is warranted when Granules 40 mg / 10 mg is used in patients with severe renal impairment.

HOW TO ADMINISTER LOPINAVIR/RITONAVIR ORAL GRANULES
Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg must be taken with a meal twice daily. Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg should be sprinkled/mixed with soft food such as applesauce or porridge, or mixed with liquid such as water, as described below. Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg should not be chewed or crushed.

Instructions for Mixing Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg
1. Determine the number of sachets needed to prepare a dose.
2. Prior to mixing, the granules fill the entire volume of the sachet (from the bottom of the sachet(s)).
3. Completely tear or cut off the top of the sachet(s) and make sure the sachet(s) are fully open.
4. **Mixing with soft food such as applesauce or porridge:** Using a spoon, gently mix the contents of the Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg sachet(s) with soft food (approximately 1 teaspoon of soft food for 1 sachet; 2 teaspoons for 2 sachets, etc.) in a small cup or bowl. Make sure the granules are stirred into the soft food and all of the sachets(s). Give or take all of the mixture. If any granules are left in the small cup/bowl or spoon, add more soft food and stir into the mixture. Make sure all of the granules are in the mixture along with enough soft food so no granules are left in the mouth.
5. **Mixing with liquid such as drinking water:** Mix the entire contents of the Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg sachet(s) with approximately 5 – 15 ml of drinking water in a teaspoon (approximately 1 teaspoon of water for 2 sachets; 2 teaspoons of water for 3 to 6 sachets; 3 teaspoons or 1 tablespoon for 10 sachets). Make sure no granules remain in the water and inside the sachet(s). Give or take all of the mixture. If any granules are left in the spoon, add more liquid (water) and mix. Then give or take the mixture.
6. Administer the mixture within 1 hour after the start of preparation. If not administered within 2 hours of preparation, throw away the mixture and prepare a new dose.
7. Repeat above steps for next dose.
For infants not yet taking solid food, i.e. less than 6 months of age:
There is currently no experience administering granules to infants less than 3 months. In the youngest infants (3-6 months of age) in the PHACTG 2 study, oral pellets were added to a small volume of expressed breastmilk in a spoon and given to the infant immediately on the infant's tongue prior to breastfeeding. Since oral pellets should not be chewed or crushed prior to administration, it is important to ensure that infants are developmentally able to swallow them.
1. Determine the number of sachets needed to prepare a dose.
2. Prior to mixing, the granules fill the entire volume of the sachet (from the bottom of the sachet(s)).
3. Completely tear or cut off the top of the sachet(s) and make sure the sachet(s) are fully open.
4. Empty the contents of the sachet(s) into a small cup or bowl. Make sure the granules are stirred into the sachet(s).
5. Give or take all of the mixture. If any granules are left in the small cup/bowl or spoon, add more soft food or liquid and stir into the mixture. Make sure all of the granules are in the mixture along with enough soft food so no granules are left in the mouth.
6. **Mixing with liquid such as drinking water:** Mix the entire contents of the Lopinavir / Ritonavir Oral Granules 40 mg / 10 mg sachet(s) with approximately 5 – 15 ml of drinking water in a teaspoon (approximately 1 teaspoon of water for 2 sachets; 2 teaspoons of water for 3 to 6 sachets; 3 teaspoons or 1 tablespoon for 10 sachets). Make sure no granules remain in the water and inside the sachet(s). Give or take all of the mixture. If any granules are left in the spoon, add more liquid (water) and mix. Then give or take the mixture.
7. Administer the mixture within 1 hour after the start of preparation. If not administered within 2 hours of preparation, throw away the mixture and prepare a new dose.
8. Repeat above steps for next dose.
For infants not yet taking solid food, i.e. less than 6 months of age:
There is currently no experience administering granules to infants less than 3 months. In the youngest infants (3-6 months of age) in the PHACTG 2 study, oral pellets were added to a small volume of expressed breastmilk in a spoon and given to the infant immediately on the infant's tongue prior to breastfeeding. Since oral pellets should not be chewed or crushed prior to administration, it is important to ensure that infants are developmentally able to swallow them.
1. Determine the number of sachets needed to prepare a dose.
2. Prior to mixing, the granules fill the entire volume of the sachet (from the bottom of the sachet(s)).
3. Completely tear or cut off the top of the sachet(s) and make sure the sachet(s) are fully open.
4. Empty the contents of the sachet(s) into a small cup or bowl. Make sure the granules are stirred into the sachet(s).
5. Administer the entire dose of granules to the infant immediately.
6. It is important that no any of the dose remain in the dose prior of granules by limiting the breastmilk (or formula) used to an amount the infant is able to easily consume in few swallows (e.g. two or three teaspoons), which may be followed by additional breastmilk (or formula) to ensure that full dose is ingested.

INFORMATION FOR HEALTHCARE PROVIDERS
- Adequate instructions must be provided to the caregiver or older child regarding administration of the oral granules to ensure the correct number of sachets are opened and the entire dose is administered as required.
- It may be useful to **DEMONSTRATE** how to administer the **FIRST** dose to the caregiver.
- If giving Lopinavir/ritonavir granules to infants < 6 months it may also be helpful to **OBSERVE** administration of the first dose to the infant (with the feedback that does. Infants should be carefully observed for signs of aspiration which may include, coughing, choking, gagging or eye reddening.
- The reason why the granules should not be chewed is to maintain the integrity of this dosage form, which is meth-extrusion matrix similar to Lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg heat-stable tablets, which, when crushed or broken may significantly decrease drug exposure.
- Therefore, the recommended soft food should be one that does not require chewing to minimize the chances of the child chewing the granules.
- Consider using Lopinavir/ritonavir oral liquid (refer SmPC of Lopinavir/ritonavir oral liquid for dosing instructions), for infants who are unable to swallow solid particles such as the granules.
- Consider using Lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablets (refer SmPC of Lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablets for dosing instructions), for older children who can swallow tablets to avoid the need to administer a high number of Lopinavir/ritonavir granules.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg should not be administered to patients with severe hepatic impairment. Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg must not be administered concurrently with agents with a narrow therapeutic window that are substrates of CYP3A4, such as amiodarone, bepridil, quinidine, pimozide, lurasidone, ergot derivatives, simeprevir, ivabradine, ranolazine, ticagrelor, oral midazolam, ergot derivatives, sinvastatin and lovastatin (non-ritonavir boosted). Inhibition of CYP3A4 by ritonavir could result in elevated plasma concentrations, which may cause potentially causing serious or life-threatening reactions (see also sections 4.4 and 4.5).
Herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum*) must not be used while taking lopinavir and ritonavir due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of lopinavir and ritonavir (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use
Patients with co-existing conditions
Hepatic impairment: Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is contraindicated in patients with severe liver impairment (see section 4.3). Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral Therapy for hepatitis B or C, please refer to the relevant product information for these medicinal products.
Patients with pre-existing liver dysfunction including chronic hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment should be considered.
Hemophilia: There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin hematomas and hemarthrosis in patients with haemophilia type A and B treated with protease inhibitors. A causal relationship had been evoked, although the mechanism of action had not been elucidated. Haemophiliac patients should therefore be made aware of the possibility of increased bleeding.
Specific adverse reactions
Lipid alterations: Treatment with lopinavir and ritonavir has resulted in increases, sometimes marked, in the concentration of total cholesterol and triglycerides. Lipid determinations should be performed prior to initiating Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg therapy and at periodic intervals during therapy. Particular caution should be paid to patients with high values at baseline and with history of lipid disorders. Lipid disorders are to be managed as clinically appropriate.
Pancreatitis: Cases of pancreatitis have been reported in patients receiving lopinavir and ritonavir. Most of these cases patients have had a prior history of pancreatitis and/or concurrent therapy with other medical products associated with pancreatitis. Marked hypertriglyceridemia is a risk factor for development of pancreatitis. Patients with advanced HIV disease may be at risk of elevated triglycerides and pancreatitis. Pancreatitis should be considered if clinical symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain) or abnormalities in laboratory values (such as increased serum lipase or amylase values) suggestive of pancreatitis occur. Patients with exhibit these signs or symptoms should be evaluated and appropriate treatment initiated. Patients with severe pancreatitis may be considered for a diagnosis of pancreatitis is made (see section 4.8).
Hyperglycemia: New onset diabetes mellitus, hyperglycaemia or exacerbation of existing diabetes mellitus has been reported in patients receiving protease inhibitors. In some of these cases hyperglycaemia was severe and also associated with ketoacidosis. Many patients had confounding medical conditions. A causal relation between ritonavir-boosted lopinavir and these events has been established.
Fat redistribution and metabolic disorders: Combination antiretroviral therapy has been associated with redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV-infected patients. The long-term consequences of these events are currently unknown. Knowledge about the mechanism is incomplete. A connection between protease inhibitors (PIs) and visceral lipoatrophy, and between certain nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), mainly stavudine and didanosine, and lipoatrophy, seems likely given available evidence. A higher risk of lipodystrophy has been associated with individual factors such as older age, and with drug related factors such as longer duration of antiretroviral treatment and associated metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Consideration should be given to measurement of fasting serum lipids and blood glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate (see section 4.8).
Immune Reconstitution Syndrome: In HIV-infected patients with pre-existing severe immune deficiency, typically in the first few weeks or months after initiation of combination ART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens (e.g. CMV retinitis, mycobacterial infections, Pneumocystis jirovecii pneumonia) may arise causing serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary.
Osteonecrosis: Although aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, where combination antiretroviral therapy is prescribed. So far, this disease has been reported mainly in adults. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.
PR interval prolongation: Lopinavir/ritonavir has been shown to cause modest asymptomatic prolongation of the PR interval in some healthy adult subjects. Rarely, 2nd or 3rd degree atrioventricular block in patients with underlying structural heart disease and pre-existing conduction system abnormalities or in patients receiving drugs known to prolong the PR interval (such as verapamil or atazanavir) have been reported in patients receiving lopinavir/ritonavir. Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg should be used with caution in such patients (see sections 4.3, 5.1 and 5.3).
Toxicity on Preterm Neonates: Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg should not be used in preterm neonates in the immediate postnatal period because of possible toxicities. A safe and effective dose of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg in this patient population has not been established. However, if the benefit of using Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg to treat HIV infection in infants immediately after birth outweighs the potential risks, infants should be monitored closely for toxicities such as serum osmolality and serum creatinine, and for toxicity related to Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg including: hepatotoxicity, with or without lactic acidosis, renal toxicity, CNS depression (including stupor, coma, and apnea), seizures, hypotonia, cardiac arrhythmias and ECG changes, and hemolysis.

Warnings on specific interactions with other medicinal products
Atazanavir: Co-administration of lopinavir/ritonavir and CYP3A4 inhibitors with ritonavir is not recommended. Ritonavir in combination with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is contraindicated in Atazanavir concentrations which may in turn significantly decrease the therapeutic effect of lopinavir. Adequate exposure to atazanavir cannot be achieved when it is co-administered with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg because this is associated with a higher rate of bilirubin and jaundice (see section 4.8).
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg contains ritonavir, which is a very potent inhibitor of the P450 system CYP3A. Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is likely to increase plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolized by CYP3A. These increases of plasma concentrations of co-administered medicinal products may cause therapeutic or prolonging their therapeutic effect and adverse events (see section 4.3 and 4.5).
NNRI-Oral reduction inhibitors: Simvastatin and lovastatin are highly dependent on CYP3A for metabolism; thus concomitant use of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and simvastatin or lovastatin is not recommended due to an increased risk of myopathy including rhabdomyolysis. Caution must also be exercised and reduced doses should be considered if Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is co-administered with other substrates of CYP3A inhibitors, which are metabolized to a lesser extent by CYP3A4. If treatment with a HMG-CoA reductase inhibitor is indicated, pravastatin or fluvastatin is recommended (see section 4.5).
GT-interval prolonging agents: Particular caution must be taken when prescribing Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and medicinal products known to induce GT interval prolongation. Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg could increase concentrations of the co-administered medicinal products and this may result in an increase of their associated cardiac adverse events (see also section 4.3 and 4.5).
Sedative agents: Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg should not be used concomitantly with strongly sedative drug metabolizing via CYP3A, as this may result in prolonged or increased sedation effect for example, fentanyl, meperidine, propoxyphene, diazepam, alprazolam, triazolam and midazolam. Morphine and oxycodone are not metabolized by CYP3A; however, due to the induction of glucuronidation, co-administration of these drugs may be necessary when co-treating with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg.
Hormonal contraceptives: In case of co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg with contraceptives containing ethinyl oestradiol, irrespective of the formulation (e.g. oral or patch), additional barrier or non-hormonal methods of contraception are to be used. The decreased systemic exposure to the estrogen component may not only impact the contraceptive efficacy but also lead to alterations in the uterine bleeding profile.
Glucocorticoids: Prolonged use of glucocorticoids such as fluticasone propionate 40 mg/10 mg and fluticasone or other glucocorticoids that are metabolized by CYP3A4 is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects, including Cushing's syndrome and adrenal suppression (see section 4.5).
Other
Treatment with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg has not been shown to eliminate the risk of transmission of HIV infection by sexual contact or blood contact. Therefore, appropriate precautions must be taken to prevent transmission of HIV.
People taking Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg may still develop infections or other illnesses associated with HIV disease and AIDS.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction
Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg contains lopinavir and ritonavir, both of which are inhibitors of the P450 isoform CYP3A in vitro. Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and medicinal products primarily metabolized by CYP3A may result in increased plasma concentrations of the other medicinal product, which could increase or prolong its therapeutic and adverse effects. Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg does not inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 or CYP1A2 at clinically relevant concentrations.
Lopinavir/ritonavir has been shown to induce its own metabolism and to increase the bioransformation of some medicinal products metabolized by cytochrome P450 enzymes and by glucuronidation. This may result in lowered plasma concentrations and potential therapeutic failure and development of resistance to medicinal products. Medicinal products that are contraindicated specifically due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events are listed in section 4.3.
All interaction studies were not stated otherwise, were performed using lopinavir/ritonavir capsules (Kaletra®) at the dose of 400/100 mg b.i.d.
The following list of drugs intended for co-administration with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is not exhaustive, but is a selection of interactions of potative importance.

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
ANTI-INFECTIVES		
Antiretroviral		
Stavudine	Not studied, but no interaction expected	No dose adjustment necessary.
Lamivudine	Not studied but no interaction expected	No dose adjustment necessary.
Emtricitabine	Not studied, but no interaction expected	No dose adjustment necessary.
Zidovudine	No clinically relevant interaction expected	No dose adjustment necessary.
Abacavir (600 mg b.i.d.)	Abacavir AUC ↓ 30%	No dose adjustment recommended.
Tenofovir (300 mg q.d.)	Tenofovir AUC ↑ 32%	No dose adjustment recommended. Renal function should be monitored.
Efavirenz (600 mg q.d.) lopinavir/ritonavir tablets 400/100 b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 32-42%	In adults, a 25% dose increase of lopinavir/ritonavir is recommended. For dosing in children with co-administering efavirenz.
Nevirapine (200 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 27%, C_{min} ↓ 51% compared to historical data	In adults, a 50% dose increase of lopinavir/ritonavir is recommended. For dosing in children when co-administering nevirapine.
Etravirine (1600 mg b.i.d.)	Etravirine AUC ↓ 20% Etravirine AUC ↑ 17%	No dose adjustment necessary.
Raltegravir (400 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↔ Raltegravir AUC ↓ 72%	No dose adjustment necessary.
Maraviroc (200 mg b.i.d)	Maraviroc AUC ↑ 3.95-fold	In adults, it is recommended that the maraviroc dose be decreased to 150 mg b.i.d. when co-treating with lopinavir/ritonavir.
Enfuvirtide	Not studied, but no interaction expected.	No dose adjustment necessary.
Atazanavir (200mg q.d.)	Atazanavir AUC unchanged, C_{min} ↑ 42% (compared to atazanavir-ritonavir 300/100 mg q.d.) Lopinavir AUC unaffected	The benefit of co-administering two protease inhibitors (excepting ritonavir as a pharmacoketic boosting agent) has not been demonstrated. Furthermore, appropriate doses of HIV protease inhibitors in combination with lopinavir/ritonavir with respect to safety and efficacy have not been established. Therefore, generally co-administration of atazanavir and lopinavir/ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg with this PI is considered necessary, this requires close monitoring.
Darunavir/ritonavir (1200/100 mg q.d.)	Darunavir AUC ↓ 41%, C_{min} ↓ 60% compared to darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d.) Lopinavir AUC unaffected.	
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprenavir AUC ↓ 63% C_{min} ↓ 65% Lopinavir AUC ↓ 22% C_{min} ↑ 52%	
Indinavir (800mg q.d.)	Indinavir AUC unaffected, C_{min} ↑ 3.5-fold Lopinavir no relevant 800 mg b.i.d.).	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Nelfinavir AUC ↓ 23%, C_{min} ↑ 3% Nelfinavir AUC ↑ 7%, C_{min} ↑ 86% (compared to nelfinavir 1250 mg b.i.d.)	
Saquinavir (800 mg b.i.d.)	Saquinavir AUC ↑ 30% (compared to saquinavir/ritonavir 1000/100 mg b.i.d.)	
Tipranavir/ritonavir (500/200mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 27%	
Other anti-infectives		
Clarithromycin (500 mg b.i.d., together with ritonavir 200 mg b.i.d.)	Clarithromycin AUC ↑ 77%, 14-OH-clarithromycin AUC ↓ 100% Lopinavir AUC ↓ 100%	The co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and rifampicin is not recommended. Rifabutin is the preferred mycobacterial treatment (see below). In adults, if co-administration is judged unavoidable, a dose adjustment of lopinavir/ritonavir to 400/400 mg b.i.d. and a reduction of clarithromycin by 50% (CYP3A inducing effect of rifampicin. Also in children, dosing adjustments may be needed. For the other PIs not evaluated. The ritonavir dose should be titrated upward only after rifampicin has been initiated. Patients should be carefully monitored for side effects and therapeutic efficacy.
Erythromycin	No interactions expected. Erythromycin levels may increase.	Co-administer with caution and monitor for adverse effects.
Fusidic acid	No interaction data available. Exposure to fusidic acid is expected to increase.	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and systemically administered fusidic acid is not recommended. Alternatives such as intravenous fusidic acid should be considered.
Voriconazole (200 mg b.i.d., together with ritonavir 100 mg b.i.d)	Voriconazole AUC ↓ 39%	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and voriconazole should be avoided due to the risk of therapeutic failure secondary to low voriconazole exposure. If deemed necessary, the therapeutic effect of voriconazole should be carefully monitored, and plasma concentration measured, if feasible.
Itraconazole	Itraconazole exposure may increase.	Doses > 200 mg/d are not recommended.*
Ketoconazole	Ketoconazole exposure may increase.	Doses > 200 mg/d are not recommended.*
Fluconazole	No interaction expected.	No dose adjustment necessary.
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	No interaction expected	No dose adjustment necessary.
Atovaquone	Atovaquone exposure may decrease.	The therapeutic effect should be carefully monitored.
Artemisinin derivatives	No data are available. However artemisinin derivatives are metabolized into active metabolites by CYP3A. The putative interaction effects are unknown. Co-administration, monitor efficacy and safety of artemisinins.	Halofantrine prolongs the QT interval and is metabolized by CYP3A. Co-administration with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is contraindicated.
Halofantrine	Halofantrine prolongs the QT interval and is metabolized by CYP3A.	Lumefantrine and Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg are contraindicated.
Lumefantrine (480 mg b.i.d.)	Lumefantrine AUC ↑ 103%	Lumefantrine and Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg are contraindicated.
Quinine (600 mg single dose, ritonavir 200 mg b.i.d)	Quinine AUC and C_{max} ↑ 50% Mild pharmacodynamic interaction between ritonavir and quinine.	Since quinine may prolong the QT-interval, co-administration should be avoided unless the benefit is considered to outweigh the risk.
Sulfadoxine/pyrimethamine	Not studied, but no interaction expected.	No dose adjustment necessary.
Doxycycline	Not studied, but no interaction expected.	No dose adjustment necessary.
Chloroquine	Chloroquine levels may increase due to CYP3A inhibition.	Co-administer with caution and monitor for chloroquine toxicity.
Mefloquine	Not studied, but no interaction expected.	No dose adjustment necessary.
ANALGESICS		
Buprenorphine (16 mg q.d.)	Buprenorphine and norbuprenorphine AUC ↔	No dose adjustment necessary.
Methadone (6 mg single dose)	Methadone AUC ↓ 53%	Monitor for methadone withdrawal symptoms, and increase methadone dose if necessary.
Morphine	Morphine levels may be decreased due to induction of glucuronidation.	Dose increase may be necessary to maintain therapeutic effect.
Fentanyl, Propoxyphene	Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg co-administration is likely to result in increased plasma concentrations of fentanyl and propoxyphene, and is therefore contraindicated.	
Meperidine	The concomitant use of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and meperidine is contraindicated due to increases in concentrations of the metabolite normeperidine which may increase the risk of CNS rdiff effects (e.g. seizures).	
ANTIARRHYTHMICS		
Amiodarone Bepridil Quinidine Propafenone	Co-administration with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is likely to result in increased plasma concentrations of amiodarone, bepridil, encainide, flecainide, propafenone and quinidine, and is therefore contraindicated.	
Digoxin (0.4 mg SD, + ritonavir 200 mg b.i.d.)	Digoxin AUC ↑ 72%. Ritonavir may increase digoxin levels due to modification of P-glycoprotein mediated digoxin efflux.	Co-administration of digoxin levels is recommended when digoxin is administered concomitantly with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg.
ANTIASTHMATIC		
Theophylline	An increased dose of theophylline may be required due to induction of CYP1A2. Monitor clinical efficacy and theophylline plasma concentration.	
ANTICANCER AGENTS		
Irinotecan Etoposide Teniposide	Serum concentrations of Irinotecan, etoposide and teniposide may be increased due to CYP3A inhibition.	This may results in an increase in the incidence and severity of adverse events. Those agents and Lopinavir/ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg should be co-administered with caution.
ANTICOAGULANT		
Warfarin	S-warfarin levels may be decreased leading to reduced anticoagulation due to induction of CYP1A2 and CYP2C9 by ritonavir. However, in some patients with aberrant metabolism, warfarin effect may increase dose attenuation of warfarin may be necessary, and INR should be monitored closely.	
ANTIDEPRESSANTS		
Trazodone (50 mg single dose; ritonavir 200 mg b.i.d.)	Trazodone AUC ↑ 2.4-fold	If trazodone is co-administered with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg, caution should be used with caution, initiating trazodone at the lowest dosage and monitoring for clinical response and tolerability.
ANTIPSYCHOTICS		
Pimozide	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and pimozide is contraindicated. Ritonavir of CYP3A may increase the plasma concentration of pimozide.	
Clozapine	Co-administer with caution, as Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg may increase plasma levels of clozapine.	
ANTIHISTAMINES		
Astemizole Terfenadine	Co-administration with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is likely to result in increased plasma concentrations of astemizole and terfenadine, and is therefore contraindicated.	
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS		
Verapamil	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and verapamil is contraindicated. In increased verapamil plasma levels could cause AV-block.	
Diltiazem	Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and diltiazem should not be co-administered because diltiazem plasma levels could cause AV-block.	
Amlodipine Felodipine Nifedipine	Co-administer with caution. Careful monitoring of adverse effects is recommended when co-administering amlodipine, felodipine, nifedipine or other dihydropyridine calcium channel blockers. Dose reduction in Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg may cause hypotension and reduced clinical response.	
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Lovastatin Simvastatin	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is contraindicated, as this is likely to lead to increased plasma levels of simvastatin and lovastatin, and thus, to a greater risk of rhabdomyolysis.	
Atorvastatin (20 mg q.d.)	Atorvastatin AUC ↑ 5-fold	If co-administered, the lowest possible initial dose of atorvastatin should be used, and the patient should be closely monitored for efficacy and safety.
Rosuvastatin (20 mg q.d.)	Rosuvastatin AUC ↑ 21-fold	If co-administered, the lowest possible initial dose of rosuvastatin should be used, and the patient should be closely monitored for efficacy and safety.
Pravastatin (20 mg q.d.)	Pravastatin AUC ↑ 50%	No dose adjustment necessary.
Fluvastatin	No clinically relevant interaction expected	No dose adjustment necessary.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Cyclosporine A	Following initiation of ritonavir-boosted lopinavir treatment, a dose reduction of cyclosporine A to 5-20% of prior dose was needed to maintain cyclosporine A levels within therapeutic range.	Co-administer only, if therapeutic drug monitoring of cyclosporine is available. Reduce cyclosporine dose and monitor plasma concentrations closely.
Tacrolimus	The tacrolimus dose, needed to maintain therapeutic concentrations, have often been < 2% when co-administered with a boosted PI, compared to when tacrolimus was given without a PI.	Co-administer only if therapeutic drug monitoring of tacrolimus is available. Reduce tacrolimus dose and monitor plasma concentrations closely.
HORMONAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol 0.035 mg Norethindrone 1 mg	Ethinylestradiol AUC ↓ 42% Norethindrone AUC ↓ 17%	Due to induction in ethinyl oestradiol concentrations, contraceptive efficacy may be impaired. (Additional barrier or other non-hormonal methods of contraception should be used.
PDE5 INHIBITORS		
Sildenafil (100 mg SD; ritonavir 500 mg b.i.d.)	Sildenafil AUC ↑ 11-fold	Co-administer with caution. Sildenafil doses should not exceed 25 mg in 48 hours.*
Tadalafil (20 mg SD; ritonavir 200 mg b.i.d.)	Tadalafil AUC ↑ 124%	Co-administer with caution. Tadalafil doses should not exceed 10 mg in period of 72 hours.*
Vardenafil (5 mg single dose; ritonavir 600 mg b.i.d.)	Vardenafil AUC ↑ 49-fold	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and vardenafil is contraindicated.
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Triazolam (0.125 mg SD, ritonavir 200 mg, 4 doses)	Triazolam AUC ↑ > 20-fold (no steady state)	Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg co-administration is likely to result in increased plasma concentrations of triazolam, and is therefore contraindicated.
Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam	Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg co-administration is likely to result in increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam and flurazepam, through inhibition of CYP3A, and is therefore contraindicated.	Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg co-administration is likely to result in increased plasma concentrations of clorazepate, diazepam, estazolam and flurazepam, through inhibition of CYP3A, and is therefore contraindicated.
Midazolam	Midazolam $AUC_{0-\infty}$ ↑ 13-fold (oral) C_{max} ↑ 4-fold	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and oral midazolam is contraindicated. If Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg is co-administered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. A reduced dose should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.
Alprazolam	Alprazolam metabolism was inhibited following the introduction of ritonavir. After ritonavir use for 10 days, no inhibitory effect was observed.	Caution is warranted during the first several days when co-administering alprazolam with Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg, before induction of alprazolam metabolism develops.
Oxazepam	Due to induction of glucuronidation, oxazepam clearance may be increased.	Monitor oxazepam efficacy and increase dose if necessary.
STEROIDS		
Fluticasone propionate aqueous nasal spray (0.2 mg q.d. ritonavir 100 mg b.i.d.)	Fluticasone AUC ↑ 350-fold	Concomitant administration of Lopinavir/Ritonavir Oral Granules 40 mg/10 mg and fluticasone or other glucocortic

ALLTERA 50

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient:
Lopinavir USP 40 mg
Ritonavir USP 10 mg
Ce médicament contient du mannitol (583 mg par sachet).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre granulaire de couleur blanche à crème tournée dans un sachet.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lopinavir / Ritonavir Granulés Oraux à 40 mg / 10 mg est indiqué en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et le 14 jours et plus chez les patients pédiatriques.

Chez les patients naïfs de traitement ARV, les études de preuve de principe pour le lopinavir/ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement du patient.

4.2 Posologie et mode d'administration

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est prévu pour des médecins experimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Pour les patients pesant < 15 kg, la dose recommandée est de 12 mg de lopinavir / ritonavir 3 mg / kg de poids corporel deux fois par jour.

Chez les patients pesant 15-25 kg, la dose recommandée est de 10 mg de lopinavir / ritonavir 2.5 mg / kg de poids corporel deux fois par jour.

Chez les patients pesant> 35 kg, la dose adulte de 400 mg lopinavir/100 mg de ritonavir deux fois par jour doit être utilisée.

Le tableau suivant contient des directives de dosage pour le Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg, conformément aux directives de l'OMS.

Masse corporelle	Nombre recommandé de sachets de granulés à 40 mg/10 mg	
	matin	soir
3,0–5,9 kg	2	2
6,0–8,9 kg	3	3
10,0–13,9 kg	4	4
14,0–19,9 kg	5	5
20,0–24,9 kg	6	6
25,0–29,9 kg	7	7
30 – 34,9 kg	8	8
	Envisager d'utiliser la formulation de pédiatrie (lopinavir/ritonavir 100/25 mg) chez les enfants capables d'avaler des comprimés afin de limiter le nombre de granulés nécessaires	
> 35 kg	Envisager d'utiliser la formulation pour adulte (lopinavir/ritonavir 200/50 mg) chez les enfants capables d'avaler des comprimés afin d'éviter d'avoir à administrer une quantité importante de granulés	

Chez les enfants co-traités en collaboration avec: par la névirapine ou l'éfavirenz, les doses suivantes doivent être utilisées

Pour les patients pesant < 15 kg, 13/3.25 mg / kg dont être administré deux fois par jour
Pour les patients pesant > 15 kg, 11/2.75 mg / kg dont être administré deux fois par jour
La dose doivent être prise à environ 12 heures d'intervalle.
Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg peuvent être pris au cours ou en dehors d'un repas.

Enfants de moins de 14 jours et nouveau-nés prématurés:

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg ne doit pas être administré aux nouveaux-nés avant qu'un bon procentriol (premier jour des données menstruelles de la mère jusqu'à la naissance plus le temps écoulé depuis la naissance) de 42 semaines et qu'un âge post-natal d'au moins 14 jours d'avoir été atteints.

Insuffisance hépatique: Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de 50 % de l'exposition au lopinavir a été observée, cependant un rééchantillonnage n'est pas nécessaire. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg doit être administré avec prudence à des patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg ne doit pas être administré à des patients

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. La prudence est recommandée lorsque Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

COMMENT ADMINISTRER LES GRANULÉS LOPINAVIR/RITONAVIR PAR VOIE ORALE

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est prévu pour être pris deux fois par jour au cours des repas. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg doit être pris avec du nourrissage à un aliment mou tel que la compote de pommes ou la bouillie ou mélangé à un liquide tel que de l'eau, du lait ou du jus d'orange. Il n'est pas conseillé d'ouvrir les sachets.

Instructions pour mélanger Lopinavir/Ritonavir Granulés oraux 40 mg/10 mg

1. Déterminer le nombre de sachets nécessaires pour préparer une dose.
2. Avant de mélanger, tapoter le(s) sachet(s) afin de détacher tous les granulés du fond du(des) sachet(s).
3. Déchirer au dessus du remplissage le(s) sachet(s) et ouvrir le(s) sachet(s) en tirant sur les deux côtés jusqu'à ce qu'ils soient ouverts et intégraux.
4. **Mélanger à un aliment mou tel que la compote de pommes ou la bouillie**: Utiliser une cuillère, mélanger le contenu intégral du(des) sachet(s) de Lopinavir/Ritonavir Granulés oraux 40 mg/10 mg à un aliment mou (environ 1 cuillère à café d'aliments mou pour 1 sachet ; 2 cuillères à café pour 2 sachets). Bien mélanger le tout afin que tout soit uniforme. Si l'assure des granulés ne se produit ne se trouvent plus à l'intérieur du(des) sachet(s). Administrer immédiatement le(s) sachet(s) vide(s) avec une petite quantité de nourriture afin de s'assurer qu'aucun granulé ne reste dans le sachet. Administrer une quantité plus importante d'aliment mou que granulés et consommer l'aliment mou dans les 6 heures. Ne pas conserver une quantité appropriée d'aliment mou que granulés et consommer le reste dans la bouche.
5. **Mélanger à du liquide tel que de l'eau, du lait ou du jus d'orange**: Ajouter le contenu intégral du(des) sachet(s) de Lopinavir/Ritonavir granulés oraux 40 mg/10 mg à environ 5 à 15 ml d'eau goutte dans une cuillère à café/cuillère à soupe (1 cuillère à café pour 1 sachet, 2 cuillères à café pour 2 à 3 sachets et 1 cuillère à soupe pour 10 sachets). S'assurer que des granulés/de la poudre ne se trouvent plus à l'intérieur du(des) sachet(s). Administrer immédiatement le mélange ainsi obtenu. Si il reste des granulés/de la poudre, ajouter une quantité plus importante de liquide (eau) et mélanger. Pour administrer ou avaler le mélange.
6. Administrer le mélange médicamenteux/aliment dans les 2 heures qui suivent la préparation. Si le mélange n'est pas administré dans les 2 heures qui suivent sa préparation, jeter le mélange et préparer une nouvelle dose.
7. Répéter les précédentes décrites ci-dessus pour préparer la dose suivante.

Chez les nourrissons qui ne sont pas encore capables d'avaler des comprimés, il est préférable de ne pas utiliser de mélange aliment mou/granulés et de préférer une formulation de granulés à base de liquides au moins de 6 mois. Pour les nourrissons plus âgés qui ne sont pas encore capables d'avaler des comprimés, il est préférable de ne pas utiliser de mélange aliment mou/granulés et de préférer une formulation de granulés à base de liquides, la quantité, la prononciation, le vinaigre, le vinaigre, le frisquin, le médicament, le vinaigre, le vinaigre, le vinaigre, l'ameublement, des détenus et l'argent, le vinaigre, simulation et la lovataline (dite non-médicamenteuse) ne sont pas utilisés.

L'utilisation du CYP3A4 par le ritonavir, peut entraîner des niveaux concentrations plasmatiques de ces médicaments, entraînant potentiellement graves et/ou mortelles.

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne doivent pas être utilisées en association avec le lopinavir et le ritonavir. Le millepertuis peut diminuer les concentrations plasmatiques et de réduction de l'activité clinique du lopinavir et du ritonavir (voir rubriques 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients présentant des pathologies associées

Maladie hépatique: Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère. Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des réactions hépatiques sévères et potentiellement fatales. 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 and, ou cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, présentent un risque accru de développer des réactions hépatiques sévères et potentiellement fatales. 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 and, ou cours d'un traitement par association d'antirétroviraux, présentent un risque accru de développer des réactions hépatiques sévères et potentiellement fatales. 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.

Redistribution de la masse graisse corporelle et troubles métaboliques : Les traitements par association d'antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH, peut entraîner des modifications de la masse graisse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces événements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. Les patients présentant des troubles métaboliques sévères, le lipodystrophie et/ou lipodystrophie (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, présentent un risque accru de développer des troubles métaboliques. Le risque peut dépendre, à cet égard, des facteurs individuels liés au patient, du stade de l'infection par le VIH, et des facteurs liés au traitement. Ils qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques sévères, de telles réactions ont été observées chez des patients ne présentant des signes cliniques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux risques affectants à jour des lipides plasmatiques et de la glycémie. Les troubles lipidiques devront être pris en compte de manière globale.

Syndrome de Restauration Immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère, de telles réactions ont été observées cliniquement en fonction du temps écoulé depuis le début du traitement antirétroviral. Il a été rapporté que, dans ces circonstances, des infections opportunistes latentes ou résiduelles (des exemples typiques incluent les infections à CMV, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées, et les pneumopathies à Pneumocystis pneumonia) peut apparaître de manière exagérée ou provoquer des troubles cliniques graves ou une aggravation des symptômes. Les patients doivent être informés de ce risque.

Ostéonécrose : Ostéonécrose 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 de ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement à long terme. Les patients atteints de VIH chez lesquels un traitement antirétroviral a été initié peuvent être exposés à des risques accrus d'ostéonécrose. 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 sains. De rares cas de bloc auriculo-ventriculaire du 2ème ou du 3ème degré ont été observés, pendant le traitement par lopinavir/ritonavir, chez des patients présentant une cardiomyopathie sous-jacente et/ou des anomalies cardiaques préexistantes. Le lopinavir/ritonavir doit être administré avec prudence chez des patients présentant des anomalies cardiaques sous-jacentes (par exemple, Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg doit être administré avec prudence chez des patients

Sucrose chez les nourrissons et les enfants : Lopinavir/Ritonavir Granulés oraux 40 mg/10 mg ne doit pas être utilisé chez les nouveaux-nés prématurés pendant la période suivant immédiatement l'accouchement en raison d'inversions tractiles. Une dose sûre et efficace de Lopinavir/Ritonavir granulés oraux 40 mg/10 mg n'a pas été établie sur cette population des patients. Cependant, si les bénéfices associés à l'utilisation de Lopinavir/Ritonavir granulés oraux 40 mg/10 mg l'emporte sur les risques potentiels dans le traitement d'une infection à VIH chez les nouveaux-nés immédiatement après la naissance, il convient de surveiller étroitement les nouveaux-nés en cas d'augmentation de l'osmolalité sérique et de la créatinine sérique, chez que pour le traitement par Lopinavir/Ritonavir granulés oraux 40 mg/10 mg, notamment : une hypersomnolence avec ou sans acidose lactique, une tonicité rénale, une hypotonie musculaire, une cardiomyopathie, coma et apnée, ou, plus rare, une hypotonie, des arythmies et des modifications de l'ECG, d'une tachycardie.

Mises en garde sur les interactions spécifiques avec d'autres médicaments.

Atéroprotec : La co-administration de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg et de la rifampicine n'est pas recommandée.

La rifampicine associée à Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg provoque des diminutions importantes des concentrations plasmatiques de lopinavir qui peuvent diminuer significativement l'efficacité du lopinavir. Une exception sufficiente au lopinavir/ritonavir peut être obtenue avec une augmentation de posologie de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg mais les données de toxicité du lopinavir/ritonavir ne sont pas suffisantes. Par conséquent, la co-administration doit être évitée à moins qu'elle ne soit strictement nécessaire.

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg contient du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A. Des augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent accroître ou prolonger leurs effets therapeutiques ou indésirables.

Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg contient du lopinavir et du ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par l'isoforme CYP3A. Des augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés peuvent accroître ou prolonger leurs effets therapeutiques ou indésirables.

Agents sédatifs: Les granulés de Lopinavir/Ritonavir 40 mg/10 mg ne doivent pas être utilisés en même temps que des medicaments sédatifs dépendant du cytochrome P450 CYP3A car ceci pourrait entraîner des effets excessifs. Les médicaments concernés sont notamment : fentanyl, midazolam, propofolque, diazépam, alprazolam, triazolam et midazolam. La morphine et l'oxycodone dépendent du cytochrome P450 CYP3A. Il peut être nécessaire d'augmenter les doses de ces médicaments lors d'un traitement concomitant par les granulés de Lopinavir/Ritonavir 40 mg/10 mg, en raison de l'inhibition de l'isoforme CYP3A.

Hormonal contraceptives: En cas de co-administration de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg, antipaludiques contenant de l'éthynyl-estradiol soit du type de l'éthinylestradiol, par voie orale ou par voie cutanée, une méthode de barrière supplémentaire ou des méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées. La réduction de l'exposition systémique au contraceptif estrogénique peut atteindre un niveau tel que l'efficacité contraceptive, mais également modifier le profil des saignements.

Antiarrhythmics: Les concentrations sériques de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg et de flécainide, de propafénone et de quinidine ont été rapportées comme étant élevées. Des augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments associés, ce qui est susceptible d'augmenter ou de prolonger leurs effets therapeutiques et leurs effets indésirables. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg n'inhibe pas les isoformes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2B6 ou CYP1A2 aux concentrations therapeutiques.

Il a été observé que Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg, inhibe et induit certaines isoformes du cytochrome de certaines médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 et plus glucuronoconjugués. Il est possible que, sur ces bases, des interactions médicamenteuses se produisent chez des patients prenant des médicaments associés.

Les médicaments supplémentaires contre-indiqués, en raison de l'importance attendue de leur interaction et de la possibilité de survenue de réactions graves, sont présentés dans le tableau suivant.

Toutes les études d'interaction, en l'absence d'indication contraire, ont été réalisées avec Lopinavir/Ritonavir capsule molle à 400 mg/100 mg deux fois par jour.

La liste suivante des interactions médicamenteuses avec le Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg est indicative, mais est une sélection d'interactions cliniquement pertinentes.

Médicaments par therapeutique	Interaction	Recommandations concernant la co-administration
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Etravirine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Lamivudine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Emtricitabine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Zidovudine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Abacavir (600 mg q.d.)	Abacavir AUC ↓ 30%	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé.
Tenofovir (300 mg q.d.)	Tenofovir AUC ↑ 30%	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé. La fonction rénale doit être surveillée.
Etravirec (600 mg q.d.; lopinavir/ritonavir comprimés 400/100 q.d.)	Lopinavir ASC ↓ 30-40%	Leur utilisation concomitante n'est pas recommandée. Pour la dosage des autres médicaments antirétroviraux, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments associés.
Nevirapine (200 mg b.i.d)	Lopinavir ASC ↓ 27%, Ritonavir ASC ↓ 51% comparé à données historiques	Pour le dosage chez les enfants, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments associés.
Etravirine (1900 mg b.i.d.)	Lopinavir ASC ↓ 35% Etravirine ASC ↑ 17%	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Raltégravir (400 mg b.i.d)	Raltégravir ASC ↔ Raltégravir ASC ↓ 30%	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Maraviroc (300 mg b.i.d)	Chez les adultes, il est recommandé que la dose de maraviroc réduit de 50% en cas de co-traitement à Lopinavir/Ritonavir.	Chez les adultes, il est recommandé que la dose de maraviroc réduit de 50% en cas de co-traitement à Lopinavir/Ritonavir.
Enfuvirtide	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Atazanavir (200 mg q.d.)	Atazanavir ASC inférieure, Cmax ↓ 40% comparé à atazanavir/ritonavir 300/100 mg q.d.)	L'avantage de la co-administration de deux inhibiteurs de protéase (sur/boost comme agent de pentéstabilisant pharmacocinétique) n'a pas été démontré. En outre, des doses appropriées d'inhibiteurs de protéase du VIH, en association avec le lopinavir / ritonavir en modes de sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies. Par conséquent, généralement une co-administration de lopinavir / ritonavir avec les autres inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg avec les IP est jugé necessaire, ce que engre une surveillance étroite.
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprenavir ASC ↓ 60%, Cmax ↓ 60% Lopinavir ASC ↓ 25%, Cmax ↓ 7 32% Ritonavir ASC ↓ 7 50%	
Indinavir (600mg q.d.)	Indinavir ASC inférieure, Cmax ↑ 3.5- fois Lopinavir à dosage 800 mg/ml (i.d.)	
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprenavir ASC ↓ 60%, Cmax ↓ 60% Lopinavir ASC inférieure, Cmax ↑ 3.5- fois comparé à dosage 800 mg/ml (i.d.)	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Lopinavir ASC ↓ 27%, Cmax ↓ 36% Nelfinavir ASC ↑ 7%, Cmax ↑ 86% Lopinavir à nelfinavir 1250 mg b.i.d.)	
Saquinavir (400 mg b.i.d.)	Saquinavir ASC ↑ 30% (comparé à saquinavir/ritonavir 1000/100 mg b.i.d.).	
Tipranavir/ritonavir (500/200 mg b.i.d.)	Lopinavir ASC ↓ 47%, Cmax ↓ 70%	
Antimycobacterien		
Rifampicine (600 mg q.d.; lopinavir/ritonavir capsules molles 400/100 mg b.i.d.)	La co-administration de granulés de Lopinavir/Ritonavir 40 mg/10 mg et la rifampicine n'est pas recommandée. Rifabutine est la rifampicine préférable dans cette situation non-co-dessous. Chez l'adultes, Si la co-administration est jugée nécessaire, la posologie de lopinavir/ritonavir doit être augmentée de 100% (1 dose à dire analogue). Le Contre des doses fixe pour prescrire de compenser l'effet inductrice de la rifampicine et le CYP 3A4. Cependant chez les adultes, la posologie de lopinavir et de ritonavir à un ratio de 1:1 dose à dire analogue. La posologie de ritonavir doit être augmentée progressivement après le début du traitement à la rifampicine. Les patients doivent être strictement surveillés pour les signes d'hépatotoxicité associés à la rifampicine. Chez l'adulte une diminution de la posologie de Rifabutine de 300 mg 1fois par semaine, et la sécurité et l'efficacité doivent surveillés. Aucune dose n'est disponible sur posologie rifabutine en association avec Lopinavir/Ritonavir chez l'enfants.	Rifabutine (300 mg q.d.; lopinavir/ritonavir capsules molles 400/100 mg b.i.d.) Rifabutine ASC ↑ 4 fois, 25-O-désacétylrifabutine (métabolite actif) ASC ↑ 57-fois, comparé avec rifabutine 300 mg q.d.
Autre anti-infectieux		
Clarithromycine (500 mg b.i.d.; dose à moindre 200 mg t.i.d.)	Clarithromycine ASC ↑ 77%, 14-OH-clarithromycine (métabolite actif) ASC ↓ 100%	Doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour* ne doivent pas être prescrites en même temps que Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg. Chez les patients insuffisants rénaux, une réduction de la posologie doit être envisagée (Pour plus de détails concernant la posologie de clarithromycine, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit). Chez les co-administrés, surveiller l'efficacité et la sécurité de la clarithromycine.
Erythromycine	Aucune donnée d'interaction disponible. Peut être augmenter les niveaux d'erythromycine.	Co-administrer avec prudence et surveiller les effets indésirables.
Acide fusidique	Aucune donnée d'interaction disponible. Especially chez les patients ayant reçu de l'acide fusidique devrait augmenter.	La co-administration de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg et administration systémique d'acide fusidique doit être évitée comme ce peut être la plus grave interaction.
Voriconazole (200 mg b.i.d., dose à moindre 100 mg b.i.d)	Voriconazole ASC ↓ 39%	La co-administration de Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg et voriconazole doit être évitée en raison du risque d'échec thérapeutique dans cette situation. Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg, à la table voriconazole. S'il le juge nécessaire, l'IRM therapeutique du voriconazole doit être attentivement surveillé, et la concentration plasmatique mesurée, si possible.
		Itraconazole Posologie pour adultes: Les doses ≤ 200 mg par jour ne doivent pas être dépassées. * Kétoconazole l'exposition peut augmenter. Les doses ≤ 200 mg par jour ne doivent pas être dépassées.
Kétoconazole		
Fluconazole	Aucune interaction n'est attendue	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Sulfamethoxazole / trimethoprim	Aucune interaction n'est attendue	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Atovaquone	Atovaquone l'exposition peut diminuer. L'effet therapeutique doit être attentivement surveillé.	Aucune donnée n'est disponible. Cependant l'exposition à l'atovaquone peut être réduite par des metabolites actifs. par la CYP3A. Les effets d'interaction doivent être surveillés. Si le cas, la co-administrés, surveiller l'efficacité et la sécurité de l'atovaquone.
Halofantrine	Halofantrine prolonge l'intervalle QT et est metabolisé par le CYP3A. Le co-administration avec Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg devrait être évitée.	Lumefantrine et Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg doit être évitée en raison du risque d'allongement du QT. Lumefantrine et Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg doivent être prudence.
Quinine (600 mg en dose unique, le Ritonavir 200mg 3xj)	Quinine ASC and Cmax ↑ 4-fois (interaction pharmacocinétique) Quinine activée par le ritonavir et de la quinine.)	Doses quinine peut-être prolonger l'intervalle QT, la co-administration doit être évitée sauf si le bénéfice du traitement quinine l'emporte sur le risque d'allongement du QT.
Sulfadoxine / pyrimethamine	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Doxycycline	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Chloroquine	Chloroquine et hydroxychloroquine peut-être diminuer le cinéplocide peut-être diminuer à l'inhibition du CYP3A.	Co-administration avec prudence et monitorer pour chloroquine toxicité.
Méfloquine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue.	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
ANALGESIQUES		
Buprénorphine (16 mg q.d.)	Buprénorphine et norbuprénorphine ASC ↔	Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.
Méthadone (5 mg en dose unique)	Méthadone ASC ↓ 53%	Surveiller les symptômes de sevrage à la methadone, et augmenter de la dose de méthadone nécessaire.
Morphine	Niveaux de la morphine peut-être diminuer par réduction de la glucuronidation.	Augmentation de la dose peut-être nécessaire pour obtenir un effet analgésique.
Fentanyl, Propoxyphene		Lopinavir/Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg co-administration entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de fentanyl et propoxyphene, et doit être contre-indiquée.
Méperidine	La administration concomitante de Lopinavir/ Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg et méperidine est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations de méperidine, la normépidine, des concentrations réduites de la normépidine peuvent augmenter le risque d'effets sur le SNC (par exemple convulsions).	Prednisolone (dose unique de 20 mg ; ritonavir 200 mg 2x/j) AUC de la prednisolone ↑ 30 % Surveiller l'efficacité et les effets indésirables du corticostéroïde et ajuster la dose si nécessaire.
ANTIARYTHMIQUES		**DIVERS**
Amiodarone, Bépridil, Ervatamine, Lidocaïne, Quinidine, Vérapamil, Propafénone	Administration concomitante avec Lopinavir/ Ritonavir Granulés Oraux 40 mg/10 mg peut augmenter les concentrations sanguines d'amiodarone, de bépridil, d'encaïnide, de lidocaïne, de propafénone et de quinidine, elle est donc contre-indiquée.	Cette association doit être évitée.
Digoxine (0,4 mg dose unique ; ritonavir 200 mg b.i.d.)	Digoxine ASC ↑ 22%. Le ritonavir peut augmenter les concentrations de digoxine par l'induction de l'activité de la glycoprotéine P.	Une surveillance attentive des concentrations de digoxine est recommandée. Le ritonavir peut avoir un impact sur l'activité cardiotonique de la digoxine.
ANTI-ASTHMATIQUES		
Théophylline	Une augmentation de la dose de théophylline peut être nécessaire en raison de l'induction du CYP1A2 par Ritonavir 40 mg/10 mg, en raison d'inhibition plasmatique de théophylline is possible.	Cela peut avoir pour conséquence une diminution de l'efficacence et de l'apparition des évènements indésirables. L'administration de théophylline doit être surveillée. Le lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg doit se faire avec prudence.
ANTICANCEREUX		
Bosutinib Ritonavir Vinblastine Vinpocétine	Les concentrations sériques de l'inflatamib, de la vincristine, de la vinblastine et de l'inflatamib peuvent être accrues en raison de l'inhibition du CYP3A.	Cela peut avoir pour conséquence une diminution de l'efficacence et de l'apparition des évènements indésirables. L'administration de théophylline doit être surveillée. Le lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg doit se faire avec prudence.
ANTICOAGULANTS		
Warfarine	Les concentrations de la S-warfarine peuvent être réduites, entraînant une diminution de l'anticoagulation en raison de l'induction des cytochromes CYP1A2 et CYP2C9 par le ritonavir. Cependant, chez certains patients ayant un métabolisme altéré, l'effet de la warfarine peut être accru. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire et le RIN doit être étroitement surveillé.	Les concentrations de la S-warfarine peuvent être réduites, entraînant une diminution de l'anticoagulation en raison de l'induction des cytochromes CYP1A2 et CYP2C9 par le ritonavir. Cependant, chez certains patients ayant un métabolisme altéré, l'effet de la warfarine peut être accru. Un ajustement de la posologie de la warfarine peut être nécessaire et le RIN doit être étroitement surveillé.
ANTICONVULSIVANTS		
Carbamazépine	L'administration concomitante de granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg et de carbamazépine peut entraîner une interaction bidirectile avec une augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine. Des données de concentrations plasmatiques de CYP3A4 et une diminution des concentrations de la phénytoïne et du lopinavir.	L'administration concomitante doit être évitée. Si elle est jugée nécessaire, surveiller l'efficacité clinique et la toxicité associée à des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de lopinavir si possible.
Acide valproïque	Probablement aucune interaction clinquement pertinente.	Surveiller l'efficacité et la tolérance. Il est probable qu'aucun ajustement posologique ne soit nécessaire.
ANTIDEPRESSEURS		
Trazodone	ASC de la trazodone ↑ 2,4 fois	Si la trazodone est administrée en même temps que les granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg, l'association doit être utilisée avec prudence, en commençant la trazodone à la plus faible posologie possible et en surveillant la réponse clinique et la tolérance.
NEUROLEPTIQUES		
Pimozide	L'administration concomitante de granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg et de pimozide est contre-indiquée car l'inhibition du CYP3A peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de pimozide.	L'administration concomitante doit se faire avec prudence car les granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la quétiapine.
Clozapine	L'administration concomitante doit se faire avec prudence car les granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de la clozapine.	
ANTIHISTAMINIQUES		
Astémizole Terfenadine	L'administration concomitante de granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg risque probablement d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfenadine ; elle est donc contre-indiquée.	
INHIBITEURS CALCIQUES		
Vérapamil	L'administration concomitante de granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg et vérapamil, de félodipine, de nifédipine et de nicardipine risque de provoquer des hypotensions graves. Le vérapamil, la diltiazem et la flunarizine, et la calcique de la famille des dihydropyridines (dans le ritonavir) ou les inhibiteurs de la lopinavir 100 mg/ritonavir 25 mg peut cause une augmentation de la concentration plasmatique de ces medicaments.	
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA REDUCTASE		
Simvastatine Lovastatine	L'administration concomitante de granulés de lopinavir/ritonavir 40 mg/10 mg est contre-indiquée car elle risque probablement d'entraîner une augmentation de l'activité de la HMG-CoA reductase et de la lovastatine et donc un risque plus élevé de rhabdomyolyse.	L'administration concomitante doit se faire avec prudence. Les patients commencant un traitement à la simvastatine ou de lovastatine et donc un risque plus élevé de rhabdomyolyse.
Atorvastatine (20 mg/j)	ASC de l'atorvastatine ↑ 5,9 fois	En cas d'administration concomitante, la dose initiale d'atorvastatine doit être la plus faible possible et l'efficacité et la tolérance doivent être surveillées.
Rosuvastatine (20 mg/j)	ASC de la rosuvastatine ↑ 2,1 fois	En cas d'administration concomitante, la dose initiale d'atorvastatine doit être la plus faible possible et l'efficacité et la tolérance doivent être surveillées.
Pravastatine (20 mg/j)	ASC de la pravastatine ↔ 33 %	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Fluvastatine	Aucune interaction cinéquement pertinente n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
IMMUNOSUPPRESSEURS		
Ciclosporine A	Après l'instauration d'un traitement par inhibiteur de protéase (IP) renforcé par ritonavir, une diminution de la dose de ciclosporine A à hauteur de 5-25 % de la dose antérieure a été nécessaire pour maintenir des concentrations de ciclosporine A dans les limites de l'intervalle therapeutique.	La concentration de ciclosporine A doit être étroitement surveillée. Une surveillance therapeutique de la concentration de la ciclosporine. Relative to posologie de la ciclosporine et surveiller étroitement sa concentration plasmatique.
Tacrolimus	La dose de tacrolimus nécessaire pour le maintien des concentrations thérapeutiques a augmenté qu'un IP renforcé par le ritonavir, par comparaison avec l'administration de tacrolimus sans IP.	La concentration de tacrolimus doit être étroitement surveillée. Une surveillance therapeutique de la concentration de tacrolimus. Relative to posologie de tacrolimus et surveiller étroitement sa concentration plasmatique.
CORTICOSTÉROÏDES HORMONAUX		
Ethinylestradiol 0,035 mg; Noréthindrone1 mg	ASC de l'éthinylestradiol ↓ 42 % ASC de la Noréthindrone ↓ 17 %	Efficacité contraceptive peut être réduite en raison de la réduction des concentrations de l'éthynylestradiol. Une barrière contraceptive ou une autre méthode de contraception non hormonale doit être utilisée.
INHIBITEURS DE LA PDE-5		
Sildénafil (dose unique 25 mg ; ritonavir 500 mg 2x/j)	Sildénafil ASC ↑ 11 fois	L'administration concomitante doit se faire avec prudence. Les doses de sildénafil