EN

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC) / PACKAGE LEAFLET (PL)

Lopinavir and Ritonavir USP Tablets

FR

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) En Français/ INFORMATION DE L'UTILISATEUR En Français

Lopinavir et Ritonavir comprimés

ES

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO (RCP) En Español / PROSPECTO En Español

Lopinavir y Ritonavir USP comprimidos

PT

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) Em Português / FOLHETO INFORMATIVO Em Português

Lopinavir e Ritonavir USP Comprimidos

Item Code/ Code de l'article/ Código del ítem/ Código do item:	**P1536749**	Effective Date/ Date effective/ Data efectiva/ Data efetiva:	**November 2023**

S.No	Contents/ Contenu/ Contenidos/ Conteúdos	Page No./Page N.º/ Pág. N.º/ Pág. N.º
1	**Summary of Product Characteristics (SmPC) in English**	2
2	**Package Leaflet (PL) in English**	12
3	**Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) in French**	15
4	**Notice D'information Patient in French**	26
5	**Resumen De Las Características Del Producto in Spanish**	29
6	**Prospecto: información para el paciente in Spanish**	40
7	**Resumo Das Características Do Produto in Portuguese**	43
8	**Folheto Informativo Do Paciente in Portuguese**	54

Version 01 , 24.01.2025

Go to Contents …

1. NAME OF THE FINISHED PHARMACEUTICAL PRODUCT
Lopinavir 100 mg and Ritonavir 25 mg USP Tablets
Lopinavir 200 mg and Ritonavir 50 mg USP Tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION
Each film coated Lopinavir 100 mg and Ritonavir 25 mg USP Tablet contains Lopinavir USP 100 mg and Ritonavir USP 25 mg.
Each film coated Lopinavir 200 mg and Ritonavir 50 mg USP Tablet contains Lopinavir USP 200 mg and Ritonavir USP 50 mg.
For excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM
Lopinavir 100 mg and Ritonavir 25 mg USP Tablets are Light yellow Film-Coated capsule shaped tablets debossed with 'D91' on one side and plain on other side.
Lopinavir 200 mg and Ritonavir 50 mg USP Tablets are Light yellow Film-Coated Ovaloid tablets debossed with 'X' on one side and '28'on other side.

4. CLINICAL PARTICULARS
4.1 Therapeutic Indications
Lopinavir and Ritonavir Tablets is indicated for the treatment of HIV-1 infected adults and children in combination with other antiretroviral agents.

The choice of Lopinavir and Ritonavir Tablets 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 and Ritonavir Tablets should be prescribed by physicians who are experienced in the treatment of HIV infection.
Lopinavir and Ritonavir Tablets must be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.
The recommended dosage of Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg tablets for adults and children with a body weight of 35 kg or more (or with a body surface area [BSA] greater than 1.4 m2) is two 200/50 mg tablets twice daily (resulting in a total daily dose of 800/200 mg Lopinavir and Ritonavir).
The body surface area can be calculated with the following equation:
BSA (m2) = √ (Height (cm)*Weight (kg) / 3600).
For children with a body weight of 25 kg to 35 kg the recommended dose is two 200/50 mg tablets in the morning and one 200/50 mg tablet in the evening (resulting in a total daily dose of 600/150mg Lopinavir and Ritonavir).

The doses should be taken approximately 12 hours apart.
Lopinavir and Ritonavir tablets may be taken with or without food.
The following table contains dosing guidelines for Lopinavir and Ritonavir tablets 100 mg/25 mg, in accordance with WHO guidelines.

Body weight	Recommended number of 100/25 mg tablets	
	morning	evening
10-13.9 kg	2	1
14-19.9 kg	2	2
20-24.9 kg	3	2
25-35 kg	3	3
> 35 kg	Use adult formulation (Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg)	

Dose adjustments:
In patients co-treated with nevirapine or efavirenz the Lopinavir and Ritonavir dose should be adjusted.
- In patients weighing <15 kg, the recommended dose is 12 mg Lopinavir/3 mg Ritonavir/kg BW given twice daily.
- For patients weighing >25 to 35 kg, to 11 mg Lopinavir /2.75 mg Ritonavir /kg BW twice daily.
- For patients weighing > 35 kg to 500 mg Lopinavir/125 mg Ritonavir (increase by 25%) twice daily (see section 4.5).

To enable these dose adjustments another Lopinavir and Ritonavir formulation has to be used in addition.

Children:
Lopinavir and Ritonavir tablets is not indicated for children weighing less than 25 kg as appropriate dose reductions for the weight of the child cannot be made.

Lopinavir and Ritonavir is not recommended for use in children weighing less than 10 kg due to insufficient data on safety and efficacy (see section 5.1).

Hepatic impairment: In HIV-infected patients with mild to moderate hepatic impairment, an approximate 30% increase in Lopinavir exposure has been observed but is not expected to be of clinical relevance (see section 5.2). As no data are available in patients with severe hepatic impairment, Lopinavir and Ritonavir Tablets must not be given to these patients (see section 4.3).

Renal impairment: No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment. Caution is warranted when Lopinavir and Ritonavir Tablets is used in patients with severe renal impairment (see section 4.4).

4.3 Contraindications:
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
Lopinavir and Ritonavir Tablets must not be administered to patients with severe hepatic impairment.
Lopinavir and Ritonavir Tablets must not be administered concurrently with agents with a narrow therapeutic window that are substrates of CYP3A4, such as amiodarone, bepedril, quinidine, propafenone, verapamil, pimozide, astemizole, terfenadine, cisapride, triazolam, oral midazolam, ergot derivatives, simvastatin and lovastatin (non-exhaustive list).
Inhibition of CYP3A4 by Ritonavir could result in elevated plasma concentrations of these agents, 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 coexisting conditions
Hepatic impairment: Lopinavir and Ritonavir Tablets 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

Haemophilia: there have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin haematomas and haemarthrosis 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 elevations: Treatment with Lopinavir and Ritonavir has resulted in increases, sometimes marked, in the concentration of total cholesterol and triglycerides. Triglyceride and cholesterol testing is to be performed prior to initiating Lopinavir and Ritonavir 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 medicinal products associated with pancreatitis. Marked triglyceride elevation 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 who exhibit these signs or symptoms should be evaluated and Lopinavir and Ritonavir Tablets therapy should be suspended if a diagnosis of pancreatitis is made (see section 4.8).

Hyperglycaemia: 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 not 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 lipomatosis, and between certain nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), mainly stavudine and zidovudine, 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 Reactivation 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 pneumonia) may arise and cause serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary.

Osteonecrosis: Although the etiology 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 advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. 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 and Ritonavir has been shown to cause modest asymptomatic prolongation of the PR interval in some healthy adult subjects. Rarely, 2nd or 3rd degree atroventricular 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 and Ritonavir. Lopinavir and Ritonavir Tablets should be used with caution in such patients (see sections 4.8, 5.1 and 5.3)

Warnings on specific interactions with other medicinal products

Lopinavir and Ritonavir Tablets contains Ritonavir, which is a very potent inhibitor of the P450 isoform CYP3A. Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg is likely to increase plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolised by CYP3A. These increases of plasma concentrations of co-administered medicinal products could increase or prolong their therapeutic effect and adverse events (see sections 4.3 and 4.5).

Rifampicin: Co-administration of Lopinavir and Ritonavir Tablets with rifampicin is not recommended.
Rifampicin in combination with Lopinavir and Ritonavir Tablets causes large decreases in Lopinavir concentrations which may in turn significantly decrease the therapeutic effect of Lopinavir. Adequate exposure to Lopinavir and Ritonavir may be achieved when a higher dose of Lopinavir and Ritonavir Tablets is used but this is associated with a higher risk of liver and gastrointestinal toxicity.

HMG-CoA reductase inhibitors: Simvastatin and lovastatin are highly dependent on CYP3A for metabolism; thus concomitant use of Lopinavir and Ritonavir Tablets 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 and Ritonavir tablets is used concurrently with rosuvastatin or with atorvastatin, which are metabolised 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).

QT-interval prolonging agents: Particular caution must be used when prescribing Lopinavir and Ritonavir tablets and medicinal products known to induce QT interval prolongation.
Lopinavir and Ritonavir tablets could increase concentrations of the coadministered 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 and Ritonavir tablets should not be used concomitantly with strongly sedative drugs metabolized by CYP3A, as this may result in excessive effects. Such drugs include, among others, fentanyl, meperidine, propoxiphene, diazepam, alprazolam, triazolam and midazolam. Morphine and oxazepam are not metabolized by CYP3A; however, due to induction of glucuronidation, an increased dose of these drugs may be necessary when co-treating with Lopinavir and Ritonavir tablets.

Hormonal contraceptives: In case of co-administration of Lopinavir and Ritonavir tablets 200 mg/50 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: Concomitant use of Lopinavir and Ritonavir tablets and fluticasone or other glucocorticoids that are metabolised 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 and Ritonavir tablets has not been shown to eliminate the risk of transmission of HIV infection by sexual contact or by blood transfer. Patients should continue to use appropriate precautions to prevent transmission of HIV.
People taking Lopinavir and Ritonavir tablets may still develop infections or other illnesses associated with HIV disease and AIDS.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:

Lopinavir and Ritonavir tablets contains Lopinavir and Ritonavir, both of which are inhibitors of the P450 isoform CYP3A *in vitro*. Co-administration of Lopinavir and Ritonavir tablets and medicinal products primarily metabolised by CYP3A may result in increased plasma concentrations of the other medicinal product, which could increase or prolong its therapeutic and adverse reactions (see section 4.3). Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg does not inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 or CYP1A2 at clinically relevant concentrations.

Lopinavir and Ritonavir has been shown *in vivo* to induce its own metabolism and to increase the biotransformation of some medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes and by glucuronidation. This may result in lowered plasma concentrations and potential decrease of efficacy of co-administered 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, when not stated otherwise, were performed using Lopinavir and Ritonavir capsules (Kaletra®) at the dose of 400/100 mg b.i.d.

The following list of drug interactions with Lopinavir and Ritonavir Tablets is not exhaustive, but is a selection of interactions of putative importance.

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
ANTI-INFECTIVES		
Antiretrovirals		
Stavudine	Not studied, but interaction expected no	No dose adjustment necessary.
Lamivudine	Not studied, but interaction expected no	No dose adjustment necessary.
Emtricitabine	Not studied, but interaction expected no	No dose adjustment necessary.
Zidovudine	No clinically relevant interaction expected	No dose adjustment necessary.
Abacavir (600 mg q.d.)	Abacavir AUC ↓ 30%	No dose adjustment recommended.
Tenofovir (300 mg q.d.)	Tenofovir AUC ↑ 30%	No dose adjustment recommended. Renal function should be monitored.
Efavirenz (600 mg q.d./ Lopinavir/ Ritonavir tablets 400/100 b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 30-40%	In adults, a 25% dose increase of Lopinavir/Ritonavir is recommended. For dosing in children when coadministering efavirenz, see section 4.2.
Nevirapine (200 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 27%, Cmin ↓ 51% compared to historical data	In adults, a 25% dose increase of Lopinavir/Ritonavir is recommended. Fordosing in children when coadministering nevirapine, see section 4.2.
Etravirine (1600 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 20% Etravirine AUC ↑ 17%	No dose adjustment necessary.
Raltegravir (400 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↔ Raltegravir AUC ↓ 30%	No dose adjustment necessary.
Maraviroc (300 mg b.i.d)	Maraviroc AUC ↑ 3.95-fold	In adults, it is recommended that the maraviroc dose be reduced by 50% when co-treating with Lopinavir/Ritonavir.
Enfuvirtide	Not studied, but no interaction expected.	No dose adjustment necessary.
Atazanavir (300mg q.d.)	Atazanavir AUC unchanged, Cmin ↑ 45% (compared to atazana- vir/Ritonavir 300/100 mg q.d.) Lopinavir AUC unaltered	The benefit of co-administering two protease inhibitors (excepting Ritonavir as a pharmacokinetic 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 Lopinavir/Ritonavir with other PIs is not recommended. If concomitant administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg with PIs is considered necessary, this requires close monitoring.
Darunavir/Ritonavir (1200/100 mg q.d.)	Darunavir AUC ↓ 41%, Cmin ↓ 45% compared to vir/ Ritonavir 600/100 mg Lopinavir daruna- b.i.d.) AUC unaltered.	
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprenavir AUC ↓ 63% Cmin ↓ 65% Lopinavir AUC ↑ 37% Cmin ↑ 52%	

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
Indinavir (600mg q.d.)	Indinavir AUC unaltered, Cmin ↑ 3.5-fold (compared to indinavir 800 mg t.i.d.). Lopinavir AUC unaltered.	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 27%, Cmin ↓ 38% Nelfinavir AUC ↑ 7% Cmin ↑ 86% (compared to nelfinavir 1250 mg b.i.d.)	
Saquinavir (800 mg b.i.d.)	Saquinavir AUC ↑ 30% (compared to saquina- vir/Ritonavir 1000/100 mg b.i.d.)	
Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 47%, Cmin ↓ 70%	
Anti-Mycobacterial		
Rifampicin (600 mg q.d.; Lopinavir/ Ritonavir SGC 400/100 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 75%, Cmin ↓ 99%	The co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg and rifampicin is not recommended (see section 4.4). Rifabutin is the preferable rifamycin in this situation (see below). In adults, if co-administration is judged unavoidable, a dose adjustment of Lopinavir/Ritonavir to 400/400 mg twice daily has allowed compensating for the CYP3A4- inducing effect of rifampicin. Also in children, dosing Lopinavir and Ritonavir at a 1:1 dose ratio has been 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.
Rifampicin (600 mg; Lopinavir/Ritonavir SGC 800/200 b.i.d.)	Lopinavir AUC unchanged, Cmin ↓ 54% compared to Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg without rifampicin.	
Rifampicin (600 mg q.d.; Lopinavir/ Ritonavir SGC 400/400 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC unchanged, Cmin ↓ 10%, compared to Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg without rifampicin	
Rifabutin (150 mg q.d.)	Rifabutin AUC ↑ 3-fold; 25-O-deacetylrifabutin (active metabolite) AUC ↑ 47.5-fold, compared with rifabutin 300 mg q.d.	In adults rifabutin dose should be reduced by 75%; i.e. to 150 mg every other day, or 150 mg thrice weekly, and safety should be closely monitored. No studies on rifabutin dosing when co-treating with Lopinavir/Ritonavir in children are available.
Other anti-infectives		

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
Clarithromycin (500 mg b.i.d., together with Ritonavir 200 mg t.i.d.)	Chlarithromycin AUC ↑ 77%; 14-OH-clarithromycin (active metabolite) AUC 100%	Clarithromycin doses greater than 1g/day* should not be co-administered with Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg. For patients with renal impairment, a clarithromycin dose reduction should be considered (for further details see Summary of Product Characteristics of clarithromycin-containing products).
Erythromycin	No interaction data available. 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 tablets 200 mg/ 50 mg and systemically administered fusidic acid should be avoided as this may result in hepatotoxicity.
Vorizonazole (200 mg b.i.d., together with Ritonavir 100 mg b.i.d)	Voriconazole AUC ↓ 39%	Coadministration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg and voriconazole should be avoided due to the risk of therapeutic failure secondary to low voriconazol 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.
Sulfamethoxazole/trimethoprim		No interaction expected.
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 unclear. If co- administered, monitor efficacy and safety of artemisinins
Halofantrine		Halofantrine prolongs the QT interval and is metabolized by CYP3A. Co- administration with Lopinavir/ Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg is contraindicated (see section 4.3).
Lumefantrine (480 mg b.i.d.)	Lumefantrine AUC ↑ 193%	Lumefantrine and Lopinavir/ Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg should be co-administered with caution.
Quinine (600 mg single dose, Ritonavir 200 mg b.i.d)	Quinine AUC and Cmax ↑ 4-fold (Pharmacokinetic 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 (5 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, Propoxiphene		Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg co-administration is likely to result in increased plasma concentrations of fentanyl and propoxiphene, and is therefore contraindicated (see section 4.3).
Meperidine		The concomitant use of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg and meperidine is contraindicated due to increases in concentrations of the metabolite normeperidine which may increase the risk of CNS side effects (e.g. seizures).
ANTIARRHYTHMICS		
Amiodarone Bepridil Quinidine Propafenone		Co-administration with Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg is likely to result in increased plasma concentrations of amiodarone, bepridil, encainide, flecainide, propafenone and quinidine, and is therefore contraindicated (see section 4.3).
Digoxin (0.4 mg SD + Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Digoxin AUC: ↑ 22%. Ritonavir may increase digoxin levels due to modification of P-glycoprotein mediated digoxin efflux.	Careful monitoring of digoxin levels is recommended when digoxin is administered concomitantly with Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg.
ANTIASTHMATIC		
Theophylline		An increased dose of theophylline may be required due to induction of CYP1A2. Monitor clinical efficacy and theophylline plasma concentration if possible.
ANTICANCER AGENTS		

Ifosfamide Vincristine Vinblastine Etoposide	Serum concentrations of ifosfamide, vincristine, vinblastine and etoposide may be increased due to CYP3A inhibition.	This may results in an increase in the incidence and severity of adverse events. These agents and Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 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 alterations of warfarin may be necessary, and INR should be monitored closely.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg and carbamazepine could lead to a two-way interaction, with increased plasma levels of carbamazepine (due to CYP3A inhibition) and decreased levels of Lopinavir (due to hepatic enzyme induction).	Coadministration should be avoided. If deemed necessary, monitor clinical efficacy and safety, and plasma concentrations of carbamazepine and Lopinavir if possible.
Phenytoin	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg and phenytoin may lead to a two way interaction, with decreased levels of both phenytoin and Lopinavir.	Co-administration should be avoided. If deemed necessary, monitor clinical efficacy, and plasma concentrations of phenytoin and Lopinavir if possible.
Lamotrigine (100 mg b.i.d)	Lamotrigine AUC ↓ 50%	Monitor efficacy and, if possible, lamotrigine plasma concentration. A dose increase of lamotrigine may be necessary.
Phenobarbital		Coadministration should be avoided, as decreased levels of Lopinavir may result due to hepatic enzyme induction by phenobarbital. If coadministration is deemed necessary, monitor efficacy and, if possible, plasma levels of Lopinavir.
Valproic acid	Probably no clinically relevant interaction	Monitor efficacy and safety. Probably no dose adjustment will be necessary.
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 tablets 200 mg/50 mg, the combination should be used with caution, intiating trazodone at the lowest dosage and monitoring for clinical response and tolerability.
ANTIPSYCHOTICS		
Pimozide		Co-administration of Lopinavir/Ritonavir ttables 200 mg/ 50 mg and pimozide is contraindicated, as inhibition of CYP3A may increase the plasma concentration of pimozide (see section 4.3).
Clozapine		Co-administer with caution, as Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg may increase plasma levels of clozapine.
ANTIHISTAMINES		
Astemizole Terfenadine		Co-administration with Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg is likely to result in increased plasma concentrations of astemizole and terfenadine, and is therefore contraindicated (see section 4.3).
CALCIUM CHANNEL BLOCKERS		
Verapamil		Co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg and verapamil is contraindicated, as increased verapamil plasma levels could cause AV-block (see section 4.3).
Diltiazem		Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg and diltiazem should not be coadministered, as increased diltiazem plasma levels could cause AV-block.
Amlodipine Felodipine Nifedipine		Coadminister with caution. Careful monitoring of adverse effects is recommended when co-administering Lopinavir/ Ritonavir tablets 200 mg/50 mg and amlodipine, felodipine, nifedipine or other dihydropyridine calcium channel blockers, since CYP3A blockade by Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg may cause higher plasma levels of these drugs.
HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS		
Simvastatin Lovastatin		Co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg is contraindicated, as this is likely to lead to increased plasma levels of simvastatin or lovastatin and, thus, to a greater risk of rhabdomyolysis (see section 4.3).
Atorvastatin (20 mg q.d.)	Atorvastatin AUC ↑ 5.9-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 (see section 4.4.).
Rosuvastatin (20 mg q.d.)	Rosuvastatin AUC ↑ 2.1-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 (see section 4.4).
Pravastatin (20 mg q.d.)	Pravastatin AUC ↑ 33%	No dose adjustment necessary.

Fluvastatin	No clinically relevant interaction expected	No dose adjustment necessary.
IMMUNOSUPPRESSANTS		
Cyclosporine A	Following initiation of Ritonavir-boosted PI treatment, a dose reduction of cyclo- sporine 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 reductions in ethinyl oestradiol concentrations, contraceptive efficacy may be impaired. (Additional) barrier or other non-hormonal methods of contraception should be used (see section 4.4).
PDE5 INHIBITORS		
Sildenafil (100 mg SD, Ritonavir 500 mg b.i.d.)	Sildenafil AUC ↑ 11-fold	Coadminister 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%	Coadminister with caution. Tadalafil doses should not exceed 10 mg every 72 hours.*
Vardenafil (5 mg single dose; Ritonavir 600 mg b.i.d)	Vardenafil AUC ↑ 49-fold	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg and vardenafil is contraindicated (see section 4.3).
SEDATIVES/HYPNOTICS		
Triazolam (0.125 mg SD; Ritonavir 200 mg, 4 doses)	Triazolam AUC ↑ > 20-fold (no steady state)	Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 mg co-administration is likely to result in increased plasma concentrations of triazolam, and is therefore contraindicated (see section 4.3).
Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam		Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/ 50 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 (see section 4.3).
Midazolam	Midazolam AUC(oral) ↑ 13-fold AUC (parenteral) ↑ 4-fold	Co-administration of Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg and oral midazolam is contraindicated (see section 4.3). If Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg is coadministered 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 alprazolam is coadministered with Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 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 tablets 200 mg/50 mg and fluticasone or other inhaled corticosteroids (e.g. budesonide, mometasone) that are substrates of CYP3A is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects (see section 4.4.). The use of a corticosteroid which is not a substrate of CYP3A (e.g. beclomethasone) should be preferred.
Prednisolone (20 mg SD; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Prednisolone AUC ↑ 30%	Monitor for corticosteroid efficacy and side effects and dose adjust if necessary.
MISCELLANEOUS		
Alfuzosin	Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg is likely to increase plasma concentrations of alfuzosin.	The combination should be avoided.
Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergovine		Co-administration of ergot derivatives and Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg is contraindicated, as this is likely to lead to increased plasma levels of the ergot derivatives (see section 4.3).
Cisapride		Co-administration of cisapride and Lopinavir/Ritonavir tablets 200 mg/50 mg is contraindicated, as this is likely to lead to increased plasma levels of cisapride (see section 4.3).
St John's Wort		Serum levels of Lopinavir may decrease due to concomitant use of the herbal preparation St John's Wort. Co-administration is contraindicated (see section 4.3).

* These doses refer to treatment in adult patients The interaction concerns, however, should be considered of relevance also when treating paediatric patients.

4.6 Pregnancy and lactation

Pregnancy: Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown, but available data do not support a teratogenic potential in humans.

Lopinavir and Ritonavir Tablets should only be used in pregnancy if the benefit clearly outweighs the risk.
Lactation: Studies in rats revealed that Lopinavir is excreted in the milk. It is not known whether this medicinal product is excreted in human milk. It is recommended that HIV-infected mothers should not breast-feed in order to avoid the transmission of HIV. Only under specific circumstances the benefits of breast-feeding might be considered to outweigh the risks. The most recent official treatment guidelines (e.g. those issued by WHO) should be consulted before advising patients on this matter.

4.7 Effects on ability to drive and use machines:
No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Nevertheless, the clinical status of the patient and the adverse reaction profile of {prodcut name} should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects:
The most common adverse reaction associated with Lopinavir therapy is diarrhoea and was generally of mild to moderate severity. Also, dyslipidaemia, including hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia are common, and may require drug treatment or discontinuation of Lopinavir and Ritonavir tablets 200 mg/50 mg. It is important to note that cases of pancreatitis have been reported in patients receiving Ritonavir- boosted Lopinavir. Furthermore, rare increases in the PR interval have been reported during therapy with Ritonavir-boosted Lopinavir.
The following adverse reactions of moderate to severe intensity with possible or probable relationship to Lopinavir/Ritonavir have been reported. The adverse reactions are displayed by system organ class. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1000 to < 1/100) and rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000).

Undesirable effects in clinical studies in adult patients

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Investigations	Very common (Grade 3 or 4)	Blood triglycerides increased, blood cholesterol increased, glutamyltransferase increased
	Common (Grade 3 or 4)	Blood glucose increased, blood amylase increased, aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, liver function tests abnormal
	Uncommon	Glucose tolerance decreased, blood bilirubin increased, creatinine renal clearance decreased, lipase increased, weight increased, weight decreased, hormone level abnormal, laboratory test abnormal
	Rare	Blood alkaline phosphatase increased
Cardiac disorders	Uncommon	Myocardial infarction1, palpitations
	Rare	Atrioventricular block
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon	Anaemia, leucopenia, lymphadenopathy
	Rare	Splenomegaly
Nervous system disorders	Common	Headache, paraesthesia
	Uncommon	Extrapyramidal disorder, migraine, facial palsy, encephalopathy, dizziness, amnesia, coordination abnormal, hypertonia, neuropathy, neuropathy peripheral, somnolence, tremor, ageusia, dysgeusia, dyskinesia
Eye disorders	Uncommon	Visual disturbance
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Tinnitus
	Rare	Vertigo, hyperacusis
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Uncommon	Pulmonary oedema, dyspnoea, cough
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea
	Common	Nausea, vomiting, abdominal pain, abnormal faeces, dyspepsia, flatulence, gastrointestinal disorder
	Uncommon	Haemorrhagic colitis, pancreatitis2, enterocolitis, oesophagitis, constipation, faecal incontinence, abdominal distension, gastrooesophageal reflux disease, dry mouth, dysphagia, eructation, gastritis, mouth ulcerations, stomatitis, periodontitis
	Rare	Haemorrhoids
Renal and urinary disorders	Uncommon	Nephrolithiasis, nephritis, albuminuria, hypercalcinuria, urine abnormality
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, lipodystrophy acquired, acne
	Uncommon	Alopecia, eczema, dermatitis exfoliative, rash maculopapular, dermatitis allergic, dry skin, nail disorder, pruritis, seborrhoea, skin discoloration, skin ulcer, hyperhidrosis, skin striae
	Rare	Idiopathic capillaritis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Uncommon	Arthralgia, osteoarthritis, myalgia, back pain, arthropathy
Endocrine disorders	Uncommon	Cushing syndrome, hypothyroidism, hypogonadism male,
Metabolism and nutrition disorders	Uncommon	Diabetes mellitus, dehydration, lactic acidosis, oedema, increased appetite, obesity, anorexia, hyperglycaemia, hypocholesteraemia, lipomatosis, hyperuricaemia, hypovitaminosis
	Rare	Hypophosphataemia, decreased appetite
Infections and infestations	Uncommon	Gastroenteritis, otitis media, bronchitis, sinusitis, sialadenitis, furunculosis, bacterial infection, viral infection, pharyngitis, influenza, rhinitis
	Rare	Cellulitis, folliculitis, perineal abscess
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	Uncommon	Benign neoplasm of skin
Vascular disorders	Uncommon	Hypertension, thrombophlebitis, deep vein thrombosis, vasculitis, varicose vein, angiopathy
General disorders and administration site conditions	Common	Asthenia, pain
	Uncommon	Chest pain, chest pain substernal, chills, pyrexia, malaise, oedema peripheral, face oedema, drug interaction, cyst
Immune system disorders	Uncommon	Drug hypersensitivity
	Rare	Immune reconstitution syndrome
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatitis, cholecystitis, hepatic steatosis, hepatomegaly, liver tenderness

Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Amenorrhoea, menorrhagia, ejaculation disorder, erectile dysfunction, breast enlargement, gynaecomastia
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
	Uncommon	Agitation, anxiety, confusional state, depression, affect lability, abnormal dreams, decreased libido, nervousness, abnormal thinking

1 This event had a fatal outcome.
2 See section 4.4: pancreatitis and lipids

Paediatric patients
In children 2 years of age and older, the nature of the safety profile is similar to that seen in adults.

Undesirable effects in clinical studies in paediatric patients		
Infections and infestations	Common	Viral infection
Nervous system disorders	Common	Taste perversion
Gastrointestinal disorders	Common	Constipation, vomiting, pancreatitis*
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatomegaly
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, dry skin
General disorders and administration site conditions	Common	Fever
Investigations	Common (Grade 3 or 4)	Increased activated partial thromboplastin time, decreased haemoglobin, decreased platelets, increased sodium, increased potassium, increased calcium, increased bilirubin, increased ALT, increased AST, increased total cholesterol, increased amylase, increased uric acid, decreased sodium, decreased potassium, decreased calcium, decreased neutrophils

*see section 4.4: pancreatitis and lipids

4.9 Overdose
To date, there is limited human experience of acute overdose with Lopinavir and Ritonavir.
The adverse clinical signs observed in dogs included salivation, emesis and diarrhoea/abnormal stool. The signs of toxicity observed in mice, rats or dogs included decreased activity, ataxia, emaciation, dehydration and tremors.
There is no specific antidote for overdose with Lopinavir/Ritonavir tablets. Treatment of overdose with Lopinavir and Ritonavir tablets is to consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. If indicated, elimination of unabsorbed active substance is to be achieved by emesis or gastric lavage. Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed active substance. Since Lopinavir and Ritonavir are highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the active substance.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmaco-therapeutic group: protease inhibitor, ATC code: J05AE06

Mechanism of action: Lopinavir provides the antiviral activity of Lopinavir/Ritonavir tablets. Lopinavir is an inhibitor of the HIV-1 and HIV-2 proteases. Inhibition of HIV protease prevents cleavage of the *gag-pol* polyprotein resulting in the production of immature, non-infectious virus.

Antiviral activity in vitro: The in vitro antiviral activity of Lopinavir against laboratory and clinical HIV strains was evaluated in acutely infected lymphoblastic cell lines and peripheral blood lymphocytes, respectively. In the absence of human serum, the mean IC50 of Lopinavir against five different HIV-1 laboratory strains was 19 nM. In the absence and presence of 50% human serum, the mean IC_{50} of Lopinavir against $HIV\text{-}1_{IIIB}$ in MT4 cells was 17 nM and 102 nM, respectively. In the absence of human serum, the mean IC50 of Lopinavir was 6.5 nM against several HIV-1 clinical isolates. Lopinavir also has in vitro activity against HIV-2, with median IC_{50} values similar to those seen for HIV-1.

Antiviral activity according to genotypic/phenotypic resistance: De novo resistance in treatment-naïve patients with prior wild-type virus failing therapy with Ritonavir-boosted Lopinavir in combination with NRTI is rare, provided that the patient is regularly monitored for viral load (e.g. 2-4 times annually after attaining undetectable HIV-RNA). For instance, in the pivotal phase three trial of Ritonavir-boosted Lopinavir (Kaletra®), 0/51 patients failing therapy had emergent protease inhibitor resistance mutations. Lack of resistance to Lopinavir was confirmed by phenotypic analysis. Also, the level of resistance to the backbone therapy has been lower in previously treatment-naïve patients failing on Ritonavir-boosted Lopinavir therapy, when compared with regimens not including a Ritonavir-boosted PI.

In patients who have previously failed protease inhibitor therapy, incremental resistance may occur upon virological failure. Mutations V82A, I54V and M46I have emerged most frequently. Mutations L33F, I50V, V32I and I47V/A have also occurred.
The in vitro antiviral activity of Lopinavir against 112 clincal isolates taken from patients failing therapy with one or more protease inhibitors was assessed. Within this panel, the following mutations in the HIV protease were associated with reduced in vitro susceptibility to Lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V and L90M. The median EC50 of Lopinavir against isolates with 0-3, 4-5, 6-7 and 8-10 mutations at the above amino acids was 0.8, 2.7, 13.5 and 44-fold higher than the EC50 againt wild-type HIV, respectively. In addition to the mutations described above, mutations V32I and I47A have been observed in rebound isolates with reduced Lopinavir susceptibility form protease inhibitor-experienced patients receiving Ritonavir-boosted Lopinavir therapy.

In studies of PI-experienced, NNRTI-naïve patients receiving therapy including Ritonavir-boosted Lopinavir, efavirenz and NRTIs, plasma HIV-RNA <400 copies was observed at 48 weeks in 93% (25/27), 73% (11/15) and 25% (2/8) of patients with <10-fold, 10 to 40-fold and >40-fold reduced susceptibility to Lopinavir at baseline. In another study with a dataset from several clinical trials and cohorts, the changes in drug susceptibility associated with a 20% and 80% loss of predicted wild-type drug effect for Lopinavir were 9.7 and 56-fold, respectively.

Clinically relevant resistance to Lopinavir requires the accumulation of resistance mutations in the HIV-protease. Several genotypic resistance algorithms have been proposed for the quantification of the degree of phenotypic resistance to Lopinavir, and for predicting the clinical response to Lopinavir in protease inhibitor pretreated patients. One of these, the Lopinavir-ATU score, includes mutations at the following codons of the protease: 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 and 84.

With increasing resistance to Lopinavir, resistance to other protease inhibitors will also increase to a varying degree, depending on the pattern of resistance mutations. Viruses with clinically relevant resistance to Lopinavir are often susceptible to darunavir or tipranavir (please refer to the SPCs of darunavir or tipranavir-containing products for more information on genotypic predictors of response).

Table 1 Clinical cut-off values for reduced activity of Ritonavir-boosted Lopinavir by baseline genotype/phenotype

	Activity not affected	Decreased activity	Resistance
LPV-ATU score[1] (no of mutations)	0-2	3-5	≥ 6
Clinical cut off Phenotype (fold change)[2]	<10	10-60	>60

[1]: Codons 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 and 84
[2]: These are approximate values; see text above. Assay: Antivirogram; Virco.

Clinical efficacy: Ritonavir-boosted Lopinavir has been extensively studied in treatment-naïve and treatment-experienced patients. In various studies in

treatment-naïve patients, the combination of Ritonavir-boosted Lopinavir and 2 NRTI have yielded response rates (i.e. plasma viral load > 400 or > 50 copies/ml) in the ITT population in the range of 70-80% at 48 weeks. In treatment-experienced patients the response rate is varying depending on the activity of the background regimen and the sensitivity of the virus to Lopinavir (see above).

Paediatric Use

M98-940 is an open-label study of a liquid formulation of Lopinavir/Ritonavir in 100 antiretroviral naive (44%) and experienced (56%) paediatric patients. All patients were non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor naïve. Patients were randomised to either 230 mg Lopinavir/57.5 mg Ritonavir per m^2 or 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir per m^2. Naïve patients also received nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Experienced patients received nevirapine plus up to two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Safety, efficacy and pharmacokinetic profiles of the two dose regimens were assessed after 3 weeks of therapy in each patient. Subsequently, all patients were continued on the 300/75 mg per m^2 dose. Patients had a mean age of 5 years (range 6 months to 12 years) with 14 patients less than 2 years old and 6 patients one year or less. Mean baseline CD4 cell count was 838 cells/ mm^3 and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.7 log10 copies/ml. Through 48 weeks of therapy, the proportion of patients with HIV RNA < 400 copies/ml was 84% for antiretroviral naïve patients and 75% for antiretroviral experienced patients and the mean increases from baseline in CD4 cell count were 404 cells/ mm^3 and 284 cells/ mm^3 respectively.

Effects on the electrocardiogram: QTcF interval was evaluated in a randomised, placebo and active (moxifloxacin 400 mg once daily) controlled crossover study in 39 healthy adults, with 10 measurements over 12 hours on Day 3. The maximum mean (95% upper confidence bound) differences in QTcF from placebo were 3.6 (6.3) and 13.1(15.8) for 400/100 mg twice daily and supratherapeutic 800/200 mg twice daily Ritonavir-boosted Lopinavir, respectively. The two regimens resulted in exposures on Day 3 that were approximately 1.5 and 3-fold higher than those observed with recommended once daily or twice daily LPV/r doses at steady state. No subject experienced an increase in QTcF of ≥ 60 msec from baseline or a QTcF interval exceeding the potentially clinically relevant threshold of 500 msec.

Modest prolongation of the PR interval was also noted in subjects receiving Lopinavir/Ritonavir in the same study on Day 3. The mean changes from baseline in PR interval ranged from 11.6 ms to 24.4 ms in the 12 hour interval post dose. Maximum PR interval was 286 msec and no second or third degree heart block was observed (see section 4.4).

5.2 Pharmacokinetic Properties

Lopinavir is almost completely metabolised by CYP3A. Ritonavir inhibits the metabolism of Lopinavir, thereby increasing the plasma levels of Lopinavir. Across studies, administration of Ritonavir-boosted Lopinavir 400/100 mg twice daily yields mean steady-state Lopinavir plasma concentrations 15 to 20-fold higher than those of Ritonavir in HIV-infected patients. The plasma levels of Ritonavir are less than 7% of those obtained after the Ritonavir dose of 600 mg twice daily. The in vitro antiviral EC50 of Lopinavir is approximately 10-fold lower than that of Ritonavir. Therefore, the antiviral activity of Lopinavir and Ritonavir tablets 200 mg/50 mg is due to Lopinavir.

Absorption

The absolute bioavailability of Lopinavir co-formulated with Ritonavir in humans has not been established. The bioavailability of Lopinavir and Ritonavir in Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/ 50 mg has been studied under fasting conditions.

No pharmacokinetic data are available for Lopinavir/Ritonavir tablets 100 mg/25 mg. A bioequivalence study was conducted with a fixed dose combination product containing 200 mg Lopinavir and 50 mg Ritonavir, which is qualitatively and with respect to the ratio of active and other ingredients essentially the same as Lopinavir and Ritonavir Tablets 100 mg/25 mg.

Following single dose Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg administration in healthy volunteers, the mean (± SD) Lopinavir Cmax value was 3.9 ± 1.9 µg/ml, the corresponding value for AUC was 33.9 ± 20.2 µg.h/ml and for tmax it was 3.5 ± 1.2 hours.

The mean (± SD) Ritonavir Cmax value was 0.18 ± 0.10 µg/ml, the corresponding value for AUC was 1.49 ± 0.85 µg.h/ml and for tmax it was 3.7 ± 1.0 hours.

Distribution

At steady state, Lopinavir is approximately 98 – 99% bound to serum proteins. Lopinavir binds to both alpha-1-acid glycoprotein (AAG) and albumin; however, it has a higher affinity for AAG. Lopinavir has been detected in cerebrospinal fluid at concentrations exceeding the IC50 of wild-type virus and has been shown to reduce HIV-RNA in cerebrospinal fluid.

Biotransformation

In vitro experiments indicate that Lopinavir primarily undergoes oxidative metabolism. Lopinavir is extensively metabolised by the hepatic cytochrome P450 system, almost exclusively by isozyme CYP3A. Ritonavir is a potent CYP3A inhibitor, which inhibits the metabolism of Lopinavir and therefore increases plasma levels of Lopinavir. At least 13 metabolites of Lopinavir have been identified, two of which are active; however, these are present at very low levels. Ritonavir has been shown to induce metabolic enzymes, resulting in the induction of its own metabolism, and the induction of Lopinavir metabolism. Pre-dose Lopinavir concentrations decline with time during multiple dosing, stabilising after 10 days to 2 weeks.

Elimination

After administering radio-labelled Lopinavir with Ritonavir, approximately 10% and 83% of an administered dose was accounted for in urine and faeces, respectively. After multiple dosing, less than 3% of the Lopinavir dose is excreted unchanged in the urine. The effective (peak to trough) half-life of Lopinavir over a 12 hour dosing interval averaged 5-6 hours, and the apparent oral clearance (CL/F) of Lopinavir is 6-7 l/h.

Special populations

Paediatrics: There are limited pharmacokinetic data in children below 2 years of age. The pharmacokinetics of a Lopinavir and Ritonavir oral solution 300/75 mg/m2 twice daily and 230/57.5 mg/m2 twice daily have been studied in a total of 53 paediatric patients, ranging in age from 6 months to 12 years. The 230/57.5 mg/m2 twice daily regimen without nevirapine and the 300/75 mg/m2 twice daily regimen with nevirapine provided Lopinavir plasma concentrations similar to those obtained in adult patients receiving the 400/100 mg twice daily regimen without nevirapine. Lopinavir and Ritonavir once daily has not been evaluated in paediatric patients.

Gender, race and age: Lopinavir and Ritonavir pharmacokinetics have not been studied in the elderly. No age, gender or race related effect has been observed in adult patients.

Renal insufficiency: Ritonavir-boosted Lopinavir pharmacokinetics have not been studied in patients with renal insufficiency; however, since the renal clearance of Lopinavir is negligible, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

Hepatic insufficiency: The steady state pharmacokinetic parameters of Lopinavir in HIV-infected patients with mild-to-moderate hepatic impairment were compared with those of HIV-infected patients with normal hepatic function in a multiple dose study with Lopinavir and Ritonavir 400/100 mg twice daily. A limited increase in total Lopinavir concentrations of approximately 30% has been observed, and is not expected to be of clinical relevance.

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies in rodent and dogs identified major target organs including the liver, kidney, thyroid, spleen and circulating red blood cells. Hepatic changes indicated cellular swelling with focal degeneration. The exposures eliciting these changes were comparable to or below human clinical exposure. Mild renal tubular degeneration was confined to mice exposed to at least twice the recommended human exposure; the kidney was unaffected in rats and dogs. Reduced serum thyroxine levels led to an increased release of TSH with resultant follicular cell hypertrophy in the thyroid glands of rats. These changes were reversible with withdrawal of the active substance and were absent in mice and dogs. Coombs-negative anisocytosis and poikilocytosis were observed in rats, but not in mice or dogs. Enlarged spleens with histiocytosis were seen in rats but not other species. Serum Cholesterol was elevated in rodents but not dogs, while triglyceriges were elevated only in mice.

During in vitro studies, cloned human cardiac potassium channels (hERG) were inhibited by 30% at the highest concentrations of Lopinavir and Ritonavir tested, corresponding to a Lopinavir exposure 15-fold the free peak plasma levels achieved in humans at the maximum recommended therapeutic dose. In contrast, similar concentrations of Lopinavir and Ritonavir demonstrated no repolarisation delay in the canine cardiac Purkinje fibres. Lower concentrations of Lopinavir and Ritonavir did not produce significant potassium (hERG) current blockade. Tissue distribution studies conducted in the rat did not suggest significant cardiac retention of the active substance; 72-hour AUC in heart was approximately 50% of measured plasma AUC. Therefore, it is reasonable to expect that cardiac Lopinavir levels would not be significantly higher than plasma levels. In dogs, prominent U waves on the electrocardiogram have been observed associated with prolonged PR interval and bradycardia. These effects have been assumed to be caused by electrolyte disturbance. The clinical relevance of these preclinical data is unknown, however, the potential cardiac effects of this product in humans cannot be ruled out (see also sections 4.4 and 4.8).

In rats, embryofoetotoxicity (pregnancy loss, decreased foetal viability, decreased foetal body weights, increased frequency of skeletal variations) and postnatal developmental toxicity (decreased survival of pups) was observed at maternally toxic dosages. The systemic exposure to Lopinavir and Ritonavir at the maternal and developmental toxic dosages was lower than the intended therapeutic exposure in humans.

Long-term carcinogenicity studies of Lopinavir and Ritonavir in mice revealed a non-genotoxic, mitogenic induction of liver tumours, generally considered to have little relevance to human risk.

Carcinogenicity studies in rats revealed no tumourigenic findings. Lopinavir and Ritonavir was not found to be mutagenic or clastogenic in a battery of in vitro and in vivo assays including the Ames bacterial reverse mutation assay, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Copovidone, Sorbiton monolaurate, Colloidal silicon dioxide, Poloxamer 188, Sodium stearyl fumarate.

Film-coating:

Hypromellose, Polyethylene glycol 400, Polysorabate 80, Titanium dioxide, Ferric oxide yellow.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf-life

Please refer outer carton for expiry date.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package.
Keep out of reach and sight of children.

6.5 Nature and contents of container

Lopinavir 100 mg and Ritonavir 25 mg USP Tablets
HDPE container containing 60 tablets
Lopinavir 200 mg and Ritonavir 50 mg USP Tablets
HDPE container containing 120 tablets

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER:

Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

Manufactured by:
AUROBINDO PHARMA LIMITED- Unit III,
Survey No. 313 & 314, Bachupally,
Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 18.11.2023.

200/ 50 mg: NDC 65862-333-08
100/25 MG: NDC 65862-376-60

POM

Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg Tablets
TMDA Reg. No.: TZ11H180
Botswana Reg. No.: BOT1202083 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-3852
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0380
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: 127/075

Lopinavir 100 mg Ritonavir 25 mg Tablets
TMDA Reg. No.: TZ15H0006
Botswana Reg. No.: BOT1402377 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-6567
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0365
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX

Go to Contents ...

Package Leaflet: Information for the patient
Lopinavir and Ritonavir Tablets

PACKAGE LEAFLET
Lopinavir and Ritonavir USP Tablets

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask your doctor
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it onto others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

In this leaflet:

1. What Lopinavir and Ritonavir Tablets and what it is used for
2. Before you take Lopinavir and Ritonavir tablets
3. How to Lopinavir and Ritonavir tablets?
4. Possible side effects of Lopinavir and Ritonavir tablets
5. How to store Lopinavir and Ritonavir tablets
6. Further information

The Marketing Authorisation Holder for **Lopinavir and Ritonavir USP Tablets** is:
Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Lopinavir and Ritonavir Tablets USP are manufactured by:
Aurobindo Pharma Limited,
Unit-III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State,
INDIA.

1. WHAT ARE LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS AND WHAT ARE THEY USED FOR
- Lopinavir and Ritonavir Tablets is an antiretroviral medicine used in the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. It belongs to a group of medicines called protease inhibitors. Lopinavir and Ritonavir works by reducing the amount of HIV in your body.
- Lopinavir and Ritonavir Tablets is for use by adults and children who are infected with HIV, the virus that causes AIDS. Your doctor has prescribed Lopinavir and Ritonavir Tablets to help control your HIV infection. It will improve your immune system and reduce the risk of developing illnesses linked to HIV infection.
- Lopinavir and Ritonavir Tablets is prescribed for use in combination with other antiviralmedicines. Your doctor will determine which medicines are best for your child.

2. BEFORE YOU TAKE LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS
Do not take Lopinavir and Ritonavir Tablets:
- if you are hypersensitive (allergic) to lopinavir, ritonavir, or any of the other ingredients of Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg (see section 6,What Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg contains).
- if you have severe liver problems
- If you are taking any of the following medicines:
- Amiodarone, bepridil, quinidine, propafenone, verapamil (drugs used to treat abnormal heartbeat)
- Pimozide (used to treat schizophrenia)
- Astemizole, terfenadine (used to treat allergy symptoms)
- Cisapride (used to relieve certain stomach problems)
- Triazolam, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, oral midazolam (sedatives, used to treat anxiety)
- Ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine , methylergonovine (used to treat migraine headaches)
- Simvastatin and lovastatin (used to lower blood cholesterol)
- Rifampicin (used for the treatment of tuberculosis)
- Halofantrine (used for the treatment of malaria)
- Fentanyl, propoxiphene, meperidine (opiate analgesics, used against pain)
- Vardenafil (used to treat erectile dysfunction)
- St John's Wort (herbal remedy against anxiety and depression)

If you are currently taking any of these medicines, ask your doctor about switching to another medicine while you are taking Kaletra.

Take special care with Lopinavir and Ritonavir tablets
This medicine helps to control the condition, but it is not a cure for HIV infection. People taking Lopinavir and Ritonavir Tablets may still develop infections or other illnesses associated with HIV disease and AIDS. It is therefore important that you remain under the supervision of your doctor or health care provider while taking Lopinavir and Ritonavir tablets. Do not stop the medicine without first talking to your doctor or health care provider.

Lopinavir and Ritonavir Tablets does not eliminate the risk of passing HIV to others through sexual contact or contamination with blood. Appropriate precautions (e.g. use of condom) should be taken to prevent passing on the disease to others.

It is important that your doctor or health care provider knows about all your symptoms even when you think they are not related to HIV infection.

Please speak to your doctor if you have a history of liver disease. Patients with chronic hepatitis B or C that are treated with antiretroviral agents such as Lopinavir and Ritonavir Tablets are at an increased risk for severe and potentially fatal liver adverse reactions, and may require blood tests to monitor liver function.

If you have haemophilia (a disorder of blood coagulation), Lopinavir and Ritonavir tablets may cause increased bleeding. If this happens, you should contact your doctor or health care provider.

Inform your doctor if you have elevated blood cholesterol. Treatment with Lopinavir an Ritonavir tablets may increase blood cholesterol and other blood lipids. Therefore, you may require blood tests for monitoring.

In rare cases, patients receiving lopinavir and ritonavir (contained in Lopinavir and Ritonavir tablets) have developed pancreatitis (inflammation of the pancreas). You should contact your doctor or health care provider if you get symptoms such as abdominal pain, nausea and vomiting, which may be due to pancreatitis.

You should inform your doctor if you have diabetes. Treatment with HIV protease inhibitors like Lopinavir and Ritonavir tablets has been reported to occasionally cause or aggravate diabetes.

In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infections, signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infection that may have been present with no obvious symptoms. If you notice any symptoms of infection, please inform your doctor or health care provider immediately.

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue). So far, this disease has been reported mainly in adults. Your risk of developing this disease may be higher, e.g. when your immune system is severely compromised or when you drink alcohol regularly.

If you notice joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement, inform your doctor or health care provider.

On rare occasions Lopinavir and Ritonavir tablets may affect the heart rhythm. If you have or have had any heart problems, you should inform your doctor prior to taking Lopinavir and Ritonavir Tablets.

Lopinavir and Ritonavir Tablets may interact with other medications, which may alter their effects (see also the section above, 'do not take Lopinavir and Ritonavir Tablets, and below 'taking other medicines'). Prior to taking Lopinavir and Ritonavir Tablets, you should inform your doctor or health care provider about all other medications that you are taking. While taking Lopinavir and Ritonavir Tablets you should not start any new medications without informing your doctor.

If you are taking an oral contraceptive or using a patch contraceptive to prevent pregnancy, you should use an additional or different type of contraception (e.g. barrier contraceptives such as condoms) since Lopinavir and Ritonavir Tablets may reduce the effectiveness of oral and patch contraceptives.

Lopinavir and Ritonavir Tablets may interact with erectile dysfunction agents (e.g. sildenafil, tadalafil, vardenafil). You should never take vardenafil together with Lopinavir and Ritonavir Tablets. If you are taking sildenafil or tadalafil together with Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg, talk to your doctor or health care provider about possible interactions with other medicines and side effects.

Tell your doctor if you are taking corticosteroids such as dexamethasone, prednisolone or fluticasone. This includes use of nasal or oral inhalators against rhinitis and asthma. Lopinavir and Ritonavir Tablets may raise the blood levels of these drugs and cause serious side effect (Cushing's syndrome with hypertension, diabetes, a rounded face, loss of fat on arms and legs as well as a reduction in the body's production of the hormone cortisol). Your doctor may wish to reduce the steroid dose or monitor the side effects more closely.

Taking other medicines
It is important that you tell your doctor, health care provider or pharmacist if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription. These may affect the action of Lopinavir and Ritonavir Tablets, or Lopinavir and Ritonavir Tablets may affect their action (see also above, sections 'do not take Lopinavir and Ritonavir Tablets´ and 'take special care with Lopinavir and Ritonavir Tablets). Side effects of either medicine may become worse and/or the medicines may become less effective. Sometimes your doctor may decide to adjust the dose of Lopinavir and Ritonavir Tablets or of the other drug. Examples of drugs that are or may be unsuitable to take together with Lopinavir/Ritonavir tablet or where dose adjustments may be necessary, include:
Efavirenz (against HIV)
Rifampicin, rifabutin (against tuberculosis)
Chlarithromycin, erythromycin (against bacterial infections) Voriconazole, itraconazole, ketokonazole (against fungal infections) Atovaquone, halofantrine, quinine, chloroquine (against malaria)
Methadone, fentanyl, propoxiphene, meperidine (opiate analgetics, to treat severe pain) Amiodarone, bepridil, quinidine, propaphenone, digoxin, verapamil (against abnormal heartbeat) Theophylline (to treat asthma)
Ifosfamide, vincristine, vinblastine, etoposide (to treat cancer) Warfarin (to prevent blood clots)
Carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, phenobarbital (to treat seizures) Trazodone, bupropion (against depression)
Pimozide, clozapine (against schizophrenia) Astemizole, terfenadine (against allergies)
Diltiazem, amlodipine, felodipine, nifedipine, nicardipine (calcium channel blockers, to treat high blood pressure) Simvastatin, lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin (to lower blood cholesterol)
Cyclosporine A, tacrolimus, sirolimus (to reduce the body's immune response, e.g. after organ transplantation) Ethinylestradiol, norethindrone (contraceptives)
Sildenafil, tadalafil, vardenafil (to treat erectile dysfunction (male "impotence")) Triazolam, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, alprazolam (sedatives, used to treat anxiety and to help you sleep)
Fluticasone, prednisolone (corticosteroids, for the treatment of inflammations and other diseases, such as asthma or rheumathoid arthritis)
Alfuzosine (against prostrate enlargement)
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergovine (to treat migraine headaches) Cisapride (against some stomach problems)
St John's wort (herbal remedy used against anxiety and depression)

Taking Lopinavir and Ritonavir Tablets with food and drink
Lopinavir and Ritonavir Tablets may be taken with or without food.

Pregnancy and breast-feeding
Pregnant or breast-feeding mothers should not take Lopinavir and Ritonavir Tablets unless specifically directed by the doctor. Be sure to tell your doctor immediately if you are or may be pregnant. If you want to breastfeed your baby you should ask a doctor or healthcare provider for advice on the risks and benefits. Treatment of mother and/or child with medicines may be needed.
Generally it is recommended that HIV-infected women should not breast-feed their infants because of the possibility that the baby may be infected with HIV through the breast milk.

Driving and using machines
Lopinavir and Ritonavir Tablets may cause side effects such as drowsiness or headache that can impair your ability to drive and to use machines.

3. HOW TO TAKE LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS
Always take Lopinavir and Ritonavir Tablets exactly as your doctor or health care provider told you. You should check with your doctor, health care provider or pharmacist if you are not sure.
The usual dose for adults and children with a body weight of more than 40 kg is two tablets twice a day (i.e. every 12 hours).
Children weighing between 25 and 40 kg should take two tablets in the morning and one tablet in the evening.
Lopinavir and Ritonavir Tablets is not recommended for use in children weighing less than 25 kg, as appropriate dose reductions for the weight of the child cannot be made.

Children weighing 10 kg or more:
The usual dose depends on the body weight as detailed in the table below.

Body Weight	**Number of tablets**	
	morning	
10-13.9 kg	2	1
14-19.9 kg	2	2
20-24.9 kg	3	2
25-34.9 kg	3	3

The prescribing doctor or health care provider may adjust the dose in case of co-treatment e.g. with certain other anti-HIV drugs.

Children weighing less than 10 kg:
Lopinavir and Ritonavir Tablets 100 mg/25 mg is not recommended for use in children weighing less than 10 kg.

Children weighing 35 kg or more, adolescents and adults:
For these patient groups other fixed-dose formulations with higher amounts of the active substances are available.

Take each dose of Lopinavir and Ritonavir tablets approximately 12 hours apart. Lopinavir and Ritonavir Tablets 200 mg/50 mg should be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.

Swallow Lopinavir and Ritonavir tablets with water or another drink. Lopinavir and Ritonavir Tablets can be taken with or without food.

Before starting to use Lopinavir and Ritonavir Tablets, infants and young children should be assessed for the ability to swallow intact tablets. If a child is unable to reliably swallow Lopinavir and Ritonavir Tablet, a liquid Lopinavir and ritonavir formulation (e.g. an oral solution) should be used.

If you take more Lopinavir and Ritonavir Tablets than you should
If you have taken too many tablets or if someone accidentally swallows some, there is no immediate danger. However, you should contact your doctor, health care provider or the nearest hospital emergency department for further advice.

If you forget to take Lopinavir and Ritonavir tablets
If you accidentally miss a dose and notice within 6 hours take the missed dose as soon as possible. Take the next regular dose as scheduled. If you notice later, then simply take your normal dose when the next one is due. Do not take a double dose to make up for forgotten individual doses.

If you stop taking Lopinavir and Ritonavir tablets
Because your medicine controls and does not cure your condition, you will normally need to take it continuously. You should not stop treatment unless your doctor or health care provider tells you to. Using Lopinavir and Ritonavir tablets as directed should give you the best chance to avoid the development of resistance of the virus to the product. If a side effect is preventing you from taking Lopinavir and Ritonavir tablets as directed, tell your doctor right away. If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or health care provider or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS
Like all medicines, Lopinavir and Ritonavir Tablets can cause side effects, although not everybody gets them. When treating HIV infection, it is not always possible to differentiate between unwanted effects caused by Lopinavir and Ritonavir Tablets and those caused by any other medicines you may be taking at the same time, or by the HIV disease. For this reason, it is important that you inform your doctor or health care provider of any change in your health.
The side effects listed below were reported mainly in studies with adults. In children, the nature of the side effects is similar to that seen in adults.

VERY COMMON side effects (affects more than 1 user in 10):
- Diarrhoea;
- Abnormalities in the following blood tests:
- Increased cholesterol (a form of fat)
- Increased triglycerides (a form of fat)
- Increased GGT (a type of liver enzyme).

Further information about increased cholesterol and triglycerides:
The long-term risks for complications such as heart attacks or stroke due to increased triglycerides and cholesterol are not known at this time.
Your doctor will monitor you and may prescribe other medicines if needed.
Large increases in the amount of triglycerides (fats in the blood) have been considered a risk factor for pancreatitis.

COMMON side effects (affects 1 to 10 users in 100):
- Changes in body shape due to changes in fat distribution (redistribution, accumulation or loss of body fat). These may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen (belly) and other internal organs, breast enlargement and fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump'). The cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time. Tell your doctor or health care provider if you notice any changes in your body shape due to changes in fat distribution.
- Headache
- Difficulty in sleeping;
- Lack of strength and energy;
- Nausea, vomiting, abdominal pain. Tell your doctor or health care provider if you experience these side effects, as they may be suggestive of pancreatitis (see "Take special care with Lopinavir and Ritonavir tablets 200 mg/50 mg").
- Abnormal stools, upset stomach, flatulence
- Taste perversion
- Pain
- Fever
- Rash, acne

- Tingling, prickling or numbness of the skin.
- Abnormalities in the following blood tests: - Increased glucose
- Increased amylase (a digestive enzyme)
- abnormal liver function tests

UNCOMMON side effects (affects 1 to 10 users in 1,000):
- Low number of red blood cells, low number of white blood cells. If the number of red blood cells is reduced you may have symptoms of tiredness or breathlessness and a reduction in your white blood cell count can make you more prone to infections.
- Enlargement of the lymph nodes
- A sound in one ear or both ears, such as buzzing, ringing or whistling
- Abnormal vision, eye disorder
- Feeling the heart racing, 'skipping a beat' or pounding, heart attack, swelling and/or fluid accumulation in the lungs (lung oedema)
- Enlarged abdomen, constipation, dry mouth, difficulty swallowing, inflammation of the small and large intestine, burping, inflammation of the food pipe, inability to control your bowels, inflammation of the stomach and intestine, bloody diarrhoea, mouth ulcerations, inflammation of the pancreas; inflammation of a salivary gland, inflammation in the mouth, mouth ulcer, inflammation of the gums
- Chest pain, chills, fever, flu-like symptoms, accumulation of fluid in your legs or around your ankles (oedema).
- Lack of functioning of the testes, Cushing syndrome (a condition caused by high levels of cortisol in the blood), under-function of the thyroid
- Inflammation of the middle ear, inflammation of the bronchi, inflammation of the sinuses, recurring boils, bacterial infection, viral infection
- Decreased glucose tolerance, weight gain, weight loss, increased bilirubin (a bile pigment), hormone level altered.
- Kidney stones, urine abnormality, albumin in the urine, high levels of calcium in the urine, excess uric acid in the blood
- Inflammation of the gall bladder, inflammation of the liver, enlarged liver, fatty deposits in the liver, liver tenderness
- vitamin deficiency, dehydration, accumulation of fluid in the cells or tissues, increased appetite, excess lactic acid in the blood, obesity, anorexia, diabetes mellitus, high glucose in the blood, low cholesterol in the blood
- Painful joints, inflammation in the joints, muscle pain, back pain, joint disorder
- Dizziness, loss or impairment of memory, loss in the ability to co-ordinate muscular movement, degenerative brain disease, loss of power of voluntary movement in the facial muscles, increased muscle tension, disease or abnormality of the nervous system, damage to nerves of the peripheral nervous system, sleepiness, tremor, altered sense of taste, migraine, abnormal involuntary movements
- Abnormal dreams, agitation, anxiety, confusion, depression, impairment in the ability to control movements, emotional instability, decreased sexual desire, nervousness, abnormal thinking.
- Abnormal ejaculation, breast enlargement, enlargement of male breasts, impotence, abnormally heavy or extended menstrual flow
- Shortness of breath, irritation and inflammation of the nose, increased cough]
- Hair loss, dry skin, eczema, scaling of the skin, flat red rash with pimples or spots, nail disorder, itching, accumulation of scales of greasy skin, skin discoloration, skin ulcer, facial swelling, sweating, stretch marks
- Benign skin tumour, cyst
- High blood pressure, vein inflammation related to a blood clot, inflammation of the blood vessels, varicose vein, deep vein inflammation related to a blood clot, vascular disorder.

RARE side effects (affects 1 to 10 users in 10,000):
- Infection of the skin, inflammation of skin or hair pores, abscess around your rectal area;
- Enlarged spleen size
- Decreased appetite, decrease in blood phosphate levels
- Abnormally increased hearing, vertigo
- Atrioventricular block on an electrocardiogram
- Haemorrhoids
- Inflammation of small blood vessels
- Increased blood alkaline phosphatase levels
- Immune reconstitution syndrome.

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please inform your doctor, health care provider or pharmacist.

5. HOW TO STORE LOPINAVIR / RITONAVIR TABLETS
Do not store above 30°C. Keep out of the reach and sight of children. Store in the original container

Do not use Lopinavir and Ritonavir Tablets after the expiry date which is stated on the pack.

Exposure of this product to high humidity outside the original container for longer than 2 weeks is not recommended.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. FURTHER INFORMATION
What Lopinavir 200mg and Ritonavir 50mg USP Tablets contain
The active substance is Lopinavir, Ritonavir. Each film coated contains 200 mg of Lopinavir USP and 50 mg of Ritonavir USP.

The other ingredients in the tablets are copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, poloxamer, sodium stearyl fumarate, hydroxy propyl methylcellulose, polyethylene glycol, polysorbate 80, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

Lopinavir 200mg and Ritonavir 50mg USP Tablets are light yellow film coated ovaloid tablets debossed with 'X' on one side and '28'on other side.

Lopinavir 100mg and Ritonavir 25mg USP Tablets
Each film coated Lopinavir and Ritonavir USP Tablets contains 100mg of Lopinavir USP and 25mg of Ritonavir USP.

The other ingredients in the tablets are copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, poloxamer, sodium stearyl fumarate, hydroxy propyl methylcellulose, polyethylene glycol, polysorbate 80, titanium dioxide and ferric oxide yellow.

Lopinavir 100mg and Ritonavir 25mg USP Tablets are light yellow film coated capsule shaped tablets debossed with 'D91' on one side and plain on other side.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

"If you notice any side effect (s) with the use of this drug, please report it immediately via internet to the following e-mail address: pharmacovigilance@aurobindo.com".

Aller au Contenu

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
Lopinavir et Ritonavir comprimés

1. DÉNOMINATION DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI
Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg Comprimés
Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg Comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque comprimé pelliculé Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg Comprimés contient 100 mg de Lopinavir et 25 mg de Ritonavir.

Chaque comprimé pelliculé Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg Comprimés contient 200 mg de Lopinavir et 50 mg de Ritonavir.

Pour les excipients, voir la rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE
Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg Comprimés sont des comprimés pelliculés jaune pâle, en forme de capsule, portant l'inscription «D91» en relief sur une face, l'autre étant lisse.
Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg sont des comprimés pelliculés ovales jaune pâle portant l'inscription «X» sur une face et «28» sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Lopinavir et Ritonavir Comprimés est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants infectés par le VIH-1.

Le choix de Comprimés de Lopinavir et de Ritonavir dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 prétraités par des inhibiteur de la protéase, doit être basé sur les tests individuels de résistance au virus et/ou les antécédents de traitement du patient. (voir rubriques 4.4 et 5.1

4.2 Posologie et mode d'administration
Les comprimés de Lopinavir et de Ritonavir doivent être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Les comprimés de Lopinavir et de Ritonavir doivent être avalés entiers et non mâchés, cassés ou écrasés.
Pour les adultes et les enfants pesant 35 kg ou plus (ou dont la surface corporelle [SC] supérieure à 1,4 m^2) la posologie recommandée de Lopinavir et Ritonavir 200 mg/50 mg Comprimés est de deux comprimés de 200mg/50 mg deux fois par jour (équivalent à dose quotidienne totale de 800mg /200 mg de Lopinavir et Ritonavir).

La surface corporelle peut être calculée à l'aide de l'équation suivante :
SC (m^2) = √ (Hauteur (cm)*Poids (kg) / 3600).
Pour les enfants dont le poids corporel est compris entre 25 kg à 35 kg, la dose recommandée est de deux comprimés de 200/50 mg le matin et un comprimé de 200 mg/50 mg le soir (équivalent à une dose quotidienne totale de 600/150 mg de Lopinavir et Ritonavir).

Les doses doivent être prises à environ 12 heures d'intervalle.
Lopinavir et Ritonavir Comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
Le tableau suivant contient les directives posologiques pour Lopinavir et Ritonavir 100 mg/25 mg, conformément aux directives de l'OMS.

Poids corporel	Nombre recommandé de comprimés 100/25 mg	
	matin	soir
10-13,9 kg	2	1
14-19,9 kg	2	2
20-24,9 kg	3	2
25-35 kg	3	3
> 35 kg	Utiliser la formulation adulte (Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg)	

Ajustement posologique :

Chez les patients traités déjà traités par la névirapine ou l'éfavirenz, la dose de Lopinavir et de Ritonavir doit être ajustée.
- Chez les patients pesant moins de 15 kg, la dose recommandée est de 12 mg de Lopinavir/3 mg de Ritonavir/kg de poids corporel deux fois par jour.
- Pour les patients pesant >25 à 35 kg, elle est de 11 mg de Lopinavir /2,75 mg de Ritonavir /kg de poids corporel deux fois par jour.
- Pour les patients pesant > 35 kg à 500 mg Lopinavir/125 mg Ritonavir (augmentation de 25%) deux fois par jour (voir rubrique 4.5).

Pour permettre ces ajustements posologiques, une autre formulation de Lopinavir et Ritonavir doit être utilisée en plus.

Enfants :
Lopinavir et Ritonavir en comprimés n'est pas indiqué pour les enfants pesant moins de 25 kg, car il n'est pas possible de réduire la dose en fonction du poids de l'enfant.

Lopinavir et Ritonavir n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 10 kg en raison de données insuffisantes sur l'innocuité et l'efficacité (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique : Chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation de 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 : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence est de mise lorsque Lopinavir et Ritonavir en comprimés est utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications
Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Lopinavir et Ritonavir Comprimés ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Lopinavir et Ritonavir Comprimés ne doit pas être administré en même temps que les substrats du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite, comme l'amiodarone, le bepedril, la quinidine, la propafénone, le vérapamil, le pimozide, l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le triazolam, le midazolam oral, les dérivés de l'ergot, la simvastatine et la lovastatine (liste non exhaustive).

L'inhibition du CYP3A4 par le Ritonavir pourrait entraîner des concentrations plasmatiques élevées de ces agents, ce qui pourrait causer des réactions graves ou présenter un risque mortel (voir aussi les rubriques 4.4 et 4.5).

Les préparations à base de plantes contenant du millepertuis (Hypericum perforatum) ne doivent pas être utilisées pendant la prise de Lopinavir et de Ritonavir en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques et des effets cliniques du Lopinavir et du Ritonavir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi

Patients avec pathologies coexistantes

Insuffisants hépatiques: Lopinavir et Ritonavir Comprimés est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par une association d'antirétroviraux ont un risque plus accru d'effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement mortels. En cas de traitement antiviral concomitant contre l'hépatite B ou C, veuillez vous référer également aux Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant, y compris une hépatite chronique active, présentent une augmentation de la fréquence d'anomalies de la fonction hépatique pendant le traitement par association d'antirétroviraux et doivent être surveillés selon la pratique courante. En cas d'aggravation confirmée de la maladie hépatique chez ces patients, l'interruption ou l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Hémophilie : une augmentation des saignements a été signalée, y compris des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses chez les patients atteints d'hémophilie de type A et B traités avec des inhibiteurs de la protéase. Un lien de causalité a été évoqué, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé. Les patients hémophiles doivent donc être mis au courant de la possibilité d'augmentation des saignements.

Effets indésirables spécifiques

Augmentation de la lipidémie : Le traitement avec le Lopinavir et Ritonavir a entraîné des augmentations, parfois importantes, de la concentration totale du cholestérol et de triglycérides. Les tests de triglycéride et du cholestérol doivent être effectué avant le début du traitement par Lopinavir et Ritonavir et à intervalles réguliers au cours du traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients dont les valeurs initiales sont élevées et avec des antécédents de troubles lipidiques. Les troubles lipidiques doivent être traités de manière cliniquement appropriée.

Pancréatite : Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant du Lopinavir et du Ritonavir. Dans la plupart de ces cas, les patients ont eu des antécédents de pancréatite et/ou un traitement concomitant avec d'autres médicaments associés à des pancréatites. Une élévation de triglycérides marqué est un facteur de risque pour le développement de la pancréatite. Les patients au stade avancé du VIH peuvent présenter un risque de triglycérides élevés et de pancréatite. La pancréatite doit être envisagée si des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies dans les valeurs de laboratoire (telles que les valeurs augmentation de la lipase sérique ou de l'amylase) évocateurs de pancréatite surviennent. Les patients qui présentent ces signes ou symptômes doivent être évalués et le traitement avec les comprimés de Lopinavir et Ritonavir doit être suspendue si un diagnostic de pancréatite est effectué (voir rubrique 4.8).

Hyperglycémie : Des cas de survenue de diabète sucré, d'hyperglycémie et de décompensation de diabète sucré ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains de ces patients, les hyperglycémies ont été sévères et associées dans certains cas à une acido-cétose. De nombreux patients présentaient des pathologies associées. Une relation de cause à effet entre le Lopinavir potentialisé par le Ritonavir et ces événements n'a pas été établie.

Redistribution de la masse grasse corporelle : Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie). Les conséquences à long terme de ces évènements ne sont actuellement pas connues. Le mécanisme à l'origine de ces anomalies n'est pas complètement élucidé. L'hypothèse d'une relation entre la lipomatose viscérale et les inhibiteurs de protéase (IP) d'une part, et lipoatrophie et inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) d'autre part, a été émise. Le risque de lipodystrophie est majoré par des facteurs individuels tels qu'un âge avancé et par des facteurs liés au traitement, tels qu'une plus longue durée du traitement antirétroviral avec les anomalies métaboliques qui lui sont associées. L'examen clinique doit comporter une évaluation des signes physiques de redistribution des graisses. Une attention particulière devra être portée aux dosages effectués à jeun des lipides plasmatiques et de la glycémie.
Les troubles lipidiques devront être pris en charge en clinique de manière appropriée (voir rubrique 4.8).

Syndrome de restauration immunitaire : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles (p. ex. rétinite à CMV, infections mycobactériennes, pneumonie à Pneumocystis) peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. Un traitement doit être instauré si nécessaire.

Ostéonécrose: Bien que l'étiologie est considérée multifactorielle (y compris l'utilisation de corticostéroïdes, la consommation d'alcool, une sévère immunosuppression, l'indice de masse corporelle plus élevé), des cas d'ostéonécrose ont été signalés, en particulier chez les patients avec une infection avancée du VIH et/ou une exposition à long terme à un traitement par une association d'antirétroviraux. Jusqu'à présent, cette maladie a été rapportée principalement chez les adultes. 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 : Il a été montré que le Lopinavir et le Ritonavir provoque un léger allongement asymptomatique de l'intervalle PR chez certains sujets adultes en bonne santé. Rarement, un bloc auriculo-ventriculaire au 2e ou 3e de degré chez les patients atteints d'une maladie cardiaque structurelle sous-jacente et des anomalies du système de conduction préexistantes, ou chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle PR (comme le vérapamil ou atazanavir) ont été rapportés chez des patients recevant du Lopinavir et Ritonavir.
Les comprimés de Lopinavir et de Ritonavir doivent être utilisés avec prudence chez ces patients. (voir rubriques 4.8, 5.1 et 5.3)

Avertissements sur les interactions spécifiques avec d'autres médicaments

Lopinavir et Ritonavir Comprimés contient du Ritonavir, qui est un inhibiteur très puissant de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450. Lopinavir et Ritonavir Comprimés 200 mg/50 mg est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A. Ces augmentations des concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés pourraient augmenter ou prolonger leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Rifampicine : La co-administration de Lopinavir et Ritonavir Comprimés avec la rifampicine est déconseillée.
La rifampicine en combinaison avec Lopinavir et Ritonavir Comprimés provoque des diminutions importantes des concentrations de Lopinavir, ce qui peut diminuer significativement l'effet thérapeutique du Lopinavir. Une exposition suffisante au Lopinavir et Ritonavir peut être atteinte lorsqu'une dose plus élevée de comprimés Lopinavir et Ritonavir Comprimés est utilisée, mais cela est associé à un risque plus élevé de toxicité hépatique et gastro-intestinal.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : la simvastatine et la lovastatine sont fortement dépendants du CYP3A ; ainsi l'utilisation concomitante de Lopinavir et Ritonavir Comprimés et de la simvastatine ou de la lovastatine est déconseillée en raison d'un risque accru de myopathie, dont la rhabdomyolyse.
La prudence doit également être exercée et des doses réduites doivent être envisagées si Lopinavir et Ritonavir Comprimés est utilisé en même temps que la rosuvastatine ou l'atorvastatine, qui sont métabolisés à un degré moindre par le CYP3A4. Si le traitement avec un inhibiteur de HMG-CoA réductase est indiqué, la pravastatine ou la fluvastatine sont recommandés (voir rubrique 4.5).

Agents de prolongement de l'intervalle QT : Des précautions particulières doivent être prises lors de la prescription de Lopinavir et Ritonavir Comprimés et de médicaments connus pour induire une prolongation de l'intervalle QT. Lopinavir et Ritonavir Comprimés peuvent augmenter les concentrations des médicaments administrés en concomitance et cela peut entraîner une augmentation de leurs effets indésirables cardiaques associés (voir également rubriques 4.3 et 4.5).

Agents sédatifs : Lopinavir et Ritonavir Comprimés ne doivent pas être utilisés en association avec des médicaments sédatifs fortement métabolisés par le CYP3A, car cela peut entraîner des effets excessifs. Ces médicaments comprennent, entre autres, le fentanyl, la mépéridine, le propoxyphène, le diazépam, l'alprazolam, le triazolam et le midazolam. La morphine et l'oxazépam ne sont pas métabolisés par le CYP3A ; cependant, en raison de l'induction de la glucuronidation, une dose accrue de ces médicaments peut être nécessaire en cas de co-traitement avec les comprimés de Lopinavir et de Ritonavir.

Contraceptifs hormonaux : En cas de co-administration de comprimés de Lopinavir et Ritonavir 200 mg/50 mg avec les contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol, quelle que soit la formulation (par exemple par voie orale ou patch), une barrière supplémentaire ou des méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées. La diminution de l'exposition systémique à la composante œstrogène peut non seulement avoir un impact sur l'efficacité contraceptive, mais aussi conduire à des altérations dans le profil des saignements utérins.

Glucocorticoïdes : L'utilisation concomitante de Lopinavir et Ritonavir Comprimés et de la fluticasone ou d'autres glucocorticoïdes métabolisés par le CYP3A4 est déconseillée à moins que le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie, y compris le syndrome de Cushing et la suppression surrénale (voir rubrique 4.5).

Autres
Le traitement par Lopinavir et Ritonavir Comprimés ne guérit pas de l'infection par le VIH ni du SIDA. Il y a toujours un risque de transmission du virus VIH par contacts sexuels ou par contamination avec du sang. Les précautions adaptées doivent être prises. Les personnes traitées par Lopinavir et Ritonavir Comprimés peuvent encore développer des infections ou autres maladies associées à l'infection par le VIH ou au SIDA.

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

Lopinavir et Ritonavir Comprimés contient du Lopinavir et du Ritonavir, qui sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 *in vitro*. La co-administration de Lopinavir et Ritonavir Comprimés et de médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'autre médicament, ce qui pourrait augmenter ou prolonger ses effets thérapeutiques et indésirables (voir rubrique 4.3). Comprimés de Lopinavir et de Ritonavir 200 mg/50 mg n'inhibent pas le CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou le CYP1A2 à des concentrations cliniquement significatives.

Il a été observé que l'association Lopinavir et Ritonavir induit son propre métabolisme *in vivo* et qu'il augmente la biotransformation de certains médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450 et par glucuronoconjugaison. 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 Lopinavir et Ritonavir Gélules (Kaletra®) à une dose de 400/100 mg deux fois par jour.

La liste suivante des interactions médicamenteuses avec les comprimés de Lopinavir et de Ritonavir n'est pas exhaustive, mais il s'agit d'une sélection d'interactions d'importance présumée.

Médicament par classes thérapeutiques	**Interaction**	**Recommandation concernant la co-administration**
ANTI-INFECTIEUX		
Antirétroviraux		
Stavudine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Lamivudine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Emtricitabine	Non étudié, mais aucune interaction n'est attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Zidovudine	Aucune interaction cliniquement pertinente attendue	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Abacavir (600 mg q.d.)	Abacavir ASC ↓ 30%	Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
Ténofovir (300 mg q.d.)	Ténofovir ASC : ↑ 30%	Aucun ajustement posologique n'est recommandé. La fonction rénale doit être étroitement surveillée
Éfavirenz (600 mg q.d./ Lopinavir/Ritonavir comprimés 400/100 b.i.d)	Lopinavir* ASC ↓ 30-40%	Chez l'adulte, une augmentation de la dose de 25% de Lopinavir/Ritonavir est recommandée. Pour la posologie en coadministration avec l'éfavirenz chez l'enfant , voir rubrique 4.2.
Névirapine (200 mg b.i.d)	Lopinavir ASC ↓ 27%, Cmin ↓ 51% par rapport aux données historiques	Chez l'adulte, une augmentation de la dose de 25% de Lopinavir/Ritonavir est recommandée. Pour la posologie en coadministration avec la névirapine chez l'enfant , voir rubrique 4.2.
Étravirine (1600 mg b.i.d.)	Lopinavir ASC ↓ 20%, Étravirine AUC ↑ 17%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Raltégravir (400 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↔ Raltégravir ASC ↑ 30%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Maraviroc (300 mg b.i.d)	Maraviroc AUC ↑ 3.95-fois	Chez les adultes, il est recommandé que la dose de Maraviroc soit réduite de 50% en cas de co-traitement avec le Lopinavir / Ritonavir.
Enfuvirtide	Non étudié, mais aucune interaction attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Atazanavir (300mg q.d.)	Atazanavir AUC inchangé, Cmin ↑ 45% (comparé à atazanavir/Ritonavir 300/100 mg q.d.) Lopinavir AUC inaltéré	L'avantage de la co-administration de deux inhibiteurs de la protéase (à l'exception de Ritonavir comme agent stimulant pharmacocinétique) n'a pas été démontrée. En outre, les doses appropriées d'inhibiteurs de protéase du VIH, en combinaison avec Lopinavir / Ritonavir en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité n'a pas été établie. Par conséquent, en général la coadministration de Lopinavir / Ritonavir avec d'autres IPs n'est pas recommandée. Si l'administration concomitante de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 20 mg/50 mg avec IPs est jugé nécessaire, elle nécessite une surveillance étroite.
Darunavir/Ritonavir (1200 mg/100 mg b.i.d.)	Darunavir : AUC ↓ 41%, Cmin ↓ 45% par rapport à Darunavir/ Ritonavir 600/100 mg b.i.d.) Lopinavir AUC inaltéré.	
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprénavir AUC ↓ 63%, Cmin ↓ 65% Lopinavir* AUC ↓ 37%, Cmin ↓ 52%	
Indinavir (600mg q.d.)	Indinavir AUC inaltéré, Cmin ↑ 3,5-fois (par rapport à Indinavir 800 mg t.i.d.). Lopinavir* AUC inaltéré.	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Lopinavir* AUC ↓ 27%, Cmin ↓ 38% Nelfinavir AUC ↓ 7%, Cmin ↓ 86% (comparé à Nelfinavir 1250 mg b.i.d.)	
Saquinavir (800 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%, Cmin ↓ 70%	
Antimycobactérien		
Rifampicine (600 mg q.d.; Lopinavir/Ritonavir SGC 400/100 mg b.i.d.) Rifampicine (600 mg; Lopinavir/Ritonavir SGC 800/200 b.i.d) Rifampicine (600 mg q.d.; Lopinavir/Ritonavir SGC 400/400 mg b.i.d.)	Lopinavir* ASC ↓ 75%, Cmin ↓ 99% Lopinavir AUC inchangé, Cmin ↓ 54% comparé à Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg sans rifampicine. Lopinavir AUC inchangé, Cmin ↓ 10%, par rapport à Lopinavir / Ritonavir 400/100 mg sans rifampicine	L'administration conjointe de Lopinavir / Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg et de rifampicine est déconseillée (voir rubrique 4.4). La rifabutine est la rifamycine préférable dans cette situation (voir ci-dessous). Chez les adultes, si la co-administration est jugée inévitable, un ajustement de la dose de Lopinavir / Ritonavir à 400/400 mg deux fois par jour a permis de compenser l'effet inducteur du CYP3A4 de la rifampicine. En outre, chez les enfants, le dosage Lopinavir et le Ritonavir à un rapport de dose de 1:1 a été évaluée. La dose de Ritonavir doit être augmentée progressivement après que la rifampicine ait été lancée. Les patients doivent être surveillés de près pour les effets secondaires et l'efficacité thérapeutique
Rifabutine (150 mg q.d.)	Rifabutine AUC ↑ 3-fois; 25-O-désacétyl rifabutine (métabolite actif) AUC ↑ 47.5-fois, par rapport à rifabutine 300 mg q.d.	Chez l'adulte, la dose de rifabutine doit être réduite de 75% ; à savoir à 150 mg tous les deux jours, ou 150 mg trois fois par semaine, et l'innocuité doit être étroitement surveillée. Aucune étude sur le dosage de la rifabutine en cas de co-traitement avec le Lopinavir / Ritonavir chez les enfants n'est disponible.
Autres anti-infectieux		
Clarithromycine (500 mg b.i.d., avec Ritonavir 200 mg t.i.d.)	Clarithromycine AUC ↑ 77%; 14-OH-clarithromycine (métabolite actif) ASC ↓ 100%,	Des doses de Clarithromycine supérieures à 1g / jour* ne doit pas être administré en concomitance avec des comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg . Pour les patients présentant une insuffisance rénale, une réduction de la dose de Clarithromycine doit être envisagée (pour plus de détails, voir Résumé des Caractéristiques du Produit d'un produit contenant du Clarithromycine.
Érythromycine	Aucune donnée d'interaction disponible. Les niveaux d'érythromycine peuvent augmenter.	Co-administrer avec prudence et surveiller les effets indésirables.
Acide fusidique	Aucune donnée d'interaction disponible. Il est probable que l'exposition à l'acide fusidique augmente.	La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg et de l'acide fusidique administré par voie systémique doit être évité car cela peut entraîner une hépatotoxicité.
Vorizonazole (200 mg b.i.d., ainsi que Ritonavir 100 mg b.i.d.)	Voriconazole ASC ↓ 39%,	La coadministration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg et de voriconazole doit être évitée en raison du risque d'échec thérapeutique secondaire à une exposition au voriconazole faible. Si cela est jugé nécessaire, l'effet thérapeutique de la voriconazole doit être soigneusement contrôlé, et la concentration plasmatique mesurée, si possible.
Itraconazole		L'exposition à l'itraconazole peut augmenter. Des doses de > 200 mg / j ne sont pas recommandées.*
Kétoconazole		L'exposition à l'itraconazole peut augmenter. Des doses de > 200 mg / j ne sont pas recommandées.*
Fluconazole		Aucune interaction attendue.
Sulfaméthoxazole/ triméthoprime		Aucune interaction attendue.
Atovaquone :		L'exposition à l'atovaquone peut diminuer. L'effet thérapeutique doit être soigneusement contrôlé.

Dérivés de l'artémisinine		Pas de données disponibles. Cependant les dérivés de l'artémisinine sont métabolisés en métabolites actifs par le CYP3A. Les effets de l'interaction présumées ne sont pas clairs. Si co-administré, surveiller l'efficacité et l'innocuité des artémisinines.
Halofantrine		Halofantrine prolonge l'intervalle QT et est métabolisé par le CYP3A. La coadministration avec les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50mg est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Lumefantrine (480 mg b.i.d.)	Luméfantrine ASC : ↑ 193%	La luméfantrine et les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50mg doivent être co-administrés avec prudence.
Quinine (600 mg dose unique, Ritonavir 200 mg b.i.d)	Quinine AUC et Cmax ↑ 4-fois (Interaction pharmacocinétique entre Ritonavir et quinine.	Puisque la quinine peut prolonger l'intervalle QT, la co-administration doit être évitée sauf si on considère que le bénéfice l'emporte sur le risque.
Sulfadoxine/pyrimethamine	Non étudié, mais aucune interaction attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Doxycycline	Non étudié, mais aucune interaction attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Chloroquine	Les niveaux de chloroquine peuvent augmenter en raison de l'inhibition du CYP3A.	Co-administrer avec prudence et surveiller la toxicité de la chloroquine.
Méfloquine	Non étudié, mais aucune interaction attendue.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Analgésiques		
Buprenorphine (16 mg q.d.)	Buprenorphine et norbuprenorphine AUC ↔	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Méthadone (5 mg dose unique)	Méthadone ASC ↓ 53%,	Surveiller les symptômes de sevrage à la méthadone, et augmenter la dose de méthadone si nécessaire.
Morphine	Les niveaux de Morphine peuvent être diminués en raison de l'induction de glucuronidation.	Une augmentation de la dose peut être nécessaire pour maintenir l'effet thérapeutique.
Fentanyl Propoxiphene		La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200mg/50mg est susceptible de conduire à des concentrations plasmatiques accrues de fentanyl et du propoxyphène, et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Mépéridine		L'utilisation concomitante de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200mg/50mg et de mépéridine est contre-indiquée en raison de l'augmentation des concentrations de la normépéridine métabolite qui peut augmenter le risque d' effets secondaires SNC (par exemple des convulsions).
Antiarythmiques		
Amiodarone Bépridil Quinidine Propafénone		La co-administration avec les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200mg/50mg est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'amiodarone, bépridil, encaïnide, flécaïnide, propafénone et quinidine, et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Digoxine (0.4 mg SD + Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Digoxine AUC: ↑22%. Le Ritonavir peut augmenter les niveaux de digoxine en raison de la modification de la glycoprotéine P à médiation de l'efflux de digoxine.	Une surveillance attentive des concentrations de digoxine est recommandée lorsque la digoxine est administrée en concomitance avec les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg .
Antiasthmatiques		
Théophylline		Une augmentation de la dose de théophylline peut être nécessaire en raison de l'induction de CYP1A2. Surveiller l'efficacité clinique et la concentration plasmatique de la théophylline si possible.
Agents Anticancer		
Ifosfamide Vincristine Vinblastine Étoposide	Les concentrations sériques d'ifosfamide, de vincristine, de vinblastine et d'étoposide peuvent être augmentées dû à l'inhibition du CYP3A.	Cela peut se traduire par une augmentation de l'incidence et la gravité des effets indésirables. Ces agents et les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/25 mg doivent être co-administrés avec prudence.
Anticoagulant :		
Warfarine		les niveaux de S-warfarine peuvent être diminuées conduisant à une anticoagulation réduite en raison de l'induction du CYP1A2 et CYP2C9 par le Ritonavir. Cependant, chez certains patients ayant un métabolisme aberrant, l'effet de la warfarine peut augmenter. Des altérations de la dose de warfarine peuvent être nécessaires, et le RIN doit être étroitement surveillé.
Anticonvulsifs		
Carbamazépine	L'administration conjointe de comprimés de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg et de la carbamazépine pourrait conduire à une interaction bidirectionnelle, avec augmentation des taux plasmatiques de carbamazépine (due à l'inhibition du CYP3A) et des niveaux de Lopinavir diminués (en raison de l'induction enzymatique hépatique).	L'administration concomitante doit être évitée. Si cela est jugé nécessaire, surveiller l'efficacité clinique et de la sécurité, et les concentrations plasmatiques de carbamazépine et le Lopinavir si possible.

Phénytoïne	La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg et de phénytoïne peut conduire à une interaction dans les deux sens, avec des niveaux de phénytoïne et Lopinavir tous deux diminué.	L'administration concomitante doit être évitée. Si cela est jugé nécessaire, surveiller l'efficacité clinique, et les concentrations plasmatiques de phénytoïne et de Lopinavir si possible.
Lamotrigine (100 mg b.i.d)	Lamotrigine ASC ↓ 50%,	Surveiller l'efficacité et, si possible, la concentration plasmatique de lamotrigine. Une augmentation de la dose de lamotrigine peut être nécessaire.
Phénobarbital		L'administration concomitante doit être évitée, car une diminution des niveaux de Lopinavir peuvent survenir en raison de l'induction enzymatique hépatique par le phénobarbital. Si la coadministration est jugée nécessaire, surveiller l'efficacité et, si possible, les taux plasmatiques de Lopinavir.
Acide valproïque	Probablement aucune interaction cliniquement significative.	Surveiller l'efficacité et l'innocuité. Probablement aucun ajustement de la dose ne sera nécessaire.
Antidépresseurs :		
Trazodone (50 mg dose unique; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Trazodone AUC ↑ 2.4-fois	Si trazodone est co-administré avec Lopinavir / Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg , l'association doit être utilisée avec prudence, initiant trazodone à la dose la plus faible, et en surveillant la réponse clinique et la tolérabilité.
Antipsychotiques		
Pimozide		La co-administration de Lopinavir / Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg et de pimozide est contre-indiquée, car l'inhibition du CYP3A peut augmenter la concentration plasmatique du pimozide (voir rubrique 4.3).
Clozapine		Co-administrer avec prudence, car les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg peuvent augmenter les taux plasmatiques de clozapine
Antihistaminiques		
Astémizole Terfénadine		La co-administration avec des comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de la terfénadine, et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs des canaux calciques :		
Vérapamil		La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50mg et de vérapamil est contre-indiqueé, car les niveaux de vérapamil plasmatiques accrues pourraient causer un bloc auriculo-ventriculaire (voir rubrique 4.3).
Diltiazem		Les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200mg/50 mg et diltiazem ne doivent pas être co-administrés, car les niveaux plasmatiques accrus de diltiazem pourraient causer un bloc auriculo-ventriculaire.
Amlodipine Félodipine, Nifédipine		Coadministrer avec prudence. Une surveillance attentive des effets indésirables est recommandée en cas de co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200mg / 50 mg et d'amlodipine, de félodipine, de nifédipine ou d'autres bloqueurs des canaux dihydropyridine de calcium, puisqu'un blocage du CYP3A par les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg peut provoquer des concentrations plasmatiques plus élevées de ces médicaments.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase :		
Simvastatine Lovastatine,		La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg est contre-indiquée, car cela est susceptible de conduire à une augmentation des niveaux plasmatiques de la simvastatine ou de la lovastatine et, par conséquent, à un plus grand risque de rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).
Atorvastatine (20 mg q.d.)	Atorvastatine AUC ↑ 5.9-fois	Si co-administré, la dose initiale la plus faible possible d'atorvastatine doit être utilisée, et le patient doit être étroitement surveillé pour l'efficacité et l'innocuité (voir rubrique 4.4).
Rosuvastatine (20 mg q.d.)	Rosuvastatine AUC ↑ 2.1-fois	Si co-administré, la dose initiale la plus faible possible de rosuvastatine doit être utilisée, et le patient doit être étroitement surveillé pour l'efficacité et l'innocuité (voir rubrique 4.4).
Pravastatine (20 mg q.d.)	Pravastatine ASC : ↑ 33%	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Fluvastatine	Aucune interaction cliniquement pertinente attendue	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Immunosuppresseurs :		
Cyclosporine A	Après l'instauration du traitement PI Ritonavir, une réduction de la dose de cyclosporine A à 5-20% de la dose précédente a été nécessaire pour maintenir les niveaux de cyclosporine A dans l'intervalle thérapeutique.	Co-administrer seulement, si le contrôle thérapeutique du médicament de cyclosporine est disponible. Réduire la dose de ciclosporine et contrôler étroitement les concentrations plasmatiques.
Tacrolimus	La dose de tacrolimus, nécessaire pour maintenir les concentrations thérapeutiques, ont souvent été <2% en cas de co-administration avec un IP potentialisé, par rapport à quand tacrolimus a été donné sans IP.	Co-administrer seulement, si le contrôle thérapeutique du médicament de tacrolimus est disponible. Réduire la dose de tacrolimus et contrôler étroitement les concentrations plasmatiques.
Contraceptifs hormonaux :		
Éthinylestradiol 0,035 mg Noréthindrone 1 mg	Éthinylestradiol ASC ↓ 42%, Noréthindrone ASC ↓ 17%,	En raison de la réduction des concentrations d'œstradiol ethinyl, l'efficacité contraceptive peut être diminuée. Des barrières (supplémentaires) ou d'autres méthodes non hormonales de contraception doivent être utilisées (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs de la PDE5		
Sildenafil (100 mg SD, Ritonavir 500 mg b.i.d.)	Sildénafil AUC ↑ 11-fois	Coadministrer avec prudence. Les doses de sildénafil ne doivent pas dépasser 25mg en 48 heures.*
Tadalafil (20 mg SD; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Tadalafil, ASC : ↑ 124%	Coadministrer avec prudence. Les doses de tadalafil ne doivent pas dépasser 10mg en 72 heures.*
Vardenafil (5 mg dose unique; Ritonavir 600 mg b.i.d)	Vardénafil AUC ↑ 49-fois	La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg et de vardénafil est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Sédatifs / hypnotiques		
Triazolam (0,125 mg SD; Ritonavir 200 mg, 4 doses)	Triazolam AUC ↑ > 20-fois (Pas d'état stable)	La co-administration des comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de triazolam, et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Clorazepate Diazepam Estazolam Flurazepam		La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg est susceptible d'entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de clorazépate, diazépam, estazolam et flurazépam, par inhibition du CYP3A, et est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Midazolam	Midazolam AUC(oral) ↑ 13-fois AUC (parentérale) ↑ 4-fois	La co-administration de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg et du midazolam par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Si les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg sont co-administerés avec du midazolam par voie parentérale, cela doit être fait dans une unité de soins intensifs ou un environnement similaire qui assure une surveillance clinique étroite et la gestion médicale appropriée en cas de dépression respiratoire et / ou de sédation prolongée. Une dose réduite doit être envisagée, en particulier si plus d'une dose unique de midazolam est administrée.
Alprazolam,	Le métabolisme de l'alprazolam est inhibée suite à l'introduction du Ritonavir. Après l'utilisation du Ritonavir pendant 10 jours, aucun effet inhibiteur n'a été observé.	La prudence est justifiée au cours des premiers jours où l'alprazolam est administré avec des comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/ 50 mg, avant que l'induction du métabolisme de l'alprazolam se développe.
Oxazepam	En raison de l'induction de la glucuronidation, la clairance de l'oxazépam peut être augmentée.	Surveiller l'efficacité de l'oxazépam et augmenter la dose si nécessaire.
Stéroïdes		
Propionate de fluticasone en vaporisateur nasal aqueux (0.2 mg q.d; Ritonavir 100 mg b.i.d.)	Fluticasone, AUC ↑ 350-fois	L'administration concomitante de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg et de fluticasone ou d'autres corticostéroïdes inhalés (par exemple budésonide, mométasone) qui sont des substrats du CYP3A est déconseillée à moins que le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'un corticostéroïde qui est pas un substrat du CYP3A (par exemple béclométhasone) doit être préféré.
Prednisolone (20 mg SD; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Prednisolone ASC : ↑ 30%	Surveiller les effets sur l'efficacité et les effets secondaires de corticostéroïdes et ajuster la dose si nécessaire.
Divers		
Alfuzosine	Les comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200mg/50mg sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de l'alfuzosine.	Cette association doit être évitée.
Dihydroergotamine, Ergonovine Ergotamine, Methylergovine		La co-administration de dérivés de l'ergot de seigle et de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg /50 mg est contre-indiquée, car cela est susceptible de conduire à une augmentation des niveaux plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle (voir rubrique 4.3).
Cisapride		L'administration concomitante de cisapride et de comprimés de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg est contre-indiquée, car cela est susceptible de conduire à augmentation des niveaux plasmatiques de cisapride (voir rubrique 4.3).
Millepertuis		Les niveaux de Lopinavir sériques peuvent diminuer en raison de l'utilisation concomitante de la préparation à base de plantes millepertuis. La co-administration est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

* Ces doses se réfèrent au traitement chez les patients adultes. Toutefois, les indications relatives aux interactions doivent également être prises en compte dans le cadre du traitement des enfants.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse: Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu mais les données disponibles ne supportent pas un potentiel tératogène chez l'homme. Les comprimés de Lopinavir et de Ritonavir ne doivent être utilisés pendant la grossesse que si le bénéfice l'emporte nettement sur le risque.

Allaitement: Des études chez le rat ont révélé que le Lopinavir est excrété dans le lait. Aucune information sur l'excrétion de ce médicament dans le lait humain n'est disponible. Il est recommandé que les mères infectées par le VIH n'allaitent pas pour éviter la transmission du VIH. Seulement dans des circonstances spécifiques, les avantages de l'allaitement peuvent être considérés comme supérieurs aux risques. Les directives de traitement officielle les plus récentes (par exemple celles émises par l'OMS) doivent être consultées avant de conseiller les patients sur cette question.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Néanmoins, il faut garder à l'esprit l'état clinique du patient et le profil des effets indésirables de Lopinavir et Ritonavir Comprimés lorsqu'on considère la capacité du patient à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine.

4.8 Effets indésirables

La réaction indésirable la plus fréquente associée à la thérapie au Lopinavir est la diarrhée et est généralement d'intensité légère à modérée. En outre, la dyslipidémie, y compris l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie sont communes, et peuvent nécessiter un traitement médicamenteux ou l'arrêt des Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg comprimés.

Il est important de noter que les cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients recevant du Lopinavir potentialisé par le Ritonavir. En outre, les augmentations rares dans l'intervalle PR ont été rapportés pendant le traitement par Lopinavir potentialisé par le Ritonavir.
Les effets indésirables suivants d'intensité modérée à sévère avec relation possible ou probable au Lopinavir / Ritonavir ont été rapportés. Les effets indésirables sont affichés par classe de systèmes d'organes. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante: très fréquents (≥ 1/10), fréquents (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥ 1/1000 à < 1/100) et rares (≥ 1/10 000 à < 1/1 000).

Effets indésirables dans les études cliniques chez les patients adultes		
Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Recherche	Très fréquent (grade 3 ou 4)	Augmentation de la triglycéridémie, augmentation du cholestérol sanguin, glutamyltransférase
	Fréquent (grade 3 ou 4)	Augmentation de la glycémie, augmentation de l'amylase sérique, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, tests de la fonction hépatique anormaux
	Peu fréquent	Tolérance au glucose diminuée, bilirubine sanguine, la clairance rénale de la créatinine diminuée, la lipase accrue, prise de poids, perte de poids, niveau hormonal anormal, test de laboratoire anormal
	Rare	Phosphatases alcalines accrue
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infraction myocardique[1], palpitations
	Rare	Bloc auriculo-ventriculaire
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	Anémie, leucopénie, lymphadénopathie
	Rare	Splénomégalie
Troubles du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, paresthésie
	Peu fréquent	Troubles extrapyramidaux, migraine, paralysie faciale, encéphalopathie, étourdissements, amnésie, coordination anormale, hypertonie, neuropathie, neuropathie périphérique, somnolence, tremblements, agueusie, dysgueusie, dyskinésie
Affections oculaires	Peu fréquent	Troubles visuels
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Acouphènes
	Rare	Vertiges, hyperacousie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Œdème pulmonaire, dyspnée, toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, fèces anormales, dyspepsie, flatulence, troubles gastro-intestinaux
	Peu fréquent	Colite hémorragique, pancréatite[2], entérocolite, oesophagite, constipation, incontinence fécale, distension abdominale, maladie de reflux gastro-œsophagien, bouche sèche, dysphagie, éructation, gastrite, ulcérations buccales, stomatite, parodontite
	Rare	Hémorroïdes
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Néphrolithiase, néphrite, albuminurie, hypercalcinurie, urines anormales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée, lipodystrophie acquise, acné
	Peu fréquent	Alopécie, eczéma, dermatite exfoliative, éruption maculo-papuleuse, dermatite allergique, peau sèche, trouble des ongles, prurit, séborrhée, décoloration de la peau, ulcère de la peau, hyperhidrose, vergetures
	Rare	Capillarite idiopathique
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Peu fréquent	Arthralgie, arthrose, myalgie, douleur dorsale, arthropathie
Troubles endocriniens	Peu fréquent	Syndrome de Cushing, hypothyroïdie, hypogonadisme masculin.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diabète sucré, déshydratation, acidose lactique, oedème, augmentation de l'appétit, obésité, anorexie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, lipomatose, hyperuricémie, hypovitaminose
	Rare	Hypophosphatémie, diminution de l'appétit
Infections et infestations	Peu fréquent	Gastroentérite, otite moyenne, bronchite, sinusite, sialadenitis, furonculose, infection bactérienne, infection virale, pharyngite, grippe, rhinite
	Rare	Cellulite, folliculite, abcès périnéal
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent	Tumeur bénigne de la peau
Affections vasculaires	Peu fréquent	Hypertension, thrombophlébite, thrombose veineuse profonde, vascularite, varice, angiopathie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie, douleurs
	Peu fréquent	Douleur thoracique, substernal douleur à la poitrine, frissons, fièvre, malaise, oedème périphérique, œdème facial, interaction médicamenteuse, kyste
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
	Rare	Syndrome de reconstitution immunitaire
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite, cholécystite, stéatose hépatique, hépatomégalie, sensibilité du foie
Troubles des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Aménorrhée, ménorragie, troubles de l'éjaculation, dysfonction érectile, élargissement du sein, gynécomastie
Troubles psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Peu fréquent	Agitation, anxiété, état confusionnel, dépression, labilité émotionnelle, rêves anormaux, diminution de la libido, nervosité, troubles de la pensée

1 Cet événement a eu une issue fatale.
[2] Voir rubrique 4.4 : pancréatite et lipides.

Population pédiatrique
Chez les enfants de 2 ans et plus, la nature du profil d'innocuité est semblable à celle observée chez les adultes.

Effets indésirables dans les études cliniques chez les patients adultes		
Infections et infestations	Fréquent	Infection virale
Affections du système nerveux	Fréquent	Altération du goût
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Constipation, vomissements, pancréatite*
Troubles hépatobiliaires	Fréquent	Hépatomégalie
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée, peau sèche
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fièvre
Recherches	Fréquent (Grade 3 or 4)	Augmentation du temps de thromboplastine partielle activée, diminution de l'hémoglobine, diminution des plaquettes, augmentation du sodium, augmentation du potassium, augmentation du calcium, augmentation de la bilirubine, augmentation de l'ALT, augmentation de l'AST, augmentation du cholestérol total, augmentation de l'amylase, augmentation de l'acide urique, diminution du sodium, diminution du potassium, diminution du calcium, diminution des neutrophiles.

*voir rubrique 4.4 : pancréatite et lipides.

4.9 Surdosage
À ce jour, il y a eu une expérience humaine limitée de surdosage aigu avec Lopinavir et Ritonavir.
Les signes cliniques indésirables observés chez les chiens comprenaient la salivation, les vomissements et la diarrhée/selles anormales. Les signes de toxicité observés chez la souris, le rat ou le chien comprenaient une diminution de l'activité, l'ataxie, l'émaciation, la déshydratation et les tremblements.
Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec Lopinavir/Ritonavir Comprimés. Le traitement du surdosage avec Lopinavir et Ritonavir Comprimés consiste en des mesures générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Si indiqué, l'élimination de la substance active non absorbée doit être réalisée par vomissement ou lavage gastrique. L'administration de charbon activé peut également être utilisé pour aider à l'élimination de la substance active non absorbée. Etant donné que le Lopinavir et le Ritonavir sont fortement liés aux protéines, la dialyse est peu susceptible d'être bénéfique pour une élimination significative de la substance active.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique: inhibiteur de protéase, code ATC: J05AE06

Mécanisme d'action : Le Lopinavir est responsable de l'activité antivirale de l'association Lopinavir/Ritonavir. L'inhibition des protéases du VIH-1 et du VIH-2 rend l'enzyme incapable de synthétiser le précurseur polyprotéique *gag-pol,* ce qui entraîne la production de particules VIH immatures et incapables d'initier de nouveaux cycles infectieux.

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 CI_{50} du Lopinavir pour 5 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 CI_{50} du Lopinavir pour les souches de VIH-1 $_{IIIB}$ 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 CI_{50} du Lopinavir pour plusieurs isolats VIH-1 cliniques a été de 6,5 nM. Le lopinavir a également une activité in vitro contre le VIH-2, avec des valeurs CI_{50} médianes similaires à ceux observés pour le VIH-1.

Activité antivirale selon la résistance génotypique/phénotypique : Une résistance de novo résistance chez les patients jamais traités, ayant présenté un un échec thérapeutique du traitement de la souche-type avec du Lopinavir potentialisé par le Ritonavir en combinaison avec INTI est rare, à condition que le patient est régulièrement contrôlée pour la charge virale (par exemple 2-4 fois par année après avoir atteint indétectable d'ARN-VIH). Par exemple, dans un essai pivot de phase trois dans le traitement par le Lopinavir potentialisé par le Ritonavir (Kaletra®), des mutations de résistance émergentes à l'inhibiteur de la protéase ont été observés chez 0/51 patients en échec thérapeutique. L'absence de résistance au Lopinavir a été confirmée par une analyse phénotypique. En outre, le niveau de résistance à la thérapie de la colonne vertébrale a été plus faible chez les patients préalablement jamais traitées défaillants sur la thérapie de Lopinavir potentialisé par le Ritonavir, comparativement aux régimes non compris un IP par le Ritonavir.

Chez les patients qui ont déjà échoué la thérapie d'inhibiteur de la protéase, une résistance supplémentaire peut se produire en cas d'échec virologique. Le plus souvent, des mutations V82A, I54V et M46I ont emergé. Des mutations L33F, I50V, V32I et I47V / A ont également eu lieu.

L'activité antivirale du Lopinavir in vitro sur 112 isolats cliniques de patients en échec d'une monothérapie ou d'un traitement avec une 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 VIH de type sauvage. 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.

Dans des études portant sur des patients prétraités par un inhibiteur de protéase, n'ayant jamais reçu de INNTI et recevant un traitement avec l'association Ritonavir potentialisé/Lopinavir, 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. Dans une autre étude avec un ensemble de données provenant de plusieurs essais cliniques et études de cohortes, les changements dans la sensibilité aux médicaments associés à une perte de 20 % et de 80 % de l'effet prévu du médicament de type sauvage pour Lopinavir étaient 9,7 et 56 fois, respectivement.

Une résistance cliniquement significative au Lopinavir nécessite l'accumulation de mutations de résistance dans la protéase du VIH. Plusieurs algorithmes de résistance génotypique ont été proposés pour quantifier le degré de résistance phénotypique au Lopinavir et pour prédire la réponse clinique au Lopinavir chez les patients prétraités par un inhibiteur de protéase. L'un d'entre eux, le "Lopinavir-ATU score", comprend des mutations aux codons suivants de la protéase : 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 et 84.

Avec l'augmentation de la résistance au Lopinavir, la résistance à d'autres inhibiteurs de protéase augmentera également à un degré variable, selon le profil des mutations de résistance. Les virus présentant une résistance cliniquement significative au Lopinavir sont souvent sensibles au darunavir ou au tipranavir (veuillez consulter les RCP du darunavir ou des produits contenant du tipranavir pour de plus amples renseignements sur les prédicteurs génotypiques de la réponse).

Tableau 1 Valeurs seuils cliniques pour la réduction de l'activité du Lopinavir potentialisé par génotype/phénotype de référence.

"LPV-ATU score"[1] (nombre de mutations)	Activité non affectée 0-2	Activité diminuée 3-5	Résistance ≥ 6
Valeurs seuils cliniques Phénotype (indice de résistance)[2]	<10	10-60	>60

[1]: Codons 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 et 84
[2]: Il s'agit de valeurs approximatives ; voir le texte ci-dessus. Essai : Antivirogramme ; Virco.

Efficacité clinique : Le Lopinavir potentialisé par le Ritonavir a fait l'objet d'études approfondies chez des patients naïfs de traitement et les patients prétraités. Dans diverses études chez des patients n'ayant jamais été traités, l'association de Lopinavir potentialisé par Ritonavir et de 2 INTI a donné des taux de réponse (c.-à-d. charge virale plasmatique > 400 ou > 50 copies/ml) dans la population ITT de l'ordre de 70 à 80 % à 48 semaines. Chez les patients prétraités, le taux de réponse varie en fonction de l'activité du traitement de fond et de la sensibilité du virus au Lopinavir (voir ci-dessus).

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 sont 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 m^2 de surface corporelle ou 300 mg de Lopinavir/75 mg de Ritonavir par m^2 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 2 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 m^2 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/mm^3 et la charge virale plasmatique initiale avait une valeur moyenne de 4,7 log_{10} copies/ml. Au cours des 48 semaines de traitement, la proportion de patients dont l'ARN du VIH < 400 copies/ml était de 84 % chez les patients naïfs d'antirétroviraux et de 75 % chez les patients prétraités par des antirétroviraux, et l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 par rapport au départ était de 404 cellules/mm^3 et de 284 cellules/mm^3 respectivement.

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 3ème 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. Ces deux traitements ont conduit à des expositions de LPV/r au 3ème 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 3ème 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 2ème ou du 3ème degré (voir rubrique 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques
Le Lopinavir est presque totalement métabolisé par le CYP3A. Le Ritonavir inhibe le métabolisme du Lopinavir, augmentant ainsi les taux plasmatiques de Lopinavir. Au cours des études, l'administration de Ritonavir Lopinavir 400/100 mg deux fois par jour les concentrations moyennes donne en régime permanent Lopinavir plasmatiques 15 à 20 fois supérieures à celles du Ritonavir chez les patients infectés par le VIH. Les taux plasmatiques de Ritonavir représentent moins de 7% de ceux obtenus après la dose de Ritonavir de 600 mg deux fois par jour. La CE50 antivirale *in vitro* du Lopinavir est environ 10 fois inférieure à celle du Ritonavir. Par conséquent, l'activité antivirale de Lopinavir / Ritonavir 200 mg/50 mg comprimés est due au Lopinavir.

Absorption
La biodisponibilité absolue du Lopinavir co-formulé avec le Ritonavir chez l'homme n'a pas été établie. La biodisponibilité du Lopinavir et du Ritonavir dans Lopinavir et Ritonavir 200 mg/50 mg Comprimés a été étudiée en conditions de jeûne.
Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible pour Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Comprimés. Une étude de bioéquivalence a été menée avec un produit combiné à dose fixe contenant 200 mg de Lopinavir et 50 mg de Ritonavir, qui est qualitativement et par rapport aux ingrédients actifs et aux autres ingrédients, essentiellement similaire à Comprimés de Lopinavir et de Ritonavir 100 mg/25 mg.
Après administration d'une dose unique de Comprimés de Lopinavir et de Ritonavir 200 mg/50 mg chez des volontaires sains, la valeur moyenne (± écart-type) de la Cmax Lopinavir était de 3,9 ± 1,9 µg/ml, la valeur correspondante de l'ASC était de 33,9 ± 20,2 µg.h/ml et de 3,5 ± 1,2 heures pour le tmax.
La valeur moyenne (± SD) du Ritonavir Cmax était de 0,18 ± 0,10 µg/ml, la valeur correspondante pour l'ASC était de 1,49 ± 0,85 µg.h/ml et pour le tmax de 3,7 ± 1,0 heures.

Distribution
À 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 (-1GPA) et à l'albumine, avec toutefois une affinité supérieure pour l'-1GPA. Le Lopinavir a été détecté dans le liquide céphalorachidien à des concentrations supérieures à la CI50 du virus de type sauvage et il a été démontré qu'il réduit l'ARN du VIH dans le liquide céphalorachidien.

Biotransformation
Des expériences in vitro indiquent que le Lopinavir subit principalement un métabolisme oxydatif. Le Lopinavir est largement métabolisé par le système du cytochrome P450 hépatique, presque exclusivement par l'isoenzyme CYP3A. Le Ritonavir est un inhibiteur de CYP3A puissant, qui inhibe le métabolisme du Lopinavir et augmente donc les taux plasmatiques de Lopinavir. Au moins 13 métabolites de Lopinavir ont été identifiés, dont deux sont actifs. Cependant, ceux-ci sont présents à des niveaux très bas. Il a été démontré que le Ritonavir induit des enzymes métaboliques, ce qui entraîne l'induction de son propre métabolisme, et l'induction du métabolisme du Lopinavir. Les concentrations de Lopinavir avant dosage diminuent avec le temps après plusieurs doses, et se stabilise après 10 jours à 2 semaines.

Élimination
Après l'administration de Lopinavir radiomarqué avec le Ritonavir, environ 10% et 83% de la dose administrée a été comptabilisée dans les urines et les fèces, respectivement. Après plusieurs doses, moins de 3% de la dose de Lopinavir est excrétée sous forme inchangée 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.

Populations particulières
Pédiatrie : Il existe des données de pharmacocinétique sont limitées chez les enfants âgés de moins de 2 ans. La pharmacocinétique de l'association Lopinavir/Ritonavir, solution buvable à la posologie de 300/75 mg/m^2 deux fois par jour et 230/57,5 mg/m^2 a été étudiée chez 53 enfants au total, âgés de 6 mois à 12 ans. La posologie de Lopinavir/Ritonavir de 230/57,5 mg/m^2 deux fois par jour sans névirapine et le schéma thérapeutique à la posologie de 300/75 g/m^2 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. L'administration de l'association Lopinavir/Ritonavir en une prise par jour n'a pas été évaluée chez les enfants.

Sexe, ethnie et âge : La pharmacocinétique du Lopinavir et Ritonavir n'a pas été étudiée chez les personnes âgées. Il n'y a eu aucun effet lié à l'âge, le sexe ou l'ethnie observée chez les patients adultes.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique du Lopinavir potentialisé par le Ritonavir n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale; cependant, puisque la clairance rénale du Lopinavir est négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale est improbable chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : L'état d'équilibre des paramètres pharmacocinétiques du Lopinavir chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée ont été comparées à celles des patients infectés par le VIH ayant une fonction hépatique normale dans une étude avec des doses multiples de Lopinavir et Ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Une augmentation limitée des concentrations totales de Lopinavir d'environ 30% a été observée, et ne devrait pas être de pertinence clinique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité avec doses répétées chez les rongeurs et les chiens ont identifié les principaux organes cibles, y compris le foie, les reins, de la thyroïde, de la rate et de circulation des globules rouges. Des modifications hépatiques hypertrophie cellulaire avec dégénérescence focale. Les expositions suscitant ces changements étaient comparables ou inférieurs à l'exposition clinique humaine. Une dégénérescence tubulaire rénale légère s'est limitée aux souris exposées à au moins deux fois l'exposition humaine recommandée; le rein n'a pas été affecté chez les rats et les chiens. Un taux de thyroxine sériques réduit ont conduit à une libération accrue de la TSH avec hypertrophie des cellules folliculaires de la glande thyroïde des rats. Ces changements étaient réversibles avec le retrait de la substance active, et sont absentes chez les souris et les chiens. Une anisocytose négative au test de Coombs et une poïkilocytoses ont été observés chez le rat, mais pas chez les souris ou les chiens. Des splénomégalies avec histiocytose ont été observés chez le rat, mais pas chez les autres espèces. Le cholestérol sérique a augmenté chez les rongeurs mais pas les chiens, tandis que triglycérides ont augmenté seulement chez la souris.

Au cours des études *in vitro*, les canaux cardiaques humains clonés de potassium (hERG) ont été inhibées par 30% aux plus fortes concentrations de Lopinavir et Ritonavir testées, ce qui correspond à une exposition au Lopinavir 15 fois supérieurs aux taux plasmatiques de pointe libres obtenus chez l'homme à la dose maximale thérapeutique recommandée. En revanche, des concentrations similaires de Lopinavir et Ritonavir n'ont démontré aucun retard de repolarisation dans les fibres de Purkinje cardiaques canines. Des concentrations plus faibles de Lopinavir et Ritonavir ne produisent pas de blocage du flux de potassium (hERG). Les études de distribution tissulaire conduites chez le rat n'ont pas suggéré de rétention cardiaque significative de la substance active; l'AUC à 72 heures dans le cœur était d'environ 50% de l'AUC plasmatique mesurée. Par conséquent, il est raisonnable de penser que les niveaux cardiaques de Lopinavir ne seraient pas significativement plus élevés que les taux plasmatiques. Chez les chiens, des ondes U proéminentes sur l'électrocardiogramme ont été observées associées à un intervalle PR prolongé et à une bradycardie. Il a été supposé que ces effets d'effets ont été causés par des perturbations électrolytiques. La pertinence clinique de ces données précliniques est inconnue, cependant, les effets cardiaques potentiels de ce produit chez l'homme ne peut pas être exclue (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Chez les rats, l'embryofœtotoxicité (perte de grossesse, diminution de la viabilité du fœtus, une diminution du poids corporel des fœtus, augmentation de la fréquence des variations squelettiques) et la toxicité du développement postnatal (diminution de la survie des bébés) a été observée à des doses toxiques pour la mère. L'exposition systémique au Lopinavir et Ritonavir aux doses toxiques pour la mère et le développement a été inférieure à l'exposition thérapeutique destinée à l'homme.

Les études de cancérogénicité à long terme de Lopinavir et Ritonavir chez la souris ont révélé une induction non génotoxique, mitogène de tumeurs du foie, généralement considéré comme ayant peu de pertinence pour le risque humain.
Les études de cancérogénicité chez le rat n'ont révélé aucune conclusion tumorigènes. Il n'a pas été constaté que le Lopinavir et Ritonavir était mutagène ou clastogène dans une batterie d'in vitro et in vivo, y compris test de mutation inverse bactérienne d'Ames, le test du lymphome de la souris, le test du micronoyau de souris et chromosomiques des essais d'aberrations dans les lymphocytes humains

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients
Noyau du comprimé :
Copovidone, monolaurate de sorbiton, dioxyde de silicium colloïdal, Poloxamère 188, fumarate de stéaryle de sodium.

Pelliculage :
Hypromellose, polyéthylène glycol 400, Polysorabate 80, dioxyde de titane, oxyde ferrique jaune.

6.2 Incompatibilités :
Non applicable

6.3 Durée de conservation
Veuillez vous référer à l'emballage extérieur pour la date de péremption.

6.4 Précautions particulières de conservation
Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C. Conserver dans son emballage d'origine.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage
Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg Comprimés
Récipient en PE-HD contenant 60 comprimés

Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg Comprimés.
Récipient en PE-HD contenant 120 comprimés

6.6 Précautions particulières d'utilisation et de manipulation
Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ
Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

Manufactured by:
AUROBINDO PHARMA LIMITED, Unit III,
Survey No. 313 & 314, Bachupally,
Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : 18.11.2023

200/ 50 mg: NDC 65862-333-08
100/25 MG: NDC 65862-376-60

POM

<u>Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg Tablets</u>
TMDA Reg. No.: TZ11H180
Botswana Reg. No.: BOT1202083 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-3852
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0380
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: 127/075

<u>Lopinavir 100 mg Ritonavir 25 mg Tablets</u>
TMDA Reg. No.: TZ15H0006
Botswana Reg. No.: BOT1402377 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-6567
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0365
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX

Aller au Contenu

NOTICE D'INFORMATION PATIENT
Lopinavir et Ritonavir comprimés

NOTICE
Lopinavir et Ritonavir comprimés

Lire entièrement et attentivement cette notice avant de commencer à prendre ce médicament.
- Conservez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, veuillez les poser avec votre médecin.
- Ce médicament a été prescrit pour vous. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même s'ils ont les mêmes symptômes que vous.
- Si n'importe quel effet indésirable devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non listé dans cette notice, veuillez prévenir votre médecin.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Lopinavir et Ritonavir comprimés et pour quoi sont-ils utilisés ?
2. Avant de prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés
3. Comment prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés ?
4. Effets indésirables possibles de Lopinavir et Ritonavir comprimés
5. Comment conserver Lopinavir et Ritonavir comprimés
6. Informations supplémentaires

Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg comprimés
Chaque comprimé pelliculé de Lopinavir et Ritonavir comprimés contient 200mg de Lopinavir et 50mg de ritonavir USP.
Les autres ingrédients du comprimé sont copovidone, monolaurate de sorbitanne, dioxyde de silicium colloïdale, poloxamer, fumarate de stéaryle sodique, méthyl cellulose propyle hydroxy, polyéthylène glycol, Polysorbate 80, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.
Lopinavir 200mg et ritonavir 50mg comprimés sont des comprimés pelliculés jaune clair de forme ovale avec la mention « X » sur une face et « 28 » sur l'autre.

Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg comprimés
Chaque comprimé pelliculé de Lopinavir et Ritonavir comprimés contient 100mg de lopinavir et 25mg de ritonavir USP.
Les autres ingrédients du comprimé sont copovidone, monolaurate de sorbitanne, dioxyde de silicium colloïdale, poloxamer, fumarate de stéaryle sodique, méthyl cellulose propyle hydroxy, polyéthylène glycol, Polysorbate 80, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune.
Lopinavir 100mg et ritonavir 25mg comprimés sont des comprimés pelliculés jaune clair en forme de capsule avec la mention « D91 » sur une face et l'autre face est lisse.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour Lopinavir et Ritonavir comprimé est :
Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Lopinavir et Ritonavir comprimés sont fabriqués par :
Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State,
INDIA.

1. QU'EST-CE QUE LOPINAVIR ET RITONAVIR COMPRIMÉS ET POUR QUOI SONT-ILS UTILISÉS ?
- Lopinavir et Ritonavir comprimés est un médicament antirétroviral utilisé dans le traitement du Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH). Il appartient à un groupe de médicaments appelé les inhibiteurs de protéase. Lopinavir et Ritonavir agit en réduisant la quantité de VIH dans le corps.
- Lopinavir et Ritonavir comprimés est destiné aux adultes et enfants infectés par le VIH, le virus qui cause le SIDA. Votre médecin a prescrit Lopinavir et Ritonavir comprimés pour aider au contrôle de votre infection du VIH. Il va améliorer votre système immunitaire et réduire le risque de développement de maladies liées au VIH.
- Lopinavir et Ritonavir comprimés est prescrit pour une utilisation en association avec d'autres médicaments antiviraux. Votre médecin déterminera quels médicaments sont les meilleurs pour votre enfant.

2. AVANT DE PRENDRE LOPINAVIR ET RITONAVIR COMPRIMÉS
Ne prenez pas Lopinavir et Ritonavir comprimés :
- si vous êtes hypersensible (allergique) à lopinavir, ritonavir, ou à n'importe quels autres ingrédients de Lopinavir et Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg (voir section 6, Que contient Lopinavir et Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg).
- si vous avez des problèmes hépatiques graves
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
- Amiodarone, bepridil, quinidine, propafenone, verapamil (médicaments utilisés pour traiter les battements de cœur anormaux)
- Pimozide (utilisé pour traiter la schizophrénie)
- Astemizole, terfenadine (utilisés pour traiter les symptômes allergiques)
- Cisapride (utilisé pour soulager certains problèmes d'estomac)
- Triazolam, clorazepate, diazépam, estazolam, flurazepam, midazolam oral (sédatifs, utilisés pour traiter l'anxiété)
- Ergotamine, Dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (utilisés pour traiter les maux de tête migraineux)
- Simvastatin et lovastatin (utilisés pour diminuer le taux de cholestérol sanguin)
- Rifampicine (utilisé pour le traitement de la tuberculose)
- Halofantrine (utilisé pour le traitement du paludisme)
- Fentanyl, propoxiphene, meperidine (analgésiques opiacés, utilisés contre la douleur)
- Vardenafil (utilisé pour traitement les troubles de l'érection)
- Millepertuis (remède à base de plante contre l'anxiété et la dépression)

Si vous prenez déjà un de ces médicaments, demandez à votre médecin de changer pour un autre médicament pendant que vous prenez Kaletra.

Soyez prudent avec Lopinavir et Ritonavir comprimés
Ce médicament aide à contrôler la maladie mais n'est pas un remède au VIH. Les personnes prenant Lopinavir et Ritonavir comprimés peuvent toujours développer des infections ou autres maladies associées au VIH et au SIDA. Il est donc important de rester sous la supervision d'un médecin ou prestataire de soin en prenant Lopinavir et Ritonavir comprimés. N'arrêtez pas de prendre le médicament sans en parlez à votre médecin ou prestataire de soin.

Lopinavir et Ritonavir comprimés n'élimine pas le risque de transmission du VIH par rapports sexuels ou contamination par le sang. Des précautions appropriées (ex : préservatif) doivent être prises pour prévenir la transmission de maladie.

Il est important que votre médecin ou prestataire de soin soit au courant de tous vos symptômes même si vous pensez qu'ils ne sont pas liés au VIH.

Veuillez parler avec votre médecin si vous avez des antécédents de maladie hépatique. Les patients ayant une hépatite B ou C chronique et qui sont traités avec des agents antirétroviraux comme Lopinavir et Ritonavir comprimés ont un risque élevé d'effets indésirables hépatique graves ou potentiellement fatals, et peuvent avoir besoin des tests sanguins pour surveiller leur fonction hépatique.

Si vous avez une hémophilie (un trouble de coagulation sanguine), Lopinavir et Ritonavir comprimés peut causer un saignement important. Si cela survient, vous devez contacter votre médecin ou prestataire de soin.

Informez votre médecin si vous avez un cholestérol sanguin élevé. Le traitement avec Lopinavir et Ritonavir comprimés peut augmenter votre cholestérol sanguin et d'autres lipides sanguins. Vous pouvez donc avoir besoin d'une surveillance par tests sanguins.

Dans de rares cas, les patients recevant lopinavir et ritonavir (contenu dans Lopinavir et Ritonavir comprimés) ont développé une pancréatite (inflammation du pancréas). Vous devriez contacter votre médecin ou prestataire de soin si vous avez des symptômes comme une douleur abdominale, des nausées et vomissements, qui peuvent être dus à la pancréatite.

Vous devez en informer votre médecin si vous avez du diabète. Il a été signalé que le traitement avec des inhibiteurs de protéase du VIH comme Lopinavir et Ritonavir comprimés cause occasionnellement ou aggrave le diabète.

Chez certains patients ayant un VIH avancé (SIDA) et un antécédent d'infections opportunistes, des signes et symptômes d'inflammation venant de précédentes infections peuvent survenir dès que le traitement anti-VIH commence. On pense que ces symptômes sont dus à une amélioration de la réponse du système immunitaire, permettant au corps de combattre l'infection qui peut avoir été présente avec ou sans symptôme. Si vous remarquez n'importe quel symptôme d'infection, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou prestataire de soin.

Certains patients prenant un traitement combiné antirétroviral peuvent développer une maladie osseuse appelée ostéonécroses (mort de tissus osseux). Jusqu'à présent, cette maladie a été signalée principalement chez les adultes. Votre risque de développer cette maladie peut être plus élevé, par exemple lorsque votre système immunitaire est gravement compromis ou lorsque vous buvez de l'alcool régulièrement.

Si vous remarquez une raideur, des maux et douleurs aux articulations (en particulier à la hanche, au genou et à l'épaule) et des difficultés de mouvement, informez-en votre médecin ou prestataire de soin.

À de rares occasions, Lopinavir et Ritonavir comprimés peut affecter votre rythme cardiaque. Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, vous devez en informer votre médecin avant de prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés.

Lopinavir et Ritonavir comprimés peut interagir avec d'autres médicaments, ce qui peut altérer leurs effets (voir également la section ci-dessus, « ne prenez pas Lopinavir et Ritonavir comprimés », et ci-dessous « prise d'autres médicaments »). Avant de prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés, vous devez informer votre médecin ou prestataire de soin concernant tous les autres médicaments que vous prenez. Vous ne devez commencer aucun nouveau médicament en prenant Lopinavir et Ritonavir comprimés sans en informer votre médecin.

Si vous prenez un contraceptif oral ou si vous utilisez un patch contraceptif pour éviter de tomber enceinte, vous devez utiliser un type de contraception différent ou supplémentaire (ex : des barrières contraceptives comme les préservatifs) puisque Lopinavir et Ritonavir comprimés peut réduire l'efficacité de contraceptifs oraux et en patch.

Lopinavir et Ritonavir comprimés peut interagir avec les agents contre les troubles érectiles (ex : sildénafil, tadalafil, vardenafil). Vous ne devez jamais prendre vardenafil avec Lopinavir et Ritonavir comprimés. Si vous prenez sildénafil ou tadalafil avec Lopinavir et Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg, parlez avec votre médecin ou prestataire de soin des interactions possibles avec d'autres médicaments et des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez des corticostéroïdes comme dexaméthasone, prednisolone ou fluticasone. Cela inclus l'utilisation d'inhalateurs nasaux ou oraux contre la rhinite ou l'asthme. Lopinavir et Ritonavir comprimés peut augmenter les niveaux sanguins de ces médicaments et causer des effets indésirables graves (syndrome de Cushing avec hypertension, diabètes, face arrondie, perte de gras dans les bras et les jambes ainsi qu'une réduction de production corporelle de l'hormone cortisol). Votre médecin peut souhaiter réduire la dose de stéroïde ou surveiller plus attentivement les effets indésirables.

Prise d'autres médicaments
Il est important que vous préveniez votre médecin, prestataire de soin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris n'importe quel autre médicament, y compris des médicaments sans ordonnance. Ils peuvent affecter l'action de Lopinavir et Ritonavir comprimés, ou Lopinavir et Ritonavir comprimés peut affecter leur action (voir également ci-dessus, sections « ne prenez pas Lopinavir et Ritonavir comprimés » et « soyez prudent avec Lopinavir et Ritonavir comprimés »). Les effets indésirables de chaque médicament peuvent empirer et/ou les médicaments peuvent devenir moins efficaces. Votre médecin peut parfois décider d'ajuster la dose de Lopinavir et Ritonavir comprimés ou celle de l'autre médicament. Les exemples de médicaments qui sont ou peuvent être inadaptés avec Lopinavir/Ritonavir comprimé ou ceux pour lesquelles un ajustement de dose peut être nécessaire, incluent :
Éfavirenz (contre le VIH)
Rifampicine, Rifabutine (contre la tuberculose)
Clarithromycine, érythromycine (contre les infections bactériennes)
Voriconazole, itraconazole, ketoconazole (contre les infections fongiques)
Atovaquone, halofantrine, quinine, chloroquine (contre le paludisme)
Méthadone, fentanyl, propoxiphene, meperidine (analgésiques opiacés, pour traiter la douleur intense) Amiodarone, bepridil, quinidine, propafenone, digoxine, verapamil (contre les battements de cœur anormaux) Théophylline (pour traiter l'asthme)
Ifosfamide, vincristine, vinblastine, etoposide (pour traiter le cancer) Warfarine (pour prévenir les caillots sanguins)
Carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine, phénobarbital (pour traiter les crises)
Trazodone, bupropion (contre la dépression)
Pimozide, clozapine (contre la schizophrénie) Astemizole, terfenadine (contre les allergies)
Diltiazem, amlodipine, felodipine, nifedipine, nicardipine (inhibiteurs calciques, pour traiter la pression sanguine élevée) Simvastatin, lovastatin, atorvastatine, rosuvastatine (pour baisser le cholestérol sanguin)
Cyclosporine A, Tacrolimus, sirolimus (pour réduire la réponse du système immunitaire, ex : après une transplantation d'organe) Ethinylestradiol, noréthindrone (contraceptifs)
Sildénafil, tadalafil, vardenafil (pour traiter les troubles érectiles (« impuissance » masculine))
Triazolam, clorazepate, diazépam, estazolam, flurazepam, midazolam, alprazolam (sédatifs, utilisés pour traiter l'anxiété et favoriser le sommeil)
Fluticasone, prednisolone (corticostéroïdes, pour le traitement d'inflammations et d'autres maladies comme l'asthme ou l'arthrite rhumatoïde)
Alfuzosine (contre l'agrandissement de la prostate)
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergovine (pour traiter les maux de tête migraineux) Cisapride (contre certains problèmes d'estomac)
Millepertuis (remède à base de plante contre l'anxiété et la dépression)

Prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés avec de la nourriture et des boissons
Lopinavir et Ritonavir comprimés peut être pris avec ou sans nourriture.

Grossesse et allaitement
Les femmes enceintes ou allaitantes ne doivent pas prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés à moins que cela ne soit spécifiquement orienté par le médecin. Soyez sûre de prévenir immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte. Si vous souhaitez allaiter votre bébé, vous devez demander conseil à votre médecin ou prestataire de soin concernant les risques et bénéfices. Un traitement de la mère et/ou de l'enfant avec des médicaments peut être nécessaire.

Il est généralement recommandé aux femmes infectées par le VIH de ne pas allaiter leurs enfants à cause de la possibilité de transmettre le VIH au bébé à travers le lait maternel.

Conduite et utilisation de machines
Lopinavir et Ritonavir comprimés peut causer des effets indésirables comme des étourdissements ou des maux de tête qui peuvent affecter votre capacité à conduire ou utiliser des machines.

3. COMMENT PRENDRE LOPINAVIR ET RITONAVIR COMPRIMÉS
Prenez toujours Lopinavir et Ritonavir comprimés exactement de la façon dont votre médecin ou prestataire de soin vous l'a dit. Si vous n'êtes pas sûr, vérifiez avec votre médecin, prestataire de soin ou pharmacien.

La dose habituelle pour les adultes et les enfants de plus de 40 kg est de deux comprimés, deux fois par jour (toutes les 12 heures).

Les enfants pesant entre 25 et 40 kg doivent prendre deux comprimés le matin et un comprimé le soir.

Lopinavir et Ritonavir comprimés n'est pas recommandé pour les enfants pesant moins de 25 kg car une réduction de dose appropriée au poids de l'enfant ne peut pas être faite.

Enfants pesant 10 kg ou plus :
La dose habituelle dépend du poids comme détaillé dans le tableau ci-dessous.

Poids corporel	**Nombre de comprimés**	
	Matin	
10 à 13,9 kg	2	1
14 à 19,9 kg	2	2
20 à 24,9 kg	3	2
25 à 34,9 kg	3	3

Le médecin prescripteur ou le prestataire de soin peut ajuster la dose en cas de co-traitement comme par exemple avec certains autres médicaments anti-VIH.

Enfants pesant moins de 10 kg :
Lopinavir et Ritonavir comprimés 100 mg/25 mg n'est pas recommandé pour les enfants pesant moins de 10 kg.

Enfants pesant 35 kg ou plus, adolescents et adultes :
Pour ces groupes de patients, d'autres formulations fixées par la dose avec des quantités plus élevées de substances actives sont disponibles.

Prenez chaque dose de Lopinavir et Ritonavir comprimés à environ 12 heures d'intervalle. Lopinavir et Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg doit être avalé entier et non mâché, cassé ou écrasé.

Avalez Lopinavir et Ritonavir comprimés avec de l'eau ou une autre boisson. Lopinavir et Ritonavir comprimés peut être pris avec ou sans nourriture.

Avant de commencer à prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés, les nourrissons et les jeunes enfants doivent être évalués concernant leur capacité à avaler des comprimés intacts. Si un enfant n'est pas capable d'avaler sérieusement Lopinavir et Ritonavir comprimés, une formulation liquide de Lopinavir et ritonavir (ex : une solution orale) doit être utilisée.

Si vous prenez plus de Lopinavir et Ritonavir comprimés que vous n'auriez dû
Si vous avez pris trop de comprimés ou si quelqu'un en a accidentellement avalé, il n'y a pas de danger immédiat. Cependant, vous devez contacter votre médecin, prestataire de soin ou le département d'urgence de l'hôpital le plus proche pour obtenir des conseils supplémentaires.

Si vous oubliez de prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés
Si vous oubliez accidentellement une dose et que vous le remarquez dans les 6 heures, prenez la dose dès que possible. Prenez la prochaine dose selon l'horaire prévu. Si vous le remarquez plus tard, prenez uniquement votre dose normale au moment de la prochaine dose. Ne prenez pas de double dose pour masquer des doses individuelles oubliées.

Si vous arrêtez de prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés
Puisque votre médicament contrôle et ne guérit pas votre pathologie, vous aurez normalement besoin de le prendre de façon continue. Vous ne devez pas arrêter de prendre votre traitement à moins que votre médecin ou prestataire de soin ne vous ait dit de le faire. Utiliser Lopinavir et Ritonavir comprimés comme indiqué vous donne la meilleure chance d'éviter le développement

de résistance au virus par le produit. Si un effet indésirable vous empêche de prendre Lopinavir et Ritonavir comprimés comme indiqué, prévenez immédiatement votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, demandez conseil à votre médecin, prestataire de soin ou pharmacien.

4. EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Comme tous les médicaments, Lopinavir et Ritonavir comprimés peut causer des effets indésirables, même si tout le monde ne les a pas. Lors du traitement du VIH, il n'est pas toujours possible de différencier les effets indésirables causés par Lopinavir et Ritonavir comprimés et ceux causés par d'autres médicament que vous pourriez prendre en même temps, ou par la maladie du VIH. À ce titre, il est important que vous informiez votre médecin ou prestataire de soin de tous les changements de votre santé.

Les effets indésirables listés ci-dessous ont été signalés principalement dans des études sur des adultes. Chez les enfants, la nature des effets indésirables est similaire à celle vue chez les adultes.

Effets indésirables **TRÈS COMMUNS** (affectent plus d'1 utilisateur sur 10) :
– Diarrhée ;
– Anormalités dans les tests sanguins suivants :
– Cholestérol élevé (une forme de graisse)
– Triglycérides élevés (une forme de graisse)
– GGT élevé (un type d'enzyme hépatique).

Informations supplémentaires concernant le cholestérol et les triglycérides :
Les risques de complications à long terme comme une attaque cardiaque ou un AVC dus à des triglycérides ou du cholestérol élevés ne sont pas connus à l'heure actuelle.

Votre médecin va vous surveiller et peut vous prescrire d'autres médicaments si nécessaire.

Des augmentations importantes de la quantité de triglycérides (graisses dans le sang) ont été considérées comme étant un facteur de risque de pancréatite.

Effets indésirables **COMMUN**S (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 100) :
– Changements de morphologie due aux changements de distribution de graisse (redistribution, accumulation ou perte de graisse corporelle). Ils peuvent inclure une perte de graisse des jambes, des bras ou du visage, une augmentation de graisse de l'abdomen (ventre) et d'autres organes internes, un agrandissement de la poitrine et des masses graisseuses en bas du cou (« bosse de bison »). La cause et les effets sur la santé à long terme de ces pathologies ne sont pas connus à l'heure actuelle. Prévenez votre médecin ou prestataire de soin si vous remarquez des changements de morphologie dus à des changements de distribution du gras.
– Maux de tête
– Difficultés à dormir ;
– Manque de force et d'énergie ;
– Nausée, vomissement, douleur abdominale. Prévenez votre médecin ou prestataire de soin si vous expérimentez ces effets indésirables, puisqu'ils peuvent suggérer une pancréatite (voir « Soyez prudent avec Lopinavir et Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg »).
– Selles anormales, maux d'estomac, flatulence
- Altération gustative
- Douleur
- Fièvre
- Irritation, acné
- Picotement ou engourdissement de la peau.
- Anormalités dans les tests sanguins suivant :
- Glucose élevé
- Amylase élevée (une enzyme digestive)
- Tests de la fonction hépatique anormaux

Effets indésirables **PEU COMMUNS** (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 1 000) :
- Nombre faible de globules rouges, nombre faible de globules blancs. Si le nombre de globules rouges est réduit, vous pouvez avoir des symptômes de fatigue ou d'essoufflement, et une réduction de votre nombre de globules blancs peut vous rendre enclin aux infections.
- agrandissement des ganglions lymphatiques
- un son dans une oreille ou les deux, comme un bourdonnement ou un sifflement
- une vision anormale, un trouble de l'œil
- cœur qui s'emballe, « cœur qui tremble » ou un martèlement, une attaque cardiaque, un gonflement et/ou une accumulation de fluide dans les poumons (œdème du poumon)
- abdomen élargi, constipation, bouche sèche, difficulté à avaler, inflammation du petit et du grand intestin, éructation, inflammation de l'œsophage, inhabilité à contrôler vos intestins, inflammation de l'estomac et de l'intestin, diarrhée sanglante, ulcérations de la bouche, inflammation du pancréas ; inflammation de la glande salivaire, inflammation de la bouche, ulcère buccal, inflammation des gencives.
- douleur à la poitrine, frissons, fièvre, symptômes de la grippe, accumulation de fluide dans les jambes et autour des chevilles (œdème).
- manque de fonctionnement des tests, syndrome de Cushing (une pathologie causée par des taux élevés de cortisol dans le sang), sous-fonction de la thyroïde.
- Inflammation de l'oreille moyenne, inflammation des bronches, inflammation des sinus, furoncles récurrents, infection bactérienne, infection virale.
- tolérance au glucose diminuée, gain de poids, perte de poids, bilirubine augmentée (un pigment de la bile), taux d'hormone altéré.
- calculs rénaux, urine anormale, albumine dans l'ruine, taux élevés de calcium dans l'urine, excès d'acide urique dans le sang.
- Inflammation de la vésicule biliaire, inflammation du foie, foie élargi, dépôts graisseux dans le foie, sensibilité du foie.
- déficience en vitamine, déshydration, accumulation de fluide dans les cellules ou les tissus, augmentation de l'appétit, excès d'acide lactique dans le sang, obésité, anorexie, diabète sucré, glucose élevé dans le sang, cholestérol faible dans le sang.
- articulations douloureuses, inflammation des articulations, douleur musculaire, mal de dos, troubles articulaires.
- étourdissement, perte ou trouble de la mémoire, perte de la capacité à coordonner les mouvements musculaires, maladie cérébrale dégénérative, perte de puissance de mouvement volontaire dans les muscles faciaux, augmentation de la tension musculaire, maladie ou anormalité du système nerveux, dommages aux nerfs du système nerveux périphérique, endormissement, tremblement, sens du goût altéré, migraine, mouvements involontaires anormaux.
- rêves étranges, agitation, anxiété, confusion, dépression, trouble de la capacité à contrôler les mouvements, émotion instable, diminution du désir sexuel, nervosité, pensées anormales.
- Éjaculation anormale, agrandissement des seins, agrandissement de la poitrine masculine, impotence, flux menstruel anormalement important ou étendu.
- Essoufflement, irritation et inflammation du nez, toux
- Perte de cheveux, peau sèche, eczéma, desquamation de la peau, éruption cutanée avec des points noirs ou des boutons, troubles unguéaux, démangeaison, accumulation de peau grasse, décoloration de la peau, ulcère de la peau, gonflement facial, vergeture.
- Tumeur bégnine de la peau, kystes.
- Pression sanguine élevée, inflammation veineuse liée à un caillot sanguin, inflammation des vaisseaux sanguins, varices, inflammation des veines profondes liée à un caillot sanguin, trouble vasculaire.

Effets indésirables **RARES** (affectent 1 à 10 utilisateurs sur 10 000) :
- Infection de la peau, inflammation de la peau ou des pores de cheveux, abcès autour de la zone rectale ;
- taille de la rate élargie
- perte d'appétit, baisse de taux de phosphate sanguins
- audition anormale, vertige
- bloc auriculo-ventriculaire sur un électrocardiogramme
- Hémorroïdes
- Inflammation de petits vaisseaux sanguins
- augmentation de taux de phosphatase alcaline dans le sang
- syndrome de reconstitution immunitaire.

Si n'importe quel effet indésirable devient grave, ou si vous remarquez des effets indésirables non listés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin, prestataire de soin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LOPINAVIR / RITONAVIR COMPRIMÉS

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver dans son emballage d'origine.
N'utilisez pas Lopinavir et Ritonavir comprimés après la date d'expiration qui est indiquée sur l'emballage.
Il n'est pas recommandé d'exposer ce produit à haute humidité en dehors de son emballage d'origine pendant plus de 2 semaines.
Ne jetez aucun médicament via les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Pour obtenir des informations sur ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.
« Si vous remarquez n'importe quel(s) effet(s) indésirable(s) de ce médicament, veuillez le signaler immédiatement via internet à l'adresse mail suivante : pharmacovigilance@aurobindo.com ».

Cette notice à été approuvé en 18.11.2023

1. DENOMINACIÓN DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO ACABADO
Lopinavir 100 mg y Ritonavir 25 mg USP comprimidos
Lopinavir 200 mg y Ritonavir 50 mg USP comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA
Cada comprimido de Lopinavir 100 mg y Ritonavir 25 mg USP recubierto con película contiene Lopinavir USP 100 mg y Ritonavir USP 25 mg.
Cada comprimido de Lopinavir 200 mg y Ritonavir 50 mg USP recubierto con película contiene Lopinavir USP 200 mg y Ritonavir USP 50 mg.
Para los excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA
Lopinavir 100 mg y Ritonavir 25 mg USP comprimidos son comprimidos en forma de cápsula recubiertos con película de color amarillo claro marcados con "D91" por un lado y lisos por el otro.
Lopinavir 200 mg y Ritonavir 50 mg comprimidos USP son comprimidos ovalados recubiertos con película de color amarillo claro, con la inscripción "X" por un lado y "28" por el otro.

4. DATOS CLÍNICOS
4.1 Indicaciones terapéuticas
Lopinavir y Ritonavir comprimidos está indicado para el tratamiento de adultos y niños infectados por el VIH-1 en combinación con otros agentes antirretrovirales.

La elección de Lopinavir y Ritonavir comprimidos para tratar a pacientes infectados por VIH-1 con inhibidores de la proteasa debe basarse en las pruebas individuales de resistencia viral y en los antecedentes de tratamiento de los pacientes (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración
Lopinavir and Ritonavir comprimidos deben ser recetados por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.
Lopinavir and Ritonavir comprimidos deben tragarse enteros y no masticarse, partirse ni triturarse.
La dosis recomendada de Lopinavir y Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg comprimidos para adultos y niños con un peso corporal de 35 kg o más (o con un área de superficie corporal [ASC] superior a 1,4 m2) es de dos comprimidos de 200/50 mg dos veces al día (lo que resulta en una dosis diaria total de 800/200 mg de Lopinavir y Ritonavir).

El área de superficie corporal se puede calcular con la siguiente ecuación:
ASC (m2) = √ (Altura (cm)*Peso (kg) / 3600).
Para niños con un peso corporal de 25 kg a 35 kg, la dosis recomendada es de dos comprimidos de 200/50 mg por la mañana y un comprimido de 200/50 mg por la noche (lo que resulta en una dosis total diaria de 600/150 mg de Lopinavir y Ritonavir).

Las dosis deben tomarse con aproximadamente 12 horas de diferencia.
Los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir se pueden tomar con o sin alimentos.
La siguiente tabla contiene las pautas de dosificación para Lopinavir y Ritonavir comprimidos 100 mg/25 mg, de acuerdo con las directrices de la OMS.

Peso corporal	Número recomendado de comprimidos de 100/25 mg	
	Mañana	Noche
10-13,9 kg	2	1
14-19,9 kg	2	2
20-24,9 kg	3	2
25-35 kg	3	3
> 35 kg	Utilizar la formulación para adultos (Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg)	

Ajustes de dosis:
En pacientes tratados conjuntamente con nevirapina o efavirenz se debe ajustar la dosis de Lopinavir y Ritonavir.
- En pacientes que pesan <15 kg, la dosis recomendada es de 12 mg de Lopinavir/3 mg de Ritonavir/kg de peso corporal administrados dos veces al día.
- Para pacientes que pesan >25 a 35 kg, a 11 mg de Lopinavir/2,75 mg de Ritonavir/kg de peso corporal dos veces al día.
- En pacientes con un peso > de 35 kg a 500 mg de Lopinavir/125 mg de Ritonavir (aumento del 25%) dos veces al día (ver sección 4.5).

Para permitir estos ajustes de dosis, debe utilizarse además otra formulación de Lopinavir y Ritonavir.

Niños:
Lopinavir y Ritonavir comprimidos no está indicado para niños que pesen menos de 25 kg, ya que no se pueden realizar reducciones de dosis adecuadas para el peso del niño.

No se recomienda el uso de Lopinavir y Ritonavir en niños que pesen menos de 10 kg debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.1).

Insuficiencia hepática: En pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática leve a moderada, se ha observado un aumento aproximado del 30% en la exposición a Lopinavir, pero no se espera que sea de relevancia clínica (ver sección 5.2). Dado que no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave, no se debe administrar a estos pacientes Lopinavir y Ritonavir comprimidos (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se debe tener precaución cuando se utilice Lopinavir y Ritonavir comprimidos en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
Lopinavir y Ritonavir comprimidos no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática grave.
Lopinavir y Ritonavir comprimidos no debe administrarse simultáneamente con agentes con una ventana terapéutica estrecha que son sustratos de CYP3A4, como amiodarona, bepedril, quinidina, propafenona, verapamilo, pimozida, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, midazolam oral, derivados del cornezuelo de centeno, simvastatina y lovastatina (lista no exhaustiva).
La inhibición del CYP3A4 por Ritonavir podría dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de estos agentes, lo que podría causar reacciones graves o potencialmente mortales (ver también secciones 4.4 y 4.5).
No se deben utilizar preparados a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) mientras se toma Lopinavir y Ritonavir debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y reducción de los efectos clínicos de Lopinavir y Ritonavir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
Pacientes con patologías coexistentes
Insuficiencia hepática: Lopinavir y Ritonavir comprimidos está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Los pacientes

con hepatitis B o C crónica y tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante para la hepatitis B o C, consulte la información relevante del producto para estos medicamentos.
Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluida la hepatitis crónica, tienen una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante la terapia antirretroviral combinada y deben ser monitoreados de acuerdo con la práctica estándar. Si hay evidencia de empeoramiento de la enfermedad hepática en tales pacientes, se debe considerar la interrupción o interrupción del tratamiento.

Hemofilia: Se han notificado casos de aumento del sangrado, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Se ha evocado una relación causal, aunque no se ha dilucidado el mecanismo de acción. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben ser conscientes de la posibilidad de un aumento de la hemorragia.

Reacciones adversas específicas
Elevaciones de lípidos: El tratamiento con Lopinavir y Ritonavir ha dado lugar a aumentos, a veces marcados, en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Las pruebas de triglicéridos y colesterol deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con Lopinavir y Ritonavir y a intervalos periódicos durante el tratamiento. Se debe prestar especial precaución a los pacientes con valores altos al inicio del estudio y con antecedentes de trastornos lipídicos. Los trastornos lipídicos deben ser manejados según sea clínicamente apropiado.

Pancreatitis: Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes que reciben Lopinavir y Ritonavir. En la mayoría de estos casos, los pacientes han tenido antecedentes de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados a pancreatitis. La elevación marcada de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de pancreatitis. Los pacientes con enfermedad avanzada por VIH pueden estar en riesgo de niveles elevados de triglicéridos y pancreatitis. Se debe considerar la pancreatitis si se presentan síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anomalías en los valores de laboratorio (como aumento de los valores séricos de lipasa o amilasa) que sugieren pancreatitis. Se debe evaluar a los pacientes que presenten estos signos o síntomas y suspender el tratamiento con Lopinavir y Ritonavir si se diagnostica pancreatitis (ver sección 4.8).

Hiperglucemia: Se ha notificado nueva aparición de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbación de la diabetes mellitus existente en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa. En algunos de estos casos, la hiperglucemia fue grave y también se asoció con cetoacidosis. Muchos pacientes tenían condiciones médicas confusas. No se ha establecido una relación causal entre el Lopinavir potenciado con Ritonavir y estos eventos.

Redistribución de grasa y trastornos metabólicos: La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por el VIH. Las consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidas. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Parece probable una conexión entre los inhibidores de la proteasa (IP) y la lipomatosis visceral, y entre ciertos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (ITIN), principalmente estavudina y zidovudina, y lipoatrofia, dada la evidencia disponible. Un mayor riesgo de lipodistrofia se ha asociado con factores individuales como la edad avanzada, y con factores relacionados con los medicamentos, como una mayor duración del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de los signos físicos de la redistribución de la grasa. Se debe considerar la medición de los lípidos séricos en ayunas y la glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según sea clínicamente apropiado (ver sección 4.8).
Síndrome de *Reactivación Inmune:* En pacientes infectados por el VIH con inmunodeficiencia severa preexistente, típicamente en las primeras semanas o meses después del inicio del TAR combinado, una reacción inflamatoria a pueden surgir patógenos oportunistas asintomáticos o residuales (p. ej., retinitis por CMV, infecciones micobacterianas, neumonía por Pneumocystis)que causen afecciones clínicas graves o agravamiento de los síntomas. El tratamiento debe ser instituido cuando sea necesario.

Osteonecrosis: Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión severa, mayor índice de masa corporal), se han reportado casos de osteonecrosis, particularmente en pacientes con enfermedad avanzada por VIH y/o exposición prolongada a la terapia antirretroviral combinada. Hasta ahora, esta enfermedad se ha reportado principalmente en adultos. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen consejo médico si experimentan dolores y molestias en las articulaciones, rigidez articular o dificultad en el movimiento.

Prolongación del intervalo PR: Se ha demostrado que Lopinavir y Ritonavir causan una prolongación asintomática moderada del intervalo PR en algunos sujetos adultos sanos. En raras ocasiones, bloqueo atroventricular de 2º o 3º grado en pacientes con cardiopatía estructural subyacente y anomalías preexistentes del sistema de conducción o en pacientes que reciben fármacos conocidos por prolongar el intervalo PR (como verapamilo o atazanavir) en pacientes que reciben Lopinavir y Ritonavir.
Lopinavir y Ritonavir comprimidos deben utilizarse con precaución en estos pacientes (ver secciones 4.8, 5.1 y 5.3).

Advertencias sobre interacciones específicas con otros medicamentos
Lopinavir y Ritonavir contiene Ritonavir, que es un inhibidor muy potente de la isoforma P450 CYP3A. Es probable que Lopinavir y Ritonavir Comprimidos 200 mg /50 mg aumente las concentraciones plasmáticas de medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y los acontecimientos adversos (ver secciones 4.3 y 4.5).

Rifampicina: No se recomienda la administración concomitante de Lopinavir y Ritonavir comprimidos con rifampicina.
La rifampicina en combinación con Lopinavir y Ritonavir provoca grandes disminuciones en las concentraciones de Lopinavir, lo que a su vez puede disminuir significativamente el efecto terapéutico de Lopinavir. Se puede lograr una exposición adecuada a Lopinavir y Ritonavir cuando se usa una dosis más alta de Lopinavir y Ritonavir, pero esto se asocia con un mayor riesgo de toxicidad hepática y gastrointestinal.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: La simvastatina y la lovastatina dependen en gran medida del CYP3A para el metabolismo; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Lopinavir y Ritonavir y simvastatina o lovastatina debido a un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis.
También se debe tener precaución y se debe considerar la reducción de las dosis si Lopinavir y Ritonavir comprimidos se utilizan simultáneamente con rosuvastatina o con atorvastatina, que se metabolizan a un menor medida por CYP3A4. Si está indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Agentes de prolongación del intervalo QT*:* Se debe tener especial precaución al prescribir Lopinavir y Ritonavir comprimidos y medicamentos conocidos por inducir la prolongación del intervalo QT.
Lopinavir y Ritonavir comprimidos podrían aumentar las concentraciones de los medicamentos coadministrados, lo que podría dar lugar a un aumento de sus acontecimientos adversos cardíacos asociados (ver también sección 4.3 y 4.5).

Agentes sedantes: Los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir no deben usarse concomitantemente con medicamentos fuertemente sedantes metabolizados por CYP3A, ya que esto puede provocar efectos excesivos. Tales medicamentos incluyen, entre otros, fentanilo, meperidina, propoxifeno, diazepam, alprazolam, triazolam y midazolam. La morfina y el oxazepam no son metabolizados por el CYP3A; sin embargo, debido a la inducción de glucuronidación, puede ser necesario un aumento de la dosis de estos fármacos cuando se trata conjuntamente con Lopinavir y Ritonavir comprimidos.

Anticonceptivos hormonales: En caso de administración concomitante de Lopinavir y Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg con anticonceptivos que contengan etinilestradiol, independientemente de la formulación (por ejemplo, oral o parche), se utilizarán métodos anticonceptivos de barrera o no hormonales. La disminución de la exposición sistémica al componente de estrógeno no solo puede afectar la eficacia anticonceptiva, sino que también puede conducir a alteraciones en el perfil de sangrado uterino.

Glucocorticoides: No se recomienda el uso concomitante de Lopinavir y Ritonavir comprimidos y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 a menos que el beneficio potencial del tratamiento supera el riesgo de efectos sistémicos de corticosteroides, incluyendo el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal (ver sección 4.5).

Otro
No se ha demostrado que el tratamiento con Lopinavir y Ritonavir comprimidos elimine el riesgo de transmisión de la infección por VIH por contacto sexual o por transferencia de sangre. Los pacientes deben continuar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión del VIH.

Las personas que toman Lopinavir y Ritonavir comprimidos aún pueden desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad del VIH y el SIDA.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
Lopinavir y Ritonavir contienen Lopinavir y Ritonavir, ambos inhibidores de la isoforma P450 CYP3A *in vitro*. La administración concomitante de Lopinavir y Ritonavir comprimidos y medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas del otro medicamento, que podría aumentar o prolongar sus reacciones terapéuticas y adversas (ver sección 4.3). Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg /50 mg no inhibe CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 a concentraciones clínicamente relevantes.

Se ha demostrado *in vivo* que Lopinavir y Ritonavir inducen su propio metabolismo y aumentan la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 y por glucuronidación. Esto puede dar lugar a una disminución de las concentraciones plasmáticas y a una posible disminución de la eficacia de los medicamentos coadministrados. Los medicamentos que están contraindicados específicamente debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de acontecimientos adversos graves se enumeran en la sección 4.3.

Todos los estudios de interacción, cuando no se indica lo contrario, se realizaron utilizando Lopinavir y Ritonavir cápsulas (Kaletra®) a la dosis de 400/100 mg dos veces al día.

La siguiente lista de interacciones medicamentosas con Lopinavir y Ritonavir comprimidos no es exhaustiva, pero es una selección de interacciones de supuesta importancia.

Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
ANTIINFECCIOSOS		
Antirretrovirales		
Estavudina	No estudiado, pero interacción no esperada	No es necesario ajustar la dosis.
Lamivudina	No estudiado, pero interacción no esperada	No es necesario ajustar la dosis.
Emtricitabina	No estudiado, pero interacción no esperada	No es necesario ajustar la dosis.
Zidovudina	No se espera interacción clínicamente relevante	No es necesario ajustar la dosis.
Abacavir (600 mg al día)	AUC de abacavir ↓ 30%	No se recomienda ajustar la dosis.
Tenofovir (300 mg al día)	AUC de tenofovir ↑ 30%	No se recomienda ajustar la dosis. Se debe monitorizar la función renal.
Efavirenz (600 mg d.c./ Lopinavir/ Ritonavir comprimidos 400/100 dos veces al día)	AUC de lopinavir ↓ 30-40%	En adultos, se recomienda un aumento del 25% de la dosis de Lopinavir/Ritonavir. Para la administración en niños durante la coadministración de efavirenz, ver sección 4.2.
Nevirapina (200 mg dos veces al día)	AUC de lopinavir ↓ 27%, Cmin ↓ 51% en comparación con los datos históricos	En adultos, se recomienda un aumento del 25% de la dosis de Lopinavir/Ritonavir. Dosificación en niños durante la administración coadministrada de nevirapina, ver sección 4.2.
Etravirina (1600 mg dos veces al día)	AUC de lopinavir ↓ 20% AUC de etravirina ↑ 17%	No es necesario ajustar la dosis.
Raltegravir (400 mg dos veces al día)	AUC de lopinavir ↔ AUC de raltegravir ↓ 30%	No es necesario ajustar la dosis.
Maraviroc (300 mg dos veces al día)	AUC de maraviroc ↑ 3,95 veces	En adultos, se recomienda reducir la dosis de maraviroc en un 50% cuando se trate conjuntamente con Lopinavir/Ritonavir.
Enfuvirtida	No estudiado, pero no se espera interacción.	No es necesario ajustar la dosis.
Atazanavir (300mg al día)	Atazanavir AUC sin cambios, Cmin ↑ 45% (en comparación con atazanavir/Ritonavir 300/100 mg al día) AUC de lopinavir inalterado	No se ha demostrado el beneficio de la coadministración de dos inhibidores de la proteasa (excepto Ritonavir como agente potenciador farmacocinético). Además, no se han establecido dosis adecuadas de inhibidores de la proteasa del VIH en combinación con Lopinavir/Ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia. Por lo tanto, generalmente no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir con otros indicadores principales. Si es administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/Se considera necesario 50 mg con IP, esto requiere una estrecha vigilancia.
Darunavir/Ritonavir (1200/100 mg discontinuo)	AUC de darunavir ↓ 41%, Cmin ↓ 45% en comparación con darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día de lopinavir AUC inalteradas.	
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 dos veces al día)	Amprenavir AUC ↓ 63% Cmin ↓ 65% Lopinavir AUC ↑37% Cmin ↑52%	
Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Indinavir (600mg al día)	AUC de indinavir inalteradas, Cmin ↑3,5 veces (en comparación con indinavir 800 mg tres veces al día). AUC de lopinavir inalteradas.	

Nelfinavir (1000 mg dos veces al día)	AUC de Lopinavir ↓ 27%, Cmin ↓ 38% AUC de nelfinavir ↑ 7% Cmin ↑ 86% (en comparación con nelfinavir 1250 mg dos veces al día)	
Saquinavir (800 mg dos veces al día)	AUC de saquinavir ↑ 30% (en comparación con saquinavir/ Ritonavir 1000/100 mg dos veces al día)	
Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg dos veces al día)	AUC de Lopinavir ↓ 47%, Cmin ↓ 70%	
Anti-micobacteriano		
Rifampicina (600 mg al día; Lopinavir/Ritonavir SGC 400/100 mg dos veces al día) Rifampicina (600 mg; Lopinavir/Ritonavir SGC 800/200 dos veces al día) Rifampicina (600 mg al día; Lopinavir/Ritonavir SGC 400/400 mg dos veces al día)	AUC de lopinavir ↓ 75%, Cmin ↓ 99% Lopinavir AUC sin cambios, Cmin ↓ 54% en comparación con Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg sin rifampicina. AUC de lopinavir sin cambios, Cmin ↓ 10%, en comparación con Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg sin rifampicina	La administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/No se recomienda 50 mg andrifampicinis (ver sección 4.4). La rifabutina es la rifamicina preferible en esta situación (ver más abajo). En adultos, si se considera inevitable la administración conjunta, el ajuste de lopinavir/ ritonavir a 400/400 mg dos veces al día ha permitido compensar el efecto inductor del CYP3A4- de la rifampicina. También en niños, se ha evaluado la dosificación de Lopinavir y Ritonavir en una proporción de dosis de 1:1. La dosis de Ritonavir debe aumentar sólo después de que se haya iniciado el tratamiento con rifampicina. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar efectos secundarios y eficacia terapéutica.
Rifabutina (150 mg al día)	AUC de rifabutina ↑ 3 veces; 25-O-deacetilrifabutina (metabolito activo) AUC ↑ 47,5 veces, en comparación con rifabutina 300 mg al día	En adultos, la dosis de rifabutina debe reducirse en un 75%; es decir, a 150 mg cada dos días, o 150 mg tres veces por semana, y la seguridad debe controlarse estrechamente. No se dispone de estudios sobre la dosificación de rifabutina en el tratamiento conjunto con Lopinavir/Ritonavir en niños.
Otros antiinfecciosos		
Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Claritromicina (500 mg dos veces al día, junto con Ritonavir 200 mg dos veces al día)	AUC de clamaritromicina ↑ 77%; 14-OH-claritromicina (metabolito activo) AUC ↓ 100%	Dosis de claritromicina superiores a 1 g/día*no debe administrarse con Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg. Para pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina (para más detalles, ver Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de los productos que contienen claritromicina).
Eritromicina	No hay datos de interacción disponibles. Los niveles de eritromicina pueden aumentar	Co-administrar con precaución y controlar los efectos adversos.
Ácido fusídico	No hay datos de interacción disponibles. Se espera que la exposición al ácido fusídico aumente.	Se debe evitar la administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg y ácido fusídico administrado sistémicamente, ya que esto puede provocar hepatotoxicidad.
Vorizonazol (200 mg dos veces al día, junto con Ritonavir 100 mg dos veces al día)	AUC de voriconazol ↓ 39%	Coadministración de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/Se deben evitar 50 mg y voriconazol debido al riesgo de fracaso terapéutico secundario a una baja exposición al voriconazol. Si se considera necesario, se debe controlar cuidadosamente el efecto terapéutico de voriconazol y, si es posible, medir la concentración plasmática.
Itraconazol		La exposición al itraconazol puede aumentar. No se recomiendan dosis > 200 mg/d.*
Ketoconazol		La exposición al ketoconazol puede aumentar. No se recomiendan dosis > 200 mg/d.*
Fluconazol		No se espera interacción.
Sulfametoxazol/trimetoprima		No se espera interacción.
Atovacuona		La exposición a atovacuona puede disminuir. El efecto terapéutico debe ser monitoreado cuidadosamente.
Derivados de la artemisinina		No hay datos disponibles. Sin embargo, los derivados de la artemisinina se metabolizan en metabolitos activos por CYP3A. Los supuestos efectos de interacción no están claros. Si se administra, controlar la eficacia y seguridad de las artemisininas
Halofantrina		La halofantrina prolonga el intervalo QT y es metabolizada por el CYP3A. La administración concomitante con Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg está contraindicada (ver sección 4.3).
Lumefantrina (480 mg dos veces al día)	AUC de lumefantrina ↑ 193%	Lumefantrina y Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg deben administrarse conjuntamente con precaución.
Medicamentos por áreas terapéuticas	**Interacción**	**Recomendaciones relativas a la coadministración**
Quinina (dosis única de 600 mg, Ritonavir 200 mg dos veces al día)	AUC y Cmax de quinina ↑ 4 veces (Interacción farmacocinética entre Ritonavir y quinina.	Dado que la quinina puede prolongar el intervalo QT, se debe evitar la administración concomitante a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo.
Sulfadoxina/pirimetamina	No estudiado, pero no se espera interacción.	No es necesario ajustar la dosis.

Doxiciclina	No estudiado, pero no se espera interacción.	No es necesario ajustar la dosis.
Cloroquina	Los niveles de cloroquina pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A.	Co-administrar con precaución y controlar la toxicidad de la cloroquina.
Mefloquina	No estudiado, pero no se espera interacción.	No es necesario ajustar la dosis.
ANALGÉSICOS		
Buprenorfina (16 mg al día)	Buprenorfina y norbuprenorfina AUC ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Metadona (dosis única de 5 mg)	AUC de metadona ↓ 53%	Controle los síntomas de abstinencia de metadona y aumente la dosis de metadona si es necesario.
Morfina	Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de glucuronidación.	El aumento de la dosis puede ser necesario para mantener el efecto terapéutico.
Fentanilo, Propoxifeo		Es probable que la administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas, por lo que el propoxifeno de Offentanyland está contraindicado (ver sección 4.3).
Meperidina		El uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y meperidina está contraindicada debido a aumentos en las concentraciones del metabolito normeperidina que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios del SNC (por ejemplo, convulsiones).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona Bepridil Quinidina Propafenona		La administración concomitante con Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg es probable que dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, encainida, flecainida, propafenona y quinidina, y es por lo tanto, está contraindicado (ver sección 4.3).
Digoxina (0,4 mg SD + Ritonavir 200 mg dos veces al día)	AUC de digoxina: ↑ 22%. El Ritonavir puede aumentar los niveles de digoxina debido a la modificación del flujo de digoxina mediado por la glicoproteína P.	Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles de digoxina cuando digoxina se administra concomitantemente con Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg .
ANTIASMÁTICO		
Teofilina		Puede ser necesario un aumento de la dosis de teofilina debido a la inducción del CYP1A2. Monitorizar la eficacia clínica y la concentración plasmática de teofilina si es posible.
AGENTES ANTICANCERÍGENOS		
Ifosfamida Vincristina Vinblastina Etopósido	Las concentraciones séricas de ifosfamida, vincristina, vinblastina y etopósido pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A.	Esto puede dar lugar a un aumento de la incidencia y la gravedad de los eventos adversos. Estos agentes y Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg deben administrarse conjuntamente con precaución.
ANTICOAGULANTE		
Warfarina		Los niveles de S-warfarina pueden disminuir, lo que lleva a una reducción de la anticoagulación debido a la inducción de CYP1A2 y CYP2C9 por Ritonavir. Sin embargo, en algunos pacientes con metabolismo aberrante, el efecto de la warfarina puede aumentar Las alteraciones de la dosis de warfarina pueden ser necesarias, y el INR debe ser monitoreado de cerca.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina	La administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y carbamazepina podría dar lugar a una interacción bidireccional, con un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina (debido a la inhibición del CYP3A) y disminución de los niveles de lopinavir (debido a la inducción de enzimas hepáticas).	Debe evitarse la coadministración. Si se considera necesario, controlar la eficacia clínica y la seguridad, y las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y Lopinavir si es posible.
Fenitoína	La administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg y fenitoína puede dar lugar a una interacción bidireccional, con niveles disminuidos de fenitoína y Lopinavir.	Debe evitarse la administración conjunta. Si se considera necesario, monitorizar la eficacia clínica y las concentraciones plasmáticas defenitoína y Lopinavir si es posible.
Lamotrigina (100 mg dos veces al día)	AUC de lamotrigina ↓ 50%	Monitorizar la eficacia y, si es posible, la concentración plasmática de lamotrigina. Puede ser necesario un aumento de la dosis de lamotrigina.
Fenobarbital		Se debe evitar la administración concomitante, ya que la disminución de los niveles de Lopinavir puede resultar debido a la inducción de enzimas hepáticas por fenobarbital. Si se considera necesaria la administración conjunta, controlar la eficacia y, si es posible, los niveles plasmáticos de lopinavir.
Ácido valproico	Probablemente ninguna interacción clínicamente relevante	Controlar la eficacia y la seguridad. Probablemente no será necesario ajustar la dosis.
ANTIDEPRESIVOS		

Trazodona (dosis única de 50 mg; Ritonavir 200 mg dos veces al día)	AUC de trazodona ↑ 2,4 veces	Si trazodona se coadministra con Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg, la combinación debe usarse con precaución, iniciando trazodona en la dosis más baja y monitoreando la respuesta clínica y la tolerabilidad.
ANTIPSICÓTICOS		
Pimozida		Coadministración de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y pimozida está contraindicado, ya que la inhibición del CYP3A puede aumentar la concentración plasmática de pimozida (ver sección 4.3).
Clozapina		Coadministrar con precaución, ya que Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg puede aumentar los niveles plasmáticos de clozapina.
ANTIHISTAMÍNICOS		
Astemizol Terfenadina		La administración concomitante con Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg es probable que dé lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
***BLOQUEADORES DE LOS CANALES* DE CALCIO**		
Verapamilo		Co-administración de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y verapamilo está contraindicado, ya que el aumento de los niveles plasmáticos de verapamilo podría causar bloqueo AV (ver sección 4.3).
Diltiazem		Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg / 50 mg y diltiazem no deben ser coadministrados, ya que el aumento de los niveles plasmáticos de diltiazem podría causar bloqueo AV.
Amlodipina Felodipina Nifedipina		Coadministrar con precaución. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos adversos cuando se administre conjuntamente Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y amlodipino, felodipino, nifedipino u otros bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos, desde el bloqueo de CYP3A por Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg pueden causar niveles plasmáticos más altos de estos medicamentos.
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA reductasa		
Simvastatina lovastatina		Co-administración de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg está contraindicado, ya que es probable que conduzca a un aumento de los niveles plasmáticos de simvastatina o lovastatina y, por lo tanto, a un mayor riesgo de rabdomiólisis (ver sección 4.3).
Atorvastatina (20 mg al día)	AUC de atorvastatina ↑ 5,9 veces	Si se administra conjuntamente, se debe utilizar la dosis inicial más baja posible de atorvastatina, y se debe monitorizar estrechamente la eficacia y seguridad del paciente (ver sección 4.4.).
Rosuvastatina (20 mg al día)	AUC de rosuvastatina ↑ 2,1 veces	Si se administra conjuntamente, se debe utilizar la dosis inicial más baja posible de rosuvastatina, y se debe monitorizar estrechamente la eficacia y seguridad del paciente (ver sección 4.4).
Pravastatina (20 mg al día)	AUC de pravastatina ↑ 33%	No es necesario ajustar la dosis.
Fluvastatina	No se espera interacción clínicamente relevante	No es necesario ajustar la dosis.
INMUNODEPRESORES		
Ciclosporina A	Tras el inicio del tratamiento con IP potenciado con Ritonavir, fue necesaria una reducción de la dosis de ciclosporina A al 5-20% de la dosis previa para mantener los niveles de ciclosporina A dentro del rango terapéutico.	Co-administrar solamente, si la monitorización terapéutica de la ciclosporina está disponible. Reducir la dosis de ciclosporina y controlar estrechamente las concentraciones plasmáticas.
Tacrolimus	La dosis de tacrolimus, necesaria para mantener las concentraciones terapéuticas, a menudo ha sido < del 2% cuando se coadministra con un IP potenciado, en comparación con cuando se administró tacrolimus sin IP.	Coadministrar sólo si se dispone de monitorización farmacológica terapéutica de tacrolimus. Reducir la dosis de tacrolimus y vigilar estrechamente las concentraciones plasmáticas.
ANTICONCEPTIVOS HORMONALES		
Etinilestradiol 0,035 mg Noretindrona 1 mg	AUC de etinilestradiol ↓ 42% AUC de noretindrona ↓ 17%	Debido a las reducciones concentraciones de estradiol de sinetinil, la eficacia anticonceptiva puede verse afectada. Se deben utilizar métodos anticonceptivos (adicionales) de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales (ver sección 4.4).
***INHIBIDORES DE* PDE5**		
Sildenafil (100 mg SD, Ritonavir 500 mg dos veces al día)	AUC de sildenafil ↑ 11 veces	Coadministrar con precaución. Las dosis de sildenafil no deben exceder los 25 mg en 48 horas.*
Tadalafilo (20 mg DE; Ritonavir 200 mg dos veces al día)	AUC de tadalafilo ↑ 124%	Coadministrar con precaución. Las dosis de tadalafilo no deben exceder los 10 mg cada 72 horas.*
Vardenafilo (dosis única de 5 mg ; Ritonavir 600 mg dos veces al día)	AUC de vardenafilo ↑ 49 veces	Co-administración de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y vardenafilo está contraindicado (ver sección 4.3).
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Triazolam (0,125 mg DE; Ritonavir 200 mg, 4 dosis)	AUC de triazolam ↑ > 20 veces (sin estado estacionario)	Es probable que la administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam		Es probable que la administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg / 50 mg produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam y flurazepam, a través de la inhibición del CYP3A, y por lo tanto contraindicado (ver sección 4.3).

Midazolam	AUC de midazolam (oral) ↑ AUC de 13 veces (parenteral) ↑ 4 veces	Co-administración de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg y midazolam oral está contraindicado (ver sección 4.3). Si Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg se coadministra con midazolam parenteral, debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos o un entorno similar que garantice una estrecha monitorización clínica y un manejo médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Se debe considerar una dosis reducida, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
Alprazolam	El metabolismo del alprazolam se inhibió tras la introducción del ritonavir. Después del uso de ritonavir durante 10 días, no se observó ningún efecto inhibitorio.	Se debe tener precaución durante los primeros días cuando alprazolam se coadministracon Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg, antes de que se desarrolle la inducción del metabolismo del alprazolam.
Oxazepam	Debido a la inducción de glucuronidación, el aclaramiento de oxazepam puede aumentar	Controle la eficacia del oxazepam y aumente la dosis si es necesario.
ESTEROIDES		
Aerosol nasal acuoso de propionato de fluticasona (0,2 mg al día; Ritonavir 100 mg dos veces al día)	AUC de fluticasona ↑ 350 veces	Administración concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/No se recomiendan 50 mg y fluticasona u otros corticosteroides inhalados (p. ej., budesonida, mometasona) que son sustratos del CYP3A, a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides (ver sección 4.4.). Se debe preferir el uso de un corticosteroide que no sea un sustrato de CYP3A (por ejemplo, beclometasona).
Prednisolona (20 mg DE; Ritonavir 200 mg dos veces al día)	AUC de prednisolona ↑ 30%	Controle la eficacia de los corticosteroides y los efectos secundarios y ajuste la dosis si es necesario.
MISCELÁNEO		
Alfuzosina	Es probable que los comprimidos de Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg aumenten las concentraciones plasmáticas de alfuzosina.	Debe evitarse la combinación.
Dihidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergovina		La administración concomitante de derivados del cornezuelo de centeno y de Lopinavir/Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg está contraindicada, ya que es probable que dé lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de los derivados del cornezuelo de centeno (ver sección 4.3).
Cisaprida		La administración concomitante de cisaprida y Lopinavir/Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg está contraindicada, ya que es probable que dé lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de cisaprida (ver sección 4.3).
Palabra de San Juan		Los niveles séricos de Lopinavir pueden disminuir debido al uso concomitante de la preparación a base de hierbas hierba de San Juan. La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

* Estas dosis se refieren al tratamiento en pacientes adultos Las preocupaciones de interacción, sin embargo, deben considerarse de relevancia también en el tratamiento de pacientes pediátricos.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo: Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, pero los datos disponibles no apoyan un potencial teratogénico en los seres humanos.

Lopinavir y Ritonavir comprimidos sólo deben usarse durante el embarazo si el beneficio supera claramente el riesgo.

Lactancia: Los estudios en ratas revelaron que Lopinavir se excreta en la leche. Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna. Se recomienda que las madres infectadas por el VIH no amamanten para evitar la transmisión del VIH. Sólo en circunstancias específicas se podría considerar que los beneficios de la lactancia materna superan los riesgos. Se deben consultar las directrices oficiales de tratamiento más recientes (por ejemplo, las publicadas por la OMS) antes de asesorar a los pacientes sobre este asunto.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el estado clínico del paciente y el perfil de reacciones adversas de {nombre del producto} deben tenerse en cuenta al considerar la capacidad del paciente para conducir o manejar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables:

La reacción adversa más común asociada con el tratamiento con Lopinavir es diarrea y generalmente fue de gravedad leve a moderada. Además, la dislipidemia, incluyendo hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia son frecuentes, y pueden requerir tratamiento farmacológico o la interrupción del tratamiento con Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg.

Es importante tener en cuenta que se han notificado casos de pancreatitis en pacientes que reciben Lopinavir potenciado con ritonavir. Además, se han notificado aumentos raros en el intervalo PR durante el tratamiento con Lopinavir potenciado con Ritonavir.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada a grave con relación posible o probable con Lopinavir/Ritonavir. Las reacciones adversas se muestran por sistema de clasificación de órganos. Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a < 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Efectos adversos en estudios clínicos en pacientes adultos		
Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Investigaciones Frecuentes (Grado 3 o 4)	Muy frecuentes (Grado 3 o 4)	Los triglicéridos en sangre aumentaron, el colesterol en la sangre aumentó, la glutamiltransferasa aumentó
Poco frecuente Raro	Aumento de la glucosa en sangre, aumento de la amilasa en sangre, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, pruebas de función hepática anormales	

	Tolerancia a la glucosa disminuida, bilirrubina en sangre aumentada, aclaramiento renal de creatinina disminuida, lipasa aumentada, aumento de peso, peso disminuido, nivel hormonal anormal, prueba de laboratorio anormal	
	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	
Trastornos cardíacos Raro	Poco frecuente	Infarto de miocardio[1], palpitaciones
	Bloqueo auriculoventricular	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Raro	Poco frecuente	Anemia, leucopenia, linfadenopatía
	Esplenomegalia	
Trastornos del sistema nervioso Poco frecuente	Frecuente	Dolor de cabeza, parestesia
	Trastorno extrapiramidal, migraña, parálisis facial, encefalopatía, mareos, amnesia, coordinación anormal, hipertonía, neuropatía, neuropatía periférica, somnolencia, temblor, ageusia, disgeusia , discinesia	
Trastornos oculares	Poco frecuente	Alteración visual
Trastornos del oído y del laberinto Raro	Poco frecuente	Acúfeno
	Vértigo, hiperacusia	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Edema pulmonar, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales Frecuente Poco frecuente Raro	Muy frecuente	Diarrea
	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, heces anormales, dispepsia, flatulencia, trastorno gastrointestinal	
	Colitis hemorrágica, pancreatitis[2], enterocolitis, esofagitis, estreñimiento, incontinencia fecal, distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, boca seca, disfagia, eructos, gastritis, ulceraciones bucales, estomatitis, periodontitis	
	Hemorroides	
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Nefrolitiasis, nefritis, albuminuria, hipercalcinuria, anomalía urinaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción, lipodistrofia adquirida, acné
	Poco frecuente	Alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, dermatitis alérgica, piel seca, trastorno ungueal, prurito, seborrea, decoloración de la piel, úlcera cutánea, hiperhidrosis, estrías cutáneas
	Raro	Capilaritis idiopática
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Artralgia, osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, artropatía
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Síndrome de *Cushing*, hipotiroidismo, hipogonadismo masculino,
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Diabetes mellitus, deshidratación, acidosis láctica, edema, aumento del apetito, obesidad, anorexia, hiperglucemia, hipocolesteremia, lipomatosis, hiperuricemia, hipovitaminosis
	Raro	Hipofosfatemia, disminución del apetito
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Gastroenteritis, otitis media, bronquitis, sinusitis, sialadenitis, furunculosis, infección bacteriana, infección viral, faringitis, gripe, rinitis
	Raro	Celulitis, foliculitis, absceso perineal
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasia benigna de la piel
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Hipertensión, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, vasculitis, vena varicosa, angiopatía
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, dolor
	Poco frecuente	Dolor torácico, dolor torácico subesternal, escalofríos, pirexia, malestar general, edema periférico, edema facial, interacción medicamentosa, quiste
Trastornos del sistema inmunitario	Poco frecuente	Hipersensibilidad a los medicamentos
	Raro	Síndrome de reconstitución inmune
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuente	Hepatitis, colecistitis, esteatosis hepática, hepatomegalia, sensibilidad hepática
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco frecuente	Amenorrea, menorragia, trastorno de la eyaculación, disfunción eréctil, aumento de los senos, ginecomastia

Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
	Poco frecuente	Agitación, ansiedad, estado de confusión, depresión, labilidad afectiva, sueños anormales, disminución de la libido, nerviosismo , pensamiento anormal

[1] Este evento tuvo un desenlace fatal.
[2] Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

Pacientes pediátricos
En niños de 2 años de edad y mayores, la naturaleza del perfil de seguridad es similar a la observada en adultos.

Efectos adversos en estudios clínicos en pacientes pediátricos		
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección viral
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Perversión del gusto
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Estreñimiento, vómitos, pancreatitis*
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción cutánea, piel seca
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Fiebre
Investigaciones	Frecuente (Grado 3 o 4)	Aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada, disminución de la hemoglobina, disminución de las plaquetas, aumento del sodio, aumento del potasio, aumento del calcio, aumento de la bilirrubina, aumento de la ALT, aumento del AST, aumento del colesterol total, aumento de amilasa, aumento del ácido úrico, disminución del sodio, disminución del potasio, disminución del calcio, disminución de los neutrófilos

*Ver sección 4.4: Pancreatitis y lípidos

4.9 Sobredosis
Hasta la fecha, existe una experiencia humana limitada de sobredosis aguda con Lopinavir y Ritonavir.
Los signos clínicos adversos observados en perros incluyeron salivación, emesis y diarrea/heces anormales. Los signos de toxicidad observados en ratones, ratas o perros incluyeron disminución de la actividad, ataxia, emaciación, deshidratación y temblores.
No existe un antídoto específico para la sobredosis con Lopinavir/Ritonavir comprimidos. El tratamiento de la sobredosis con Lopinavir y Ritonavir comprimidos debe consistir en medidas generales de apoyo que incluyen la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, la eliminación del principio activo no absorbido debe lograrse mediante emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Dado que Lopinavir y Ritonavir se unen en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa para la eliminación significativa del principio activo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propiedades farmacodinámicas
Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la proteasa, código ATC: J05AE06

Mecanismo de acción: Lopinavir proporciona la actividad antiviral de los comprimidos de Lopinavir/Ritonavir. El Lopinavir es un inhibidor de las proteasas VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene la escisión de la poliproteína *gag-pol*, lo que resulta en la producción de virus inmaduros y no infecciosos.

Actividad antiviral in vitro: La actividad antiviral in vitro de Lopinavir contra cepas de VIH clínicas y de laboratorio se evaluó en líneas celulares linfoblásticas, gravemente infectadas y periféricas. linfocitos sanguíneos, respectivamente. En ausencia de suero humano, la media de IC50 de Lopinavir contra cinco cepas diferentes de laboratorio de VIH-1 fue de 19 nM. En ausencia y presencia de 50% de suero humano, la media de IC_{50} de Lopinavir contra VIH-1 $_{IIIB}$ en células MT4 fue de 17 nM y 102 nM, respectivamente. En ausencia de suero humano, la IC50 media de Lopinavir fue de 6,5 nM contra varios aislados clínicos de VIH-1. El Lopinavir también tiene actividad in vitro contra el VIH-2, con valores medios de IC_{50} similares a los observados para el VIH-1.

Actividad antiviral según la resistencia genotípica/fenotípica: La resistencia *de novo* en pacientes sin tratamiento previo con virus de tipo salvaje que fracasó con Lopinavir potenciado con ritonavir en combinación con ITIN es raro, siempre que el paciente sea monitoreado regularmente para la carga viral (por ejemplo, 2-4 veces al año después de alcanzar el ARN-VIH indetectable). Por ejemplo, en el ensayo pivotal de fase tres de Lopinavir potenciado con ritonavir (Kaletra®), 0/51 pacientes que fracasaron en la terapia tenían mutaciones emergentes de resistencia a los inhibidores de la proteasa. La falta de resistencia a Lopinavir se confirmó mediante análisis fenotípico. Además, el nivel de resistencia a la terapia troncal ha sido menor en pacientes previamente tratados previamente que fracasaron en la terapia con Lopinavir potenciada con ritonavir, en comparación con los regímenes no incluyendo un IP potenciado con Ritonavir.

En pacientes que han fracasado previamente en la terapia con inhibidores de la proteasa, puede ocurrir resistencia incremental tras el fracaso virológico. Las mutaciones V82A, I54V y M46I han surgido con mayor frecuencia. También se han producido las mutaciones L33F, I50V, V32I e I47V/A.

Se evaluó la actividad antiviral in vitro de Lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes que fracasaron en el tratamiento con uno o más inhibidores de la proteasa. Dentro de este panel, las siguientes mutaciones en la proteasa del VIH se asociaron con una susceptibilidad in vitro reducida al Lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P , A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M. La mediana de EC50 de Lopinavir frente a aislados con mutaciones 0-3, 4-5, 6-7 y 8-10 en los aminoácidos anteriores fue 0,8, 2,7, 13,5 y 44 veces mayor que la CE50 contra el VIH de tipo salvaje, respectivamente. Además de las mutaciones descritas anteriormente, se han observado mutaciones V32I e I47A en aislados de rebote con susceptibilidad reducida a Lopinavir en forma de inhibidor de la proteasa experimentado pacientes que reciben tratamiento con Lopinavir potenciado con ritonavir.

En estudios de pacientes con experiencia en IP, no tratados con ITINN que recibieron terapia que incluía Lopinavir potenciado con ritonavir, efavirenz y ITIN, se observó ARN-VIH en plasma <400 copias a las 48 semanas en el 93% (25/27), 73% (11/15) y 25% (2/8) de los pacientes con susceptibilidad reducida a Lopinavir <10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces menor al inicio del estudio. En otro estudio con un conjunto de datos de varios ensayos clínicos y cohortes, los cambios en la susceptibilidad a los medicamentos se asociaron con una pérdida del 20% y el 80% del fármaco de tipo salvaje previsto. el efecto de Lopinavir fue de 9,7 y 56 veces, respectivamente.

La resistencia clínicamente relevante a Lopinavir requiere la acumulación de mutaciones de resistencia en la proteasa del VIH. Se han propuesto varios algoritmos de resistencia genotípica para la cuantificación del grado de resistencia fenotípica a Lopinavir y para predecir la respuesta clínica a Lopinavir in inhibidor de la proteasa pacientes pretratados. Una de ellas, la puntuación Lopinavir-UTE, incluye mutaciones en los siguientes codones de la proteasa: 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 y 84.

Con el aumento de la resistencia al Lopinavir, la resistencia a otros inhibidores de la proteasa también aumentará en un grado variable, dependiendo del patrón de mutaciones de resistencia. Los virus con resistencia clínicamente relevante a Lopinavir a menudo son susceptibles a darunavir o tipranavir (consulte los CCP de darunavir o tipranaviproductos que contienen ranavir para obtener más información sobre los predictores genotípicos de respuesta).

Tabla 1 Valores de corte clínicos para la actividad reducida de Lopinavir potenciado con ritonavir por genotipo/fenotipo basal

	Actividad no afectada	Disminución de la actividad	Resistencia
Puntuación LPV-ATU [1] (ninguna de mutaciones)	0-2	3-5	≥ 6
Corte clínico Fenotipo (cambio doble)[2]	<10	1 0-60	>60

1: Codones 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 y 84
2: Estos son valores aproximados; Véase el texto anterior. Ensayo: Antivirograma; Virco.

Eficacia clínica: El Lopinavir potenciado con ritonavir se ha estudiado ampliamente en pacientes sin tratamiento previo y con experiencia en tratamiento. En varios estudios en pacientes sin tratamiento previo, la combinación de Lopinavir potenciado con ritonavir y 2 ITIN ha producido tasas de respuesta (es decir, carga viral plasmática > 400 o > 50 copias/ml) en la población ITT en el rango de 70-80% a las 48 semanas. En pacientes con experiencia en tratamiento, la tasa de respuesta varía según la actividad del régimen de base y la sensibilidad del virus al Lopinavir (ver arriba).

Uso pediátrico
M98-940 es un estudio abierto de una formulación líquida de Lopinavir/ritonavir en 100 pacientes pediátricos con experiencia (44%) y pacientes pediátricos con experiencia (56%). Todos los pacientes no habían recibido inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa sin previo tratamiento. Los pacientes fueron aleatorizados a 230 mg de Lopinavir/57,5 mg de ritonavir por m 2 o 300 mg de Lopinavir/75 mg de Ritonavir por m^2. Los pacientes no tratados con anterioridad también recibieron inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa . Los pacientes experimentados recibieron nevirapina más hasta dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. La seguridad, la eficacia y los perfiles farmacocinéticos de los dos regímenes de dosis se evaluaron después de 3 semanas de tratamiento en cada paciente. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m^2. Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango de 6 meses a 12 años) con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menos. El recuento basal medio de células CD4 fue de 838 células/mm^3 y el promedio de ARN plasmático basal del VIH-1 fue de 4,7 log10 copias/ml. A lo largo de 48 semanas de terapia, la proporción de pacientes con ARN del VIH < 400 copias/ml fue del 84% para los pacientes no tratados con antirretrovirales y del 75% para los pacientes con experiencia antirretrovírica y los aumentos medios desde el inicio en el recuento de células CD4 fueron 404 células/mm^3 y 284 células/mm^3 respectivamente.

Efectos sobre el electrocardiograma: El intervalo QTcF se evaluó en un estudio cruzado aleatorizado, controlado con placebo y activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 39 adultos sanos, con 10 mediciones más de 12 horas el día 3. Las diferencias medias máximas (límite de confianza superior del 95%) en el QTcF del placebo fueron 3,6 (6,3) y 13,1 (15,8) para 400/100 mg dos veces al día y supraterapéutico 800/200 mg dos veces Lopinavir potenciado diariamente con ritonavir, respectivamente. Los dos regímenes dieron lugar a exposiciones en el día 3 que fueron aproximadamente 1,5 y 3 veces más altas que las observadas con las dosis recomendadas de LPV/r una vez al día o dos veces al día en estado estacionario. Ningún sujeto experimentó un aumento en el QTcF de ≥ 60 mseg desde el inicio o un intervalo QTcF que excediera el umbral potencialmente clínicamente relevante de 500 Mseg.

También se observó una modesta prolongación del intervalo RP en sujetos que recibieron Lopinavir/Ritonavir en el mismo estudio el día 3. Los cambios medios desde el inicio en el intervalo PR variaron de 11,6 ms a 24,4 ms en el intervalo de 12 horas después de la dosis. El intervalo máximo de RP fue de 286 mseg y no se observó bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado (ver sección 4.4).

5.2 Propiedades farmacocinéticas
El Lopinavir se metaboliza casi por completo en el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de Lopinavir, aumentando así los niveles plasmáticos de Lopinavir. En todos los estudios, la administración de Lopinavir 400/100 mg potenciado con ritonavir dos veces al día produce concentraciones plasmáticas medias de Lopinavir en estado estacionario de 15 a 20 veces más altas que las de ritonavir en pacientes infectados por el VIH. Los niveles plasmáticos de Ritonavir son inferiores al 7% de los obtenidos después de la dosis de Ritonavir de 600 mg dos veces al día. El antiviral in vitro EC50 de Lopinavir es aproximadamente 10 veces menor que el de Ritonavir. Por lo tanto, la actividad antiviral de Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg se debe a Lopinavir.

Absorción
No se ha establecido una biodisponibilidad de Lopinavir coformulado con ritonavir en humanos. La biodisponibilidad de Lopinavir y Ritonavir en Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg se ha estudiado en condiciones de ayuno.
No se dispone de datos farmacocinéticos sobre Lopinavir/Ritonavir comprimidos 100 mg/25 mg. Se realizó un estudio de bioequivalencia con un producto combinado de dosis fija que contenía 200 mg de Lopinavir y 50 mg de Ritonavir, que es cualitativamente y con respecto a la proporción de ingredientes activos y otros esencialmente la misma que la de Lopinavir y Ritonavir comprimidos 100 mg/25 mg.
Tras la administración de una dosis única de Lopinavir y Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg en voluntarios de salud, el valor medio (± DE) de la Cmax de Lopinavir fue de 3,9 ± 1,9 µg/ml, el valor correspondiente para el AUC fue de 33,9 ± 20,2 µg.h/ml y para el tmax fue de 3,5 ± 1,2 horas.
El valor medio (± DE) de la Cmax de Ritonavir fue de 0,18 ± 0,10 µg/ml, el valor correspondiente para el AUC fue de 1,49 ± 0,85 µg.h/ml y para el tmax fue de 3,7 ± 1,0 horas.

Distribución
En estado estacionario, Lopinavir se une aproximadamente al 98-99% a las proteínas séricas. El Lopinavir se une tanto a la glicoproteína alfa-1-ácida (AAG) como a la albúmina; sin embargo, tiene una mayor afinidad por la AAG. Se ha detectado Lopinavir en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones superiores a la IC50 del virus de tipo salvaje y se ha demostrado que reduce el ARN del VIH en el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación
En vitro experimentos indican que Lopinavir se somete principalmente al metabolismo oxidativo. El Lopinavir se metaboliza ampliamente por el sistema del citocromo P450 hepático, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A, que inhibe el metabolismo de Lopinavir y aumenta los niveles plasmáticos de Lopinavir. Se han identificado al menos 13 metabolitos de Lopinavir, dos de los cuales son activos; sin embargo, estos están presentes en niveles muy bajos. Se ha demostrado que el ritonavir induce enzimas metabólicas, lo que resulta en la inducción de su propio metabolismo y la inducción del metabolismo del Lopinavir. Las concentraciones previas a la dosis de Lopinavir disminuyen con el tiempo durante la administración múltiple, estabilizándose después de 10 días a 2 semanas.

Eliminación
Después de administrar Lopinavir radiomarcado con ritonavir, aproximadamente el 10% y el 83% de una dosis administrada se contabilizaron en orina y heces, respectivamente. Después de una dosis múltiple, menos del 3% de la dosis de Lopinavir se excreta sin cambios en la orina. La vida media efectiva (pico a valle) de Lopinavir durante un intervalo de dosificación de 12 horas promedió 5-6 horas, y la aplicación no es el aclaramiento oral (CL/F) de Lopinavir es de 6-7 l/h.

Poblaciones especiales
Pediatría: Los datos farmacocinéticos en niños menores de 2 años son limitados. La farmacocinética de una solución oral de Lopinavir y Ritonavir 300/75 mg/m2 dos veces al día y 230/57,5 mg/m^2 dos veces al día se ha estudiado en un total de 53 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 12 años. El régimen de 230/57,5 mg/m^2 dos veces al día sin nevirapina y el régimen de 300/75 mg/m^2 dos veces al día con nevirapina proporcionaron concentraciones plasmáticas de Lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron el régimen de 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. Lopinavir y Ritonavir una vez al día no se han evaluado en pacientes pediátricos.
Sexo, raza y edad: No se ha estudiado la farmacocinética de Lopinavir y Ritonavir en ancianos. No se ha observado ningún efecto relacionado con la edad, el sexo o la raza en pacientes adultos.

Insuficiencia renal: No se ha estudiado la farmacocinética de Lopinavir potenciado con ritonavir en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, dado que el aclaramiento renal de Lopinavir es insignificante, no se espera una disminución en el aclaramiento corporal total en pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática: Los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Lopinavir en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática leve a moderada se compararon con los de pacientes infectados por el VIH con función hepática normal en un estudio de dosis múltiples con Lopinavir y Ritonavir 400/100 mg dos veces al año. Se ha observado un aumento limitado en las concentraciones totales de Lopinavir de aproximadamente el 30%, y no se espera que sea de relevancia clínica.

5.3 Datos preclínicos de seguridad
Los estudios de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros identificaron los principales órganos diana, incluidos el hígado, los riñones, la tiroides, el bazo y los glóbulos rojos circulantes. Los cambios hepáticos indicaron hinchazón celular con degeneración focal. Las exposiciones que provocaron estos cambios fueron comparables o inferiores a la exposición clínica humana. La degeneración tubular renal leve se limitó a ratones expuestos a al menos el doble de la exposición humana recomendada; El riñón no se vio afectado en ratas y perros. La reducción de los niveles séricos de tiroxina condujo a una mayor liberación de TSH con la consiguiente hipertrofia de células foliculares en las glándulas tiroides de ratas. Estos cambios fueron reversibles con la retirada de la sustancia activa y estuvieron ausentes en ratones y perros. Se observaron anisocitosis y poiquilocitosis negativas para Coombs en ratas, pero no en ratones o perros. Se observaron bazo agrandado con histiocitosis en ratas, pero no en otras especies. El colesterol sérico se elevó en roedores pero no en perros, mientras que los triglicéridos se elevaron solo en ratones.

Durante los estudios in vitro, los canales de potasio cardíaco humano clonado (hERG) se inhibieron en un 30% a las concentraciones más altas de Lopinavir y Ritonavir probadas, lo que corresponde a una exposición a Lopinavir 15 veces los niveles plasmáticos máximos libres alcanzados en humanos a la dosis terapéutica máxima recomendada. Por el contrario, las concentraciones similares de Lopinavir y Ritonavir no demostraron retraso en la repolarización en las fibras cardíacas caninas de Purkinje. Las concentraciones de Lopinavir y Ritonavir no produjeron un bloqueo significativo de la corriente de potasio (hERG). Los estudios de distribución tisular realizados en ratas no sugirieron una retención cardíaca significativa del principio activo; El AUC de 72 horas en el corazón fue aproximadamente el 50% del AUC plasmático medido. Por lo tanto, es razonable esperar que los niveles cardíacos de Lopinavir no sean significativamente más altos que los niveles plasmáticos. En perros, se han observado ondas U prominentes en el electrocardiograma asociadas con intervalos PR prolongados y bradicardia. Se ha asumido que estos efectos son causados por la alteración electrolítica. Se desconoce la relevancia clínica de estos datos preclínicos, sin embargo, no se pueden descartar los posibles efectos cardíacos de este producto en humanos (ver también secciones 4.4 y 4.8).

En ratas, se observó embriofetotoxicidad (pérdida del embarazo, disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso corporal fetal, aumento de la frecuencia de variaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo postnatal (disminución de la supervivencia de los cachorros) a dosis tóxicas para la madre. La exposición sistémica a Lopinavir y Ritonavir a las dosis tóxicas maternas y de desarrollo fue menor que la exposición terapéutica prevista en humanos.

Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo de Lopinavir y Ritonavir en ratones revelaron una inducción mitogénica no genotóxica de tumores hepáticos, generalmente considerada como poco relevante para el riesgo humano.
Los estudios de carcinogenicidad en ratas no revelaron hallazgos tumurigénicos. No se encontró que Lopinavir y Ritonavir fueran mutagénicos o clastogénicos en una batería de ensayos in vitro e in vivo, incluido el ensayo de mutación inversa bacteriana de Ames, el ensayo de linfoma de ratón, la prueba de micronúcleos de ratón y los ensayos de aberración cromosómica en linfocitos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS
6.1 Lista de excipientes
Núcleo del comprimido:
Copovidona, monolaurato de sorbitón, dióxido de silicio coloidal, Poloxámero 188, estearil fumarato de sodio.
Recubrimiento de película:
Hipromelosa, Polietilenglicol 400, Polisorabato 80, Dióxido de titanio, Óxido férrico amarillo.

6.2 Incompatibilidades
No procede.

6.3 Período de validez
Consulte la caja exterior para la fecha de caducidad.

6.4 Precauciones especiales de conservación
No conservar a temperatura superior a 30 **°C.** Conservar en el embalaje original.
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

6.5 Naturaleza y contenido del contenedor
Lopinavir 100 mg y Ritonavir 25 mg USP comprimidos
Envase de HDPE conteniendo 60 comprimidos
Lopinavir 200 mg y Ritonavir 50 mg USP comprimidos
Envase de HDPE conteniendo 120 comprimidos

6.6 Instrucciones de uso y manipulación
Sin requisitos especiales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:
Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricado por:
AUROBINDO PHARMA LIMITED, Unit III,
Survey No. 313 & 314, Bachupally,
Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA

8. FECHA DE PREPARACIÓN DEL TEXTO: 18.11.2023.

200/ 50 mg: NDC 65862-333-08
100/25 MG: NDC 65862-376-60

POM

<u>Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg Tablets</u>
TMDA Reg. No.: TZ11H180
Botswana Reg. No.: BOT1202083 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-3852
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0380
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: 127/075

<u>Lopinavir 100 mg Ritonavir 25 mg Tablets</u>
TMDA Reg. No.: TZ15H0006
Botswana Reg. No.: BOT1402377 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-6567
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0365
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX

Seguir para Contenidos

Prospecto: información para el paciente
Lopinavir y Ritonavir USP comprimidos

PROSPECTO
Lopinavir y Ritonavir USP comprimidos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted. No lo pase a otros. Puede perjudicarles, incluso si sus síntomas son los mismos que los suyos.
- Si alguno de los efectos adversos es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

En este folleto:

1. Qué comprimidos de Lopinavir y Ritonavir y para qué se utiliza
2. Antes de tomar los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir
3. ¿Cómo usar los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir?
4. Posibles efectos secundarios de los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir
5. Conservación de los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir
6. Más información

Lopinavir 200 mg y Ritonavir 50 mg USP comprimidos
Cada película recubierta de Lopinavir y Ritonavir USP comprimidos contiene 100 mg de Lopinavir USP y 25 mg de Ritonavir USP.

Los otros ingredientes de los comprimidos son copovidona, monolaurato de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, poloxámero, fumarato de estearilo y sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80, dióxido de titanio y óxido férrico amarillo.

Lopinavir 200 mg y Ritonavir 50 mg USP comprimidos son comprimidos ovaloides recubiertos con película de color amarillo claro marcados con "X" por un lado y con "28" por el otro lado.

Lopinavir 100 mg y Ritonavir 25 mg USP comprimidos
Cada película recubierta de Lopinavir y Ritonavir USP comprimidos contiene 100 mg de Lopinavir USP y 25 mg de Ritonavir USP.

Los otros ingredientes de los comprimidos son copovidona, monolaurato de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, poloxámero, fumarato de estearilo y sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, polisorbato 80, dióxido de titanio y óxido férrico amarillo.

Lopinavir 100 mg y Ritonavir 25 mg USP comprimidos son comprimidos recubiertos con película de color amarillo claro en forma de cápsula marcados con "D91" por un lado y lisos por el otro lado.

El titular de la autorización de comercialización de Lopinavir y Ritonavir USP comprimidos es:
Aurobindo Pharma Limited,
Hyderabad, Telangana State,
India.

Lopinavir y Ritonavir comprimidos son fabricados por:
Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State,
INDIA.

1. QUÉ SON LOS COMPRIMIDOS DE LOPINAVIR Y RITONAVIR Y PARA QUÉ SE UTILIZAN
- Lopinavir y Ritonavir comprimidos es un medicamento antirretroviral utilizado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la proteasa. El Lopinavir y el Ritonavir actúan reduciendo la cantidad de VIH en su cuerpo.
- Lopinavir and Ritonavir comprimidos es para uso de adultos y niños infectados con el VIH, el virus que causa el SIDA. Su médico le ha recetado Lopinavir y Ritonavir para ayudar a controlar su infección por VIH. Mejorará su sistema inmunológico y reducirá el riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con la infección por VIH.
- Lopinavir y Ritonavir comprimidos se prescribe para su uso en combinación con otros medicamentos antivirales. Su médico determinará qué medicamentos son los mejores para su hijo.

2. ANTES DE TOMAR LOPINAVIR Y RITONAVIR COMPRIMIDOS
No tome los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir :
- si es hipersensible (alérgico) a Lopinavir, Ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg (ver sección 6, Composición de Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg).
- si tiene problemas hepáticos graves.
- si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:
- Amiodarona, bepridil, quinidina, propafenona, verapamilo (medicamentos utilizados para tratar los latidos cardíacos anormales).
- Pimozida (utilizada para tratar la esquizofrenia).
- Astemizol, terfenadina (utilizada para tratar los síntomas de alergia).
- Cisaprida (utilizada para aliviar ciertos problemas estomacales).
- Triazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral (sedantes, utilizados para tratar la ansiedad).
- Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (utilizada para tratar las migrañas).
- Simvastatina y lovastatina (utilizadas para reducir el colesterol en sangre).
- Rifampicina (utilizada para el tratamiento de la tuberculosis).
- Halofantrina (utilizada para el tratamiento de la malaria).
- Fentanilo, propoxifeno, meperidina (analgésicos opiáceos, utilizados contra el dolor).
- Vardenafilo (utilizado para tratar la disfunción eréctil).
- Hierba de San Juan (remedio a base de hierbas contra la ansiedad y la depresión).

Si actualmente está tomando alguno de estos medicamentos, consulte a su médico acerca de cambiar a otro medicamento mientras esté tomando Kaletra.

Tenga especial cuidado con los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir
Este medicamento ayuda a controlar la afección, pero no es una cura para la infección por VIH. Las personas que toman Lopinavir y Ritonavir aún pueden desarrollar infecciones u otras enfermedades asociadas con la enfermedad del VIH y el SIDA. Por lo tanto, es importante que permanezca bajo la supervisión de su médico o profesional sanitario mientras toma los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir. No deje de tomar el medicamento sin hablar primero con su médico o profesional sanitario.

Lopinavir y Ritonavir comprimidos no elimina el riesgo de transmitir el VIH a otras personas a través del contacto sexual o la contaminación con sangre. Deben tomarse las precauciones adecuadas (por ejemplo, el uso de preservativos) para evitar la transmisión de la enfermedad a otras personas.

Es importante que su médico o profesional sanitario conozca todos sus síntomas, incluso cuando piense que no están relacionados con la infección por VIH.

Hable con su médico si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Los pacientes con hepatitis B o C crónica que reciben tratamiento con agentes antirretrovirales como Lopinavir y Ritonavir comprimidos tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales, y pueden requerir análisis de sangre para controlar la función hepática.

Si padece hemofilia (un trastorno de la coagulación de la sangre), los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir pueden causar aumento del sangrado. Si esto sucede, debe ponerse en contacto con su médico o profesional sanitario.

Informe a su médico si tiene colesterol elevado en la sangre. El tratamiento con Lopinavir y Ritonavir comprimidos puede aumentar el colesterol en sangre y otros lípidos en sangre. Por lo tanto, es posible que necesite análisis de sangre para su control.

En raras ocasiones, los pacientes que reciben Lopinavir y Ritonavir (contenidos en los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir) han desarrollado pancreatitis (inflamación del páncreas). Debe ponerse en contacto con su médico o profesional sanitario si presenta síntomas como dolor abdominal, náuseas y vómitos, que pueden deberse a una pancreatitis.

Debe informar a su médico si tiene diabetes. Se ha notificado que el tratamiento con inhibidores de la proteasa del VIH como los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir ocasionalmente causa o agrava la diabetes.

En algunos pacientes con infección avanzada por VIH (SIDA) y antecedentes de infecciones oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación por infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a una mejora en la respuesta inmunitaria del organismo, lo que le permite combatir infecciones que pueden haber estado presentes sin síntomas evidentes. Si nota algún síntoma de infección, informe a su médico o profesional sanitario inmediatamente.

Algunos pacientes que toman terapia antirretroviral combinada pueden desarrollar una enfermedad ósea llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo). Hasta ahora, esta enfermedad se ha descrito principalmente en adultos. El riesgo de desarrollar esta enfermedad puede ser mayor, por ejemplo, cuando el sistema inmunológico está gravemente comprometido o cuando se bebe alcohol con regularidad.

Si nota rigidez en las articulaciones, dolores y molestias (especialmente de la cadera, la rodilla y el hombro) y dificultad para moverse, informe a su médico o profesional sanitario.

En raras ocasiones, Lopinavir y Ritonavir comprimidos pueden afectar al ritmo cardíaco. Si tiene o ha tenido algún problema cardíaco, debe informar a su médico antes de tomar Lopinavir y Ritonavir comprimidos.

Lopinavir y Ritonavir comprimidos puede interaccionar con otros medicamentos, lo que puede alterar sus efectos (ver también la sección anterior, «no tome Lopinavir y Ritonavir comprimidos», y debajo «tomar otros medicamentos»). Antes de tomar Lopinavir y Ritonavir comprimidos, debe informar a su médico o profesional sanitario sobre todos los demás medicamentos que esté tomando. Mientras toma Lopinavir y Ritonavir comprimidos no debe comenzar a tomar ningún medicamento nuevo sin informar a su médico.

Si está tomando un anticonceptivo oral o utilizando un parche anticonceptivo para prevenir el embarazo, debe utilizar un tipo de anticonceptivo adicional o diferente (por ejemplo, anticonceptivos de barrera como preservativos) ya que Lopinavir y Ritonavir comprimidos puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales y de los parches.

Lopinavir y Ritonavir comprimidos puede interaccionar con agentes para la disfunción eréctil (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo). Nunca debe tomar vardenafilo junto con Lopinavir y Ritonavir comprimidos. Si está tomando sildenafilo o tadalafilo junto con Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg, hable con su médico o profesional sanitario sobre las posibles interacciones con otros medicamentos y los efectos secundarios.

Informe a su médico si está tomando corticosteroides como dexametasona, prednisolona o fluticasona. Esto incluye el uso de inhaladores nasales u orales contra la rinitis y el asma. Los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir pueden elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos y provocar efectos secundarios graves (síndrome de *Cushing* con hipertensión, diabetes, cara redondeada, pérdida de grasa en brazos y piernas, así como una reducción de la producción corporal de la hormona cortisol). Es posible que su médico desee reducir la dosis de esteroides o controlar los efectos secundarios más de cerca.

Tomar otros medicamentos
Es importante que informe a su médico, profesional sanitario o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Estos pueden afectar la acción de Lopinavir y Ritonavir comprimidos, o Lopinavir y Ritonavir comprimidos pueden afectar a su acción (ver también arriba, secciones «No tome Lopinavir y Ritonavir comprimidos» y «Tenga especial cuidado con Lopinavir y Ritonavir comprimidos»). Los efectos secundarios de cualquiera de los medicamentos pueden empeorar y/o los medicamentos pueden perder eficacia. A veces su médico puede decidir ajustar la dosis de Lopinavir y Ritonavir comprimidos o del otro medicamento. Ejemplos de medicamentos que son o pueden ser inadecuados para tomar junto con Lopinavir/Ritonavir comprimidos o donde puede ser necesario ajustar la dosis son:
Efavirenz (contra el VIH)
Rifampicina, rifabutina (contra la tuberculosis)
Claritromicina, eritromicina (contra infecciones bacterianas), Voriconazol, itraconazol, ketokonazol (contra infecciones fúngicas), Atovacuona, halofantrina, quinina, cloroquina (contra la malaria),
Metadona, fentanilo, propoxifeno, meperidina (analgésicos opiáceos, para tratar el dolor intenso), Amiodarona, bepridil, quinidina, propafenona, digoxina, verapamilo (contra latidos cardíacos anormales), Teofilina (para tratar el asma)
Ifosfamida, vincristina, vinblastina, etopósido (para tratar el cáncer), Warfarina (para prevenir coágulos sanguíneos)
Carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, fenobarbital (para tratar las convulsiones), Trazodona, bupropión (contra la depresión)
Pimozida, clozapina (contra la esquizofrenia), Astemizol, terfenadina (contra las alergias)
Diltiazem, amlodipino, felodipino, nifedipina, nicardipino (bloqueadores de los canales de calcio, para tratar la hipertensión arterial), Simvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina (para reducir el colesterol en sangre)
Ciclosporina A, tacrolimus, sirolimus (para reducir la respuesta inmunitaria del organismo, por ejemplo, después del trasplante de órganos), Etinilestradiol, noretindrona (anticonceptivos)
Sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo (para tratar la disfunción eréctil [«impotencia» masculina])
Triazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, alprazolam (sedantes, utilizados para tratar la ansiedad y para ayudarle a dormir)
Fluticasona, prednisolona (corticosteroides, para el tratamiento de inflamaciones y otras enfermedades, como asma o artritis reumatoide)
Alfuzosina (contra el agrandamiento postrado)
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergovina (para tratar las migrañas), Cisaprida (contra algunos problemas estomacales)
Hierba de San Juan (remedio a base de hierbas utilizado contra la ansiedad y la depresión)

Toma de Lopinavir y Ritonavir comprimidos con alimentos y bebidas
Los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir pueden tomarse con o sin alimentos.

Embarazo y lactancia
Las madres embarazadas o en período de lactancia no deben tomar Lopinavir y Ritonavir comprimidos a menos que el médico se lo indique específicamente. Asegúrese de informar a su médico inmediatamente si está o puede estar embarazada. Si desea amamantar a su bebé, debe consultar a un médico o profesional sanitario para obtener asesoramiento sobre los riesgos y beneficios. Puede ser necesario tratar a la madre y/o al niño con medicamentos.

En general, se recomienda que las mujeres infectadas por el VIH no amamanten a sus bebés debido a la posibilidad de que el bebé pueda infectarse con el VIH a través de la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Lopinavir y Ritonavir comprimidos pueden causar efectos secundarios como somnolencia o dolor de cabeza que pueden afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3. CÓMO TOMAR LOPINAVIR Y RITONAVIR COMPRIMIDOS

Tome siempre Lopinavir y Ritonavir comprimidos exactamente como se lo haya indicado su médico o profesional sanitario. Si no está seguro, consulte a su médico, profesional sanitario o farmacéutico.

La dosis habitual para adultos y niños con un peso corporal superior a 40 kg es de dos comprimidos dos veces al día (es decir, cada 12 horas).

Los niños que pesen entre 25 y 40 kg deben tomar dos comprimidos por la mañana y un comprimido por la noche.

No se recomienda el uso de Lopinavir y Ritonavir comprimidos en niños que pesen menos de 25 kg, ya que no se pueden realizar reducciones de dosis adecuadas para el peso del niño.

Niños con un peso igual o superior 10 kg:
La dosis habitual depende del peso corporal, como se detalla en la tabla a continuación.

Peso corporal	**Número de comprimidos**	
	Mañana	
10-13,9 kg	2	1
14-19,9 kg	2	2
20-24,9 kg	3	2
25-34,9 kg	3	3

El médico o el profesional sanitario que prescriba el medicamento puede ajustar la dosis en caso de tratamiento concomitante, por ejemplo, con otros medicamentos contra el VIH.

Niños con un peso inferior a 10 kg:
No se recomienda el uso de Lopinavir y Ritonavir comprimidos 100 mg/25 mg en niños que pesen menos de 10 kg.

Niños con un peso igual o superior a 35 kg, adolescentes y adultos:
Para estos grupos de pacientes existen otras formulaciones de dosis fijas con cantidades más elevadas de los principios activos.

Tome cada dosis de Lopinavir y Ritonavir comprimidos con aproximadamente 12 horas de diferencia. Lopinavir y Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg deben tragarse enteros y no masticarse, partirse ni triturarse.

Trague los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir con agua u otra bebida. Los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir se pueden tomar con o sin alimentos.

Antes de comenzar a utilizar Lopinavir y Ritonavir comprimidos, se debe evaluar la capacidad de los lactantes y niños pequeños para tragar los comprimidos intactos. Si un niño no puede tragar de forma fiable Lopinavir y Ritonavir comprimidos, se debe utilizar una formulación líquida de Lopinavir y Ritonavir (por ejemplo, una solución oral).

Si toma más Lopinavir y Ritonavir comprimidos del que debiera
Si ha tomado demasiados comprimidos o si alguien los ingiere accidentalmente, no hay peligro inmediato. Sin embargo, debe ponerse en contacto con su médico, profesional sanitario o el servicio de urgencias del hospital más cercano para recibir más asesoramiento.

Si olvida tomar Lopinavir y Ritonavir comprimidos
Si accidentalmente olvida una dosis y se da cuenta dentro de las 6 horas, tome la dosis olvidada tan pronto como sea posible. Tome la siguiente dosis normal según lo previsto. Si se da cuenta más tarde, simplemente tome su dosis normal cuando le corresponda la siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Lopinavir y Ritonavir comprimidos
Dado que su medicamento controla y no cura su enfermedad, normalmente necesitará tomarlo de forma continuada. No debe suspender el tratamiento a menos que su médico o profesional sanitario se lo indique. El uso de los comprimidos de Lopinavir y Ritonavir según las indicaciones le dará la mejor oportunidad de evitar el desarrollo de resistencia del virus al producto. Si un efecto secundario le impide tomar Lopinavir y Ritonavir comprimidos según las

indicaciones, informe a su médico de inmediato. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico, proveedor de atención de salud o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS
Al igual que todos los medicamentos, Lopinavir y Ritonavir comprimidos pueden producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. En el tratamiento de la infección por VIH, no siempre es posible diferenciar entre los efectos no deseados causados por Lopinavir y Ritonavir comprimidos y los causados por cualquier otro medicamento que pueda estar tomando al mismo tiempo, o por la enfermedad del VIH. Por esta razón, es importante que informe a su médico o profesional sanitario de cualquier cambio en su estado de salud.

Los efectos secundarios enumerados a continuación se notificaron principalmente en estudios con adultos. En niños, la naturaleza de los efectos secundarios es similar a la observada en adultos.

Efectos secundarios **MUY FRECUENTES** (afectan a más de 1 de cada 10 usuarios):
- Diarrea;
- Anomalías en los siguientes análisis de sangre;
- Aumento del colesterol (una forma de grasa);
- Aumento de los triglicéridos (una forma de grasa);
- Aumento de la GGT (un tipo de enzima hepática).

Más información sobre el aumento del colesterol y los triglicéridos:
Por el momento se desconocen los riesgos a largo plazo de complicaciones como infartos de miocardio o ictus debidos al aumento de los triglicéridos y el colesterol.

Su médico le controlará y puede recetarle otros medicamentos si es necesario.

Los grandes aumentos de la cantidad de triglicéridos (grasas en la sangre) se han considerado un factor de riesgo de pancreatitis.

Efectos secundarios **FRECUENTES** (afectan a 1 a 10 de cada 100 pacientes):
– Cambios en la forma del cuerpo debido a cambios en la distribución de la grasa (redistribución, acumulación o pérdida de grasa corporal). Estos pueden incluir pérdida de grasa de piernas, brazos y cara, aumento de grasa en el abdomen (vientre) y otros órganos internos, aumento del tamaño de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello («joroba de búfalo»). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo para la salud de estos trastornos. Informe a su médico o profesional sanitario si nota algún cambio en la forma de su cuerpo debido a cambios en la distribución de la grasa.
- Dolor de cabeza;
- Dificultad para dormir;
- Falta de fuerza y energía;
- Náuseas, vómitos, dolor abdominal. Informe a su médico o profesional sanitario si experimenta estos efectos adversos, ya que pueden ser indicativos de pancreatitis (ver «Tenga especial cuidado con Lopinavir y Ritonavir comprimidos de 200 mg/50 mg»).
- Heces anormales, malestar estomacal, flatulencia.
- Perversión del gusto.
- Dolor.
- Fiebre.
- Erupción cutánea, acné.
- Hormigueo, picazón o entumecimiento de la piel.
- Anomalías en los siguientes análisis de sangre:
- Aumento de la glucosa.
- Aumento de la amilasa (una enzima digestiva).
- Pruebas de función hepática anormales.

Efectos secundarios **POCO FRECUENTES** (afectan de 1 a 10 de cada 1.000 pacientes):
- Bajo número de glóbulos rojos, bajo número de glóbulos blancos. Si se reduce el número de glóbulos rojos, es posible que tenga síntomas de cansancio o dificultad para respirar y una reducción en su recuento de glóbulos blancos puede hacerlo más propenso a las infecciones.
- Agrandamiento de los ganglios linfáticos.
- Un sonido en uno o ambos oídos, como zumbidos, zumbidos o silbidos.
- Visión anormal, trastorno ocular.
- Sentir que el corazón se acelera, «se salta un latido» o palpita con fuerza, infarto de miocardio, hinchazón y/o acumulación de líquido en los pulmones (edema pulmonar).
- Agrandamiento del abdomen, estreñimiento, sequedad de boca, dificultad para tragar, inflamación del intestino delgado y grueso, eructos, inflamación del tubo digestivo, incapacidad para controlar los intestinos, inflamación del estómago y del intestino, diarrea sanguinolenta, ulceraciones bucales, inflamación del páncreas, inflamación de una glándula salival, inflamación en la boca, úlcera bucal, inflamación de las encías.
- Dolor torácico, escalofríos, fiebre, síntomas gripales, acumulación de líquido en las piernas o alrededor de los tobillos (edema).
- Falta de funcionamiento de los testículos, síndrome de *Cushing* (una afección causada por altos niveles de cortisol en la sangre), función insuficiente de la tiroides.
- Inflamación del oído medio, inflamación de los bronquios, inflamación de los senos paranasales, forúnculos recurrentes, infección bacteriana, infección viral.
- Disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de peso, pérdida de peso, aumento de la bilirrubina (un pigmento biliar), alteración del nivel hormonal.
- Cálculos renales, orina anormal, albúmina en la orina, niveles elevados de calcio en la orina, exceso de ácido úrico en sangre.
- Inflamación de la vesícula biliar, inflamación del hígado, agrandamiento del hígado, depósitos de grasa en el hígado, sensibilidad hepática.
- Carencia de vitaminas, deshidratación, acumulación de líquido en las células o tejidos, aumento del apetito, exceso de ácido láctico en la sangre, obesidad, anorexia, diabetes mellitus, glucosa alta en la sangre, colesterol bajo en la sangre.
- Dolor en las articulaciones, inflamación en las articulaciones, dolor muscular, dolor de espalda, trastorno articular.
- Mareos, pérdida o deterioro de la memoria, pérdida de la capacidad de coordinar el movimiento muscular, enfermedad cerebral degenerativa, pérdida de potencia del movimiento voluntario en los músculos faciales, aumento de la tensión muscular, enfermedad o anormalidad del sistema nervioso, daño a los nervios del sistema nervioso periférico, somnolencia, temblor, alteración del sentido del gusto, migraña, movimientos involuntarios anormales.
- Sueños anormales, agitación, ansiedad, confusión, depresión, deterioro en la capacidad de controlar los movimientos, inestabilidad emocional, disminución del deseo sexual, nerviosismo, pensamiento anormal.
- Eyaculación anormal, agrandamiento de los senos, agrandamiento de los senos masculinos, impotencia, flujo menstrual anormalmente abundante o prolongado.
- Dificultad para respirar, irritación e inflamación de la nariz, aumento de la tos.
- Pérdida de cabello, piel seca, eczema, descamación de la piel, erupción roja plana con granos o manchas, trastorno de las uñas, picazón, acumulación de escamas de piel grasa, decoloración de la piel, úlcera cutánea, hinchazón facial, sudoración, estrías.
- Tumor benigno de la piel, quiste.
- Hipertensión arterial, inflamación de las venas relacionada con un coágulo de sangre, inflamación de los vasos sanguíneos, vena varicosa, inflamación venosa profunda relacionada con un coágulo de sangre, trastorno vascular.

Efectos adversos **RAROS** (afectan de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes):
- Infección de la piel, inflamación de la piel o los poros del cabello, absceso alrededor de la zona rectal;
- Agrandamiento del tamaño del bazo;
- Disminución del apetito, disminución de los niveles de fosfato en sangre;
- Aumento anormal de la audición, vértigo;
- Bloqueo auriculoventricular en un electrocardiograma;
- Hemorroides;
- Inflamación de los vasos sanguíneos pequeños;
- Aumento de los niveles de fosfatasa alcalina en sangre;
- Síndrome de reconstitución inmune.

Si alguno de los efectos adversos se agrava o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico, profesional sanitario o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE LOPINAVIR / RITONAVIR COMPRIMIDOS
No conservar a temperatura superior a 30 °C. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Conservar en el envase original.

No utilice Lopinavir y Ritonavir comprimidos después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

No se recomienda la exposición de este producto a una humedad elevada fuera del envase original durante más de 2 semanas.

No tire ningún medicamento a través de las aguas residuales o la basura doméstica. Pregúntele a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL
Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización.

«Si observa algún(os) efecto(s) secundario(s) con el uso de este medicamento, comuníquelo inmediatamente por Internet a la siguiente dirección de correo electrónico: pharmacovigilance@aurobindo.com».

Este folleto se aprobó por última vez en 18.11.2023.

Ir para Conteúdos

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos
Rx Apenas

1. NOME DO PRODUTO FARMACÊUTICO FINAL
Lopinavir 100 mg e Ritonavir 25 mg USP Comprimidos
Lopinavir 200 mg e Ritonavir 50 mg USP Comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Cada comprimido revestido por película de Lopinavir 100 mg e Ritonavir 25 mg USP Comprimido contém 100 mg de Lopinavir USP e 25 mg de Ritonavir USP.
Cada comprimido revestido por película de Lopinavir 200 mg e Ritonavir 50 mg USP Comprimido contém 200 mg de Lopinavir USP e 50 mg de Ritonavir USP.
Para os excipientes, ver a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA
Lopinavir 100 mg e Ritonavir 25 mg Comprimidos USP são comprimidos em forma de cápsula Revestidos por Película Amarela Clara com a gravação 'D91' num lado e lisos no outro lado.
Lopinavir 200 mg e Ritonavir 50 mg Comprimidos USP são Comprimidos Ovais Revestidos por Película Amarela Clara com a gravação 'X' num lado e '28' no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS
4.1 Indicações Terapêuticas
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos é indicado para o tratamento de adultos e crianças infetados pelo VIH-1 em combinação com outros agentes antirretrovirais.

A escolha de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos para tratar doentes infetados pelo VIH-1 com experiência em inibidores da protease deve basear-se nos testes de resistência viral individuais e na história de tratamento dos doentes (ver as secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e via de administração
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos devem ser prescritos por médicos com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos devem ser engolidos inteiros e não mastigados, partidos ou esmagados.
A dosagem recomendada de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg comprimidos para adultos e crianças com peso corporal igual ou superior a 35 kg (ou com *área de superfície corporal [ASC] superior a 1,4 m*^{2}) é de dois comprimidos de 200/50 mg duas vezes ao dia (resultando numa dose diária total de 800/200 mg de Lopinavir e Ritonavir).

A área de superfície corporal pode ser calculada com a seguinte equação:
ASC (m^2) = $\sqrt{}$ (Altura (cm)*Peso (kg) / 3600).
Para crianças com peso corporal de 25 kg a 35 kg, a dose recomendada é de dois comprimidos de 200/50 mg de manhã e um comprimido de 200/50 mg à noite (resultando numa dose diária total de 600/150 mg de Lopinavir e Ritonavir) .

As doses devem ser tomadas com aproximadamente 12 horas de intervalo.
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.
A tabela que segue contém as diretrizes de dosagem para Lopinavir e Ritonavir comprimidos 100 mg/25 mg, de acordo com as diretrizes da OMS.

Peso corporal	Número recomendado de comprimidos de 100/25 mg	
	manhã	tarde
10-13,9 kg	2	1
14-19,9 kg	2	2
20-24,9 kg	3	2
25-35 kg	3	3
> 35 kg	Utilizar a formulação para adultos (Lopinavir/Ritonavir 200/50 mg)	

Ajustes da dose:
Em doentes tratados conjuntamente com nevirapina ou efavirenz, a dose de Lopinavir e Ritonavir deve ser ajustada.
- Nos doentes com peso <15 kg, a dose recomendada é de 12 mg Lopinavir/3 mg Ritonavir/kg PC administrado duas vezes por dia.
- Para doentes a pesar >25 até aos 35 kg, até aos 11 mg Lopinavir /2,75 mg Ritonavir/kg PC duas vezes ao dia.
- Para doentes a pesar > 35 kg a 500 mg Lopinavir/125 mg Ritonavir (aumento de 25%) duas vezes ao dia (ver a secção 4.5).

Para permitir esses ajustes de dose, deve ser utilizada adicionalmente outra formulação de Lopinavir e Ritonavir.

Crianças:
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos não é indicado para crianças com peso inferior a 25 kg uma vez que não podem ser realizadas reduções apropriadas da dose para o peso da criança.

Lopinavir e Ritonavir não é recomendado em crianças com peso inferior a 10 kg devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver a secç*ão 5.1).*

Compromisso hepático: Nos doentes infetados pelo VIH com compromisso hepático ligeiro a moderado, foi observado um aumento de aproximadamente 30% na exposição ao Lopinavir, mas não se espera que seja de relevância clínica (ver a secção 5.2). Uma vez que não existem dados disponíveis em doentes com compromisso hepático grave, Lopinavir e Ritonavir Comprimidos não deve ser administrado a estes doentes (ver a secção 4.3).

Compromisso renal: Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal. Recomenda-se precaução quando Lopinavir e Ritonavir Comprimidos é utilizado em doentes com compromisso renal grave (ver a secção 4.4).

4.3 Contraindicações:
Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos não devem ser administrados a doentes com compromisso hepático grave.
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos não deve ser administrado concomitantemente com agentes com janela terapêutica estreita que sejam substratos do CYP3A4, tais como a amiodarona, bepridil, quinidina, propafenona, verapamil, pimozida, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, midazolam oral, derivados de ergot, sinvastatina e lovastatina (lista não exaustiva).
A inibição do CYP3A4 pelo Ritonavir pode resultar em concentrações plasmáticas elevadas destes agentes, podendo causar reações graves ou potencialmente fatais (ver também as secções 4.4 e 4.5).
Não devem ser utilizadas preparações à base de plantas contendo erva de São João (Hypericum perforatum) enquanto estiver a tomar Lopinavir e Ritonavir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e redução dos efeitos clínicos de Lopinavir e Ritonavir (ver a secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com condições concomitantes

Compromisso hepático: Lopinavir e Ritonavir Comprimidos é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver a secção 4.3). Os doentes com hepatite crónica B ou C e tratados com associação de terapia antirretroviral apresentam risco aumentado de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. No caso de terapia antiviral concomitante para hepatite B ou C, consulte as informações relevantes do produto para esses medicamentos.

Doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica, têm uma frequência aumentada de anormalidades da função hepática durante a terapia antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática padrão. Se houver evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve ser considerada a interrupção ou descontinuação do tratamento.

Hemofilia: ocorreram notificações de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose em doentes com hemofilia tipo A e B tratados com inibidores da protease. Foi evocada uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Os doentes hemofílicos devem, portanto, ser alertados para a possibilidade de aumento do sangramento.

Reações adversas específicas

Elevações lipídicas: O tratamento com Lopinavir e Ritonavir resultou em aumentos, às vezes marcantes, na concentração de colesterol total e triglicerídeos. Deve ser realizado o teste de triglicerídeos e colesterol antes de iniciar a terapia com Lopinavir e Ritonavir e em intervalos periódicos durante a terapia. Deve-se ter cuidado especial com doentes com valores iniciais elevados e com antecedentes de distúrbios lipídicos. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado.

Pancreatite: Foram notificados casos de pancreatite em doentes a receber Lopinavir e Ritonavir. Na maioria destes casos, os doentes tinham antecedentes de pancreatite e/ou terapêutica concomitante com outros medicamentos associados à pancreatite. A elevação acentuada dos triglicerídeos é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite. Os doentes com doença por VIH avançada podem estar em risco de triglicerídeos elevados e pancreatite. A pancreatite deve ser considerada se ocorrerem sintomas clínicos (náuseas, vómitos, dor abdominal) ou anomalias nos valores laboratoriais (tais como aumento dos valores séricos de lipase ou amilase) sugestivos de pancreatite. Os doentes que apresentem estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e a terapêutica com Lopinavir e Ritonavir Comprimidos deve ser suspensa se for feito um diagnóstico de pancreatite (ver a secção 4.8).

Hiperglicemia: Foram notificadas diabetes mellitus de início recente ou exacerbação de diabetes mellitus pré-existente em doentes a receber inibidores das proteases. Em alguns destes casos a hiperglicemia foi grave e também associada a cetoacidose. Muitos doentes tinham condições médicas confusas. Não foi estabelecida uma relação causal entre o Lopinavir potenciado com ritonavir e estes acontecimentos.

Redistribuição da gordura e distúrbios metabólicos: A associação de terapia antirretroviral tem sido associada à redistribuição da gordura corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. A consequências a longo prazo destes eventos são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Uma conexão entre inibidores de protease (IPs) e lipomatose visceral, e entre certos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs), principalmente estavudina e zidovudina, e lipoatrofia, parece provável, dada a evidência disponível. Um risco maior de lipodistrofia tem sido associado a fatores individuais, tais como a idade avançada, e a fatores relacionados a medicamentos, tais como maior duração do tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados. O exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a medição dos lípidos e da glicemia sérica em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser tratados conforme clinicamente apropriado (ver a secção 4.8).

Síndrome de Reconstituição Imunitária: Nos doentes infetados pelo VIH com deficiência imunitária grave pré-existente, geralmente nas primeiras semanas ou meses após o início da associação de TARV, pode surgir uma reação inflamatória a patógenos oportunistas assintomáticos ou residuais (por ex., retinite por CMV, infeções micobacterianas, pneumonia por Pneumocystis) e causar quadros clínicos graves ou agravamento dos sintomas. O tratamento deve ser instituído quando necessário.

Osteonecrose: Embora a etiologia seja considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave, índice de massa corporal mais elevado), foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença de VIH avançada e/ou exposição prolongada à terapêutica de associação de antirretrovirais. Até ao momento, esta doença foi notificada principalmente em adultos. Os doentes devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico se sentirem dores e aflições nas articulações, rigidez articular ou dificuldade nos movimentos.

Prolongamento do intervalo PR: Lopinavir e Ritonavir demonstraram causar um prolongamento assintomático modesto do intervalo PR em alguns indivíduos adultos saudáveis. Raramente, foi notificado bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º grau em doentes com doença cardíaca estrutural subjacente e anomalias do sistema de condução pré-existentes ou em doentes a receber medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo PR (tais como verapamil ou atazanavir) em doentes a receber Lopinavir e Ritonavir.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver as secções 4.8, 5.1 e 5.3).

Advertências sobre interações específicas com outros medicamentos

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos contém Ritonavir, que é um inibidor muito potente da isoforma P450 CYP3A. Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são metabolizados principalmente pelo CYP3A. Estes aumentos das concentrações plasmáticas de medicamentos coadministrados podem aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e os efeitos adversos (ver as secções 4.3 e 4.5).

Rifampicina: Não é recomendada a coadministração de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos com rifampicina.

A rifampicina em combinação com Lopinavir e Ritonavir Comprimidos causa grandes diminuições nas concentrações de Lopinavir que podem, por sua vez, diminuir significativamente o efeito terapêutico de Lopinavir. A exposição adequada ao Lopinavir e Ritonavir pode ser alcançada quando é utilizada uma dose mais alta de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos, mas tal está associado a um risco maior de toxicidade hepática e gastrointestinal.

Inibidores da HMG-CoA redutase: A sinvastatina e a lovastatina são altamente dependentes do CYP3A para o metabolismo; portanto, a utilização concomitante de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos e sinvastatina ou lovastatina não é recomendada devido a um risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise.

Deve-se ter cautela e devem ser consideradas doses reduzidas se Lopinavir e Ritonavir comprimidos for utilizado concomitantemente com rosuvastatina ou atorvastatina, que são metabolizados em menor grau pelo CYP3A4. Se for indicado o tratamento com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se pravastatina ou fluvastatina (ver a secção 4.5).

Agentes de prolongamento do intervalo QT: Deve-se ter cuidado especial ao prescrever Lopinavir e Ritonavir comprimidos e medicamentos conhecidos por induzir o prolongamento do intervalo QT.

Lopinavir e Ritonavir comprimidos podem aumentar as concentrações dos medicamentos coadministrados e tal pode resultar num aumento dos eventos adversos cardíacos associados (ver também as secções 4.3 e 4.5).

Agentes sedativos: Lopinavir e Ritonavir comprimidos não devem ser utilizados concomitantemente com medicamentos fortemente sedativos metabolizados pelo CYP3A, pois tal pode resultar em efeitos excessivos. Tais medicamentos incluem, entre outros, fentanil, meperidina, propoxifeno, diazepam, alprazolam, triazolam e midazolam. A morfina e o oxazepam não são metabolizados pelo CYP3A; no entanto, devido à indução da glucuronidação, pode ser necessário aumentar a dose destes medicamentos ao tratar concomitantemente com Lopinavir e Ritonavir comprimidos.

Contracetivos hormonais: Nos caso da coadministração de Lopinavir e Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg com os contracetivos contendo etinilestradiol, independentemente da formulação (por ex., oral ou adesivo), devem ser utilizados métodos de contraceção de barreira ou não hormonais adicionais. A diminuição da exposição sistémica ao componente de estrogénio pode não apenas impactar a eficácia contracetiva, mas também levar a alterações no perfil de sangramento uterino.

Glucocorticoides: A utilização concomitante de Lopinavir e Ritonavir comprimidos e fluticasona ou outros glucocorticóides que são metabolizados pelo CYP3A4 não é recomendada, a não ser que o potencial benefício do tratamento supere o risco de efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal (ver a secção 4.5).

Outro
O tratamento com Lopinavir e Ritonavir comprimidos não demonstrou eliminar o risco de transmissão da infeção pelo VIH por contato sexual ou por transferência de sangue. Os doentes devem continuar a utilizar as precauções apropriadas para prevenir a transmissão do VIH.
As pessoas que tomam Lopinavir e Ritonavir Comprimidos ainda podem desenvolver infeções ou outras doenças associadas à doença do VIH e SIDA.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação:
Lopinavir e Ritonavir comprimidos contém Lopinavir e Ritonavir, ambos inibidores da isoforma P450 CYP3A *in vitro.* A coadministração de Lopinavir e Ritonavir comprimidos e medicamentos metabolizados principalmente pelo CYP3A pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas do outro medicamento, o que pode aumentar ou prolongar as suas reações terapêuticas e adversas (ver a secção 4.3). Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg não inibe a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2 em concentrações clinicamente relevantes.

Foi demonstrado *in vivo* que Lopinavir e Ritonavir induz o próprio metabolismo e aumenta a biotransformação de alguns medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 e por glucuronidação. Tal pode resultar em concentrações plasmáticas reduzidas e potencial diminuição da eficácia dos medicamentos coadministrados. Os medicamentos que são contraindicados especificamente devido à magnitude esperada da interação e potencial para eventos adversos graves são listados na secção 4.3.

Todos os estudos de interação, quando não indicado de outra forma, foram realizados com Lopinavir e Ritonavir cápsulas (Kaletra®) na dose de 400/100 mg b.i.d.

A lista de interações medicamentosas com Lopinavir e Ritonavir Comprimidos que se segue, não é exaustiva, mas é uma seleção de interações de importância putativa.

Medicamentos por áreas terapêuticas	**Interação**	**Recomendações relativas à coadministração**
ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
Estavudina	Não estudado, mas sem interação esperada não	Não é necessário ajuste da dose.
Lamivudina	Não estudado, mas sem interação esperada não	Não é necessário ajuste da dose.
Emtricitabina	Não estudado, mas sem interação esperada não	Não é necessário ajuste da dose.
Zidovudina	Sem interação clinicamente relevante esperada	Não é necessário ajuste da dose.
Abacavir (600 mg q.d.)	AUC de abacavir ↓ 30%	Sem ajuste de dose recomendado.
Tenofovir (300 mg q.d.)	Tenofovir AUC ↑ 30%	Sem ajuste de dose recomendado. A função renal deve ser monitorizada.
Efavirenz (600 mg q.d./ Lopinavir/ Ritonavir comprimidos 400/100 b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 30-40%	Em adultos, recomenda-se um aumento de 25% da dose de Lopinavir/ Ritonavir. Para administrar em crianças ao coadministrar efavirenz, ver a secção 4.2.
Nevirapina (200 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 27%, Cmin ↓ 51% comparado aos dados históricos	Em adultos, recomenda-se um aumento de 25% da dose de Lopinavir/ Ritonavir. Para administrar em crianças ao coadministrar nevirapina, ver a secção 4.2.
Etravirina (1600 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 20% Etravirina AUC↑ 17%	Não é necessário ajuste da dose.
Raltegravir (400 mg duas vezes ao dia)	Lopinavir AUC ↔ Raltegravir AUC ↓ 30%	Não é necessário ajuste da dose.
Maraviroc (300 mg b.i.d.)	Maraviroc AUC ↑ 3,95 vezes	Em adultos, recomenda-se que a dose de maraviroc seja reduzida em 50% ao coadministrar com Lopinavir/Ritonavir.
Enfuvirtida	Não estudado, mas sem interação esperada.	Não é necessário ajuste da dose.
Atazanavir (300 mg q.d.)	Atazanavir AUC inalterada, Cmin ↑ 45% (comparado com atazanavir/Ritonavir 300/100 mg q.d.) Lopinavir AUC inalterada	O benefício da coadministração de dois inibidores da protease (exceto Ritonavir como agente potenciador farmacocinético) não foi demonstrado. Posteriormente, não foram estabelecidas as doses apropriadas de inibidores da protease do VIH em associação com Lopinavir/Ritonavir em relação à segurança e eficácia. Portanto, geralmente a coadministração de Lopinavir/Ritonavir com outros IPs não é recomendada. Se a administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg com IPs for considerada necessária, tal requer monitorização rigorosa.
Darunavir/Ritonavir (1200/100 mg q.d.)	Darunavir AUC ↓ 41%, Cmin ↓ 45% (Comparado a Darunavir/Ritonavir 600/100 mg b.i.d) Lopinavir AUC inalterada.	
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprenavir AUC ↓ 63% Cmin ↓ 65% Lopinavir AUC ↑ 37% Cmin ↑ 52%	

Medicamentos por áreas terapêuticas	**Interação**	**Recomendações relativas à coadministração**
Indinavir (600 mg q.d.)	Indinavir AUC inalterada, Cmin ↑ 3,5 vezes (comparado a indinavir 800 mg t.i.d.). Lopinavir AUC inalterada.	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 27%, Cmin ↓ 38% Nelfinavir AUC ↑ 7% Cmin ↑ 86% (comparado a nelfinavir 1250 mg b.i.d.)	
Saquinavir (800 mg b.i.d.)	Saquinavir AUC ↑ 30% (comparado a saquinavir/ritonavir 1000/100 mg b.i.d.)	

Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 47%, Cmin ↓ 70%	
Antimicobacteriano		
Rifampicina (600 mg q.d.; Lopinavir/Ritonavir SGC 400/100 mg b.i.d.) Rifampicina (600 mg; Lopinavir/Ritonavir SGC 800/200 b.i.d.) Rifampicina (600 mg q.d.; Lopinavir/Ritonavir SGC 400/400 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 75%, Cmin ↓ 99% Lopinavir AUC inalterada, Cmin ↓ 54% comparado ao Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg sem rifampicina. Lopinavir AUC inalterada, Cmin ↓ 10% comparado ao Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg sem rifampicina	A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e rifampicina não são recomendadas (ver secção 4.4). A rifabutina é a rifampicina preferível nesta situação (ver abaixo). Em adultos, se a coadministração for considerada inevitável, um ajuste da dose de Lopinavir/Ritonavir para 400/400 mg duas vezes por dia permitiu compensar para o efeito indutor na CYP3A4 da rifampicina. Também em crianças, foi avaliada a dosagem de Lopinavir e Ritonavir na proporção de dose de 1:1. A dose de Ritonavir deve ser titulado para cima apenas após o início da rifampicina. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos efeitos secundários e eficácia terapêutica.
Rifabutina (150 mg q.d.)	Rifabutina AUC ↑ 3 vezes; 25-O-desacetilrifabutina (metabolito ativo) AUC ↑ 47,5 vezes, em comparação com rifabutina 300 mg q.d.	Em adultos a dose de rifabutina deve ser reduzida em 75%; ou seja, 150 mg em dias alternados, ou 150 mg três vezes por semana e, a segurança deve ser monitorizada de perto. Não estão disponíveis estudos da dosagem de rifabutina ao tratar conjuntamente com Lopinavir/Ritonavir em crianças.
Outros anti-infeciosos		
Medicamentos por áreas terapêuticas	**Interação**	**Recomendações relativas à coadministração**
Claritromicina (500 mg b.i.d, juntamente com Ritonavir 200 mg t.i.d)	Claritromicina AUC ↑ 77%; 14-OH-claritromicina (metabolito ativo) AUC ↓ 100%	Doses de claritromicina superiores a 1g/dia* não devem ser administradas juntamente com Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg. Para doentes com compromisso renal, deve ser considerada uma redução da dose de claritromicina (para mais detalhes, ver o Resumo de Características do Medicamento dos produtos que contém claritromicina).
Eritromicina	Não existem dados de interação disponíveis. Os níveis de eritromicina podem aumentar	Administrar concomitantemente com cuidado e monitorizar os efeitos adversos.
Ácido fusídico	Não existem dados de interação disponíveis. A exposição ao ácido fusídico deverá aumentar.	Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg e ácido fusídico administrado sistemicamente devem ser evitados, pois pode resultar em hepatotoxicidade.
Voriconazol (200 mg b.i.d., juntamente com Ritonavir 100 mg b.i.d.)	Voriconazol AUC ↓ 39%	Coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e voriconazol devem ser evitados devido ao risco de falha terapêutica secundária à baixa exposição ao voriconazol. Se for considerado necessário, o efeito terapêutico do voriconazol deve ser cuidadosamente monitorizado e a concentração plasmática medida, se possível.
Itraconazol		A exposição ao itraconazol pode aumentar. Doses > 200 mg/d não são recomendadas.*
Cetoconazol		A exposição ao cetoconazol pode aumentar. Doses > 200 mg/d não são recomendadas.*
Fluconazol		Nenhuma interação esperada.
Sulfametoxazol/trimetoprim		Nenhuma interação esperada.
Atovaquona		A exposição à atovaquona pode diminuir. O efeito terapêutico deve ser cuidadosamente monitorizado.
Derivados de artemisinina		Não existem dados disponíveis. Contudo, os derivados da artemisinina são metabolizados em metabolitos ativos pelo CYP3A. Os supostos efeitos de interação não são claros. Se administrado concomitantemente, monitorizar a eficácia e segurança das artemisininas.
Halofantrina		A halofantrina prolonga o intervalo QT e é metabolizada pelo CYP3A. A administração conjunta com Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg é contraindicada (ver a secção 4.3).
Lumefantrina (480 mg b.i.d.)	Lumefantrina AUC ↑ 193%	Lumefantrina e Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg devem ser coadministrados com cautela.

Medicamentos por áreas terapêuticas	**Interação**	**Recomendações relativas à coadministração**
Quinina (dose única de 600 mg, Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Quinina AUC e C_{max} ↑ 4 vezes (Interação farmacocinética entre Ritonavir e quinina.	Uma vez que a quinina pode prolongar o intervalo QT, a administração concomitante deve ser evitada, a menos que se considere que o benefício supera o risco.
Sulfadoxina/pirimetamina	Não estudado, mas sem interação esperada.	Não é necessário ajuste da dose.
Doxiciclina	Não estudado, mas sem interação esperada.	Não é necessário ajuste da dose.
Cloroquina	Os níveis de cloroquina podem aumentar devido à inibição do CYP3A.	Coadministrar com cautela e monitorizar a toxicidade da cloroquina.
Mefloquina	Não estudado, mas sem interação esperada.	Não é necessário ajuste da dose.

ANALGÉSICOS		
Buprenorfina (16 mg q.d.)	Buprenorfina e norbuprenorfina AUC ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Metadona (dose única de 5 mg)	Metadona AUC ↓ 53%	Monitorizar os sintomas de abstinência da metadona e aumentar a dose de metadona, se necessário.

Morfina	Os níveis de morfina podem estar diminuídos devido à indução da glucuronidação.	Pode ser necessário o aumento da dose para manter o efeito terapêutico.
Fentanil, Propoxifeno		É provável que a coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg resulte no aumento das concentrações plasmáticas de fentanil e propoxifeno, e é portanto, contraindicada (ver secção 4.3).
Meperidina		A utilização concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e meperidina é contraindicada devido a aumentos nas concentrações do metabolito normeperidina que podem aumentar o risco de efeitos secundários no SNC (por ex., convulsões).
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona Bepridil Quinidina Propafenona		É provável que a coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg resulte no aumento das concentrações plasmáticas de bepridil, encainida, flecainida, propafenona e quinidina, e é portanto contraindicada (ver secção 4.3).
Digoxina (0,4 mg SD + Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Digoxina AUC: ↑ 22%. O ritonavir pode aumentar os níveis de digoxina devido à modificação do efluxo de digoxina mediado pela glicoproteína-P.	Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de digoxina quando a digoxina é administrada concomitantemente com Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg.
ANTIASMÁTICO		
Teofilina		Pode ser necessária uma dose aumentada de teofilina devido à indução de CYP1A2. Se possível, monitorizar a eficácia clínica e as concentrações plasmáticas de teofilina.
AGENTES CONTRA O CANCRO		
Ifosfamida Vincristina Vinblastina Etoposido	As concentrações séricas de ifosfamida, vincristina, vinblastina e etoposido podem ser aumentadas devido à inibição pelo CYP3A.	Tal pode resultar num aumento da incidência e gravidade de eventos adversos. Estes agentes e Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg devem ser coadministrados com cautela.

ANTICOAGULANTES:		
Varfarina		Os níveis de S-varfarina podem estar diminuídos levando à redução da anticoagulação devido à indução de CYP1A2 e CYP2C9 pelo Ritonavir. No entanto, em alguns doentes com metabolismo aberrante, o efeito da varfarina pode aumentar. Podem ser necessárias alterações na dose de varfarina, e o INR deve ser monitorizado de perto.
ANTICONVULSIVOS		
Carbamazepina	A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e carbamazepina pode levar a uma interação bidirecional, com o aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina (devido à inibição do CYP3A) e diminuição dos níveis de lopinavir (devido à indução das enzimas hepáticas).	A coadministração deve ser evitada. Se necessário, monitorizar a eficácia e segurança clínica e as concentrações plasmáticas de carbamazepina e lopinavir, se possível.
Fenitoína	A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e fenitoína pode levar a uma interação bidirecional, com níveis diminuídos de fenitoína e Lopinavir.	A coadministração deve ser evitada. Se extremamente necessário, monitorizar a eficácia clínica e as concentrações plasmáticas de fenitoína e Lopinavir, se possível.
Lamotrigina (100 mg b.i.d)	Lamotrigina AUC ↓ 50%	Monitorizar a eficácia e, se possível, a concentração plasmática da lamotrigina. Pode ser necessário um aumento da dose de lamotrigina.
Fenobarbital		A coadministração deve ser evitada, uma vez que pode ocorrer diminuição dos níveis de Lopinavir devido à indução de enzimas hepáticas pelo fenobarbital. Se a coadministração for considerada necessária, monitorizar a eficácia e, se possível, os níveis plasmáticos de Lopinavir.
Ácido valpróico	Provavelmente sem interação clinicamente relevante	Monitorizar a eficácia e segurança. Provavelmente não será necessário ajuste da dose.
ANTIDEPRESSIVOS		
Trazodona (dose única de 50 mg, Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Trazodona AUC ↑ 2,4 vezes	Se a trazodona for concomitantemente administrada com Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg, a combinação deve ser utilizada com cautela, iniciando a trazodona na dosagem mais baixa e monitorizando a resposta clínica e a tolerância.
ANTIPSICÓTICOS		
Pimozida		A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e pimozida é contraindicada, uma vez que a inibição do CYP3A pode aumentar a concentração plasmática de pimozida (ver a secção 4.3).
Clozapina		Coadministrar com cautela, pois Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg pode aumentar os níveis plasmáticos de clozapina.
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Astemizol Terfenadina		É provável que a coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg resulte no aumento das concentrações plasmáticas de astemizol e terfenadina e, por isso, é contraindicada (ver secção 4.3).
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO		
Verapamil		A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e verapamil são contraindicados, uma vez que o aumento dos níveis plasmáticos de verapamil pode causar bloqueio AV (ver a secção 4.3).

Diltiazem		Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg e diltiazem não devem ser coadministrados, pois os níveis plasmáticos aumentados de diltiazem podem causar bloqueio AV.
Amlodipina Felodipina Nifedipina		Coadministrar com cautela. Recomenda-se a monitorização cuidadosa dos efeitos adversos quando se administra concomitantemente Lopinavir/ Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e amlodipina, felodipina, nifedipina ou outros bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos, uma vez que no bloqueio do CYP3A pelo Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg pode causar níveis plasmáticos mais altos destes medicamentos.
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE		
Sinvastatina Lovastatina		A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg é contraindicado, pois é provável que leve a um aumento dos níveis plasmáticos de sinvastatina ou lovastatina e, assim, a um maior risco de rabdomiólise (ver a secção 4.3).
Atorvastatina (20 mg q.d.)	Atorvastatina AUC ↑ 5,9 vezes	Se coadministrado, deve ser utilizada a dose inicial mais baixa possível de atorvastatina e o doente deve ser monitorizado de perto quanto à eficácia e segurança (ver a secção 4.4.).
Rosuvastatina (20 mg q.d.)	Rosuvastatina AUC ↑ 2,1 vezes	Se coadministrado, deve ser utilizada a dose inicial mais baixa possível de rosuvastatina e o doente deve ser monitorizado de perto quanto à eficácia e segurança (ver a secção 4.4.).
Pravastatina (20 mg q.d.)	Pravastatina AUC ↑ 33%	Não é necessário ajuste da dose.
Fluvastatina	Sem interação clinicamente relevante esperada	Não é necessário ajuste da dose.
IMUNOSSUPRESSORES		
Ciclosporina A	Após o início do tratamento com IP potenciados com Ritonavir, foi necessária uma redução da dose de ciclosporina A a 5-20% da dose anterior para manter os níveis de ciclosporina A dentro do intervalo terapêutico.	Coadministrar apenas, se a monitorização terapêutica da ciclosporina estiver disponível. Reduzir a dose de ciclosporina e monitorizar as concentrações plasmáticas de perto.
Tacrolímus	A dose de tacrolímus, necessária para manter as concentrações terapêuticas, muitas vezes foi < 2% quando coadministrado com um IP potenciado, em comparação com a administração de tacrolímus sem um IP.	Coadministrar apenas, se a monitorização terapêutica de tacrolímus estiver disponível. Reduzir a dose de tacrolímus e monitorizar as concentrações plasmáticas de perto.
CONTRACETIVOS HORMONAIS		
Etinilestradiol 0,035 mg Noretindrona 1 mg	Etinilestradiol AUC ↓ 42% Noretindrona AUC ↓ 17%	Devido a reduções nas concentrações de etinilestradiol, a eficácia contracetiva pode ser prejudicada. Devem ser utilizados outros métodos de contraceção (adicionais) não hormonais (ver secção 4.4).
INIBIDORES DA PDE-5		
Sildenafil (100 mg SD, Ritonavir 500 mg b.i.d.)	Sildenafil AUC ↑ 11 vezes	Coadministrar com cautela. As doses de sildenafil não devem exceder 25 mg em 48 horas.*
Tadalafil (20 mg SD; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Tadalafil AUC ↑ 124%	Coadministrar com cautela. As doses de tadalafil não devem exceder 10 mg a cada 72 horas.*
Vardenafil (dose única de 5 mg, Ritonavir 600 mg b.i.d.)	Vardenafil AUC ↑ 49 vezes	A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e vardenafil é contraindicada (ver a secção 4.3).
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
Triazolam (0,125 mg SD; Ritonavir 200 mg, 4 doses)	Triazolam AUC ↑ > 20 vezes (sem estado estacionário)	É provável que a coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg resulte no aumento das concentrações plasmáticas de triazolam, e por isso, é contraindicada (ver secção 4.3).
Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam		É provável que a coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/ 50 mg resulte no aumento das concentrações plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam e flurazepam, através da inibição do CYP3A, e por isso, é contraindicada (ver secção 4.3).
Midazolam	Midazolam AUC(oral) ↑ 13 vezes AUC (parenteral) ↑ 4 vezes	A coadministração de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e midazolam oral é contraindicada (ver a secção 4.3). Se Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg for coadministrado com midazolam parenteral deve ser feita em unidade de cuidados intensivos ou contexto similar que assegure monitorização clínica rigorosa e o tratamento médico apropriado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. A redução da dose de midazolam deve ser considerada, especialmente se for administrada mais de uma dose única de midazolam.
Alprazolam	O metabolismo do alprazolam foi inibido após a introdução do Ritonavir. Após a utilização de Ritonavir durante 10 dias, não foi observada efeito inibitório.	Recomenda-se a precaução durante os primeiros dias em que o alprazolam é coadministrado com Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg, antes do desenvolvimento da indução do metabolismo do alprazolam.
Oxazepam	Devido à indução da glucuronidação, a depuração de oxazepam pode estar aumentada	Monitorizar a eficácia do oxazepam e aumentar a dose, caso necessário.
ESTEROIDES		

Spray nasal aquoso de propionato de fluticasona (0,2 mg q.d.; Ritonavir 100 mg b.i.d.)	Fluticasona AUC ↑ 350 vezes	A administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg e fluticasona ou outro corticosteroide inalado (por ex., budesonida, mometasona) que são substratos do CYP3A não é recomendada exceto se o potencial benefício do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4.). Deve ser preferida utilização de um corticosteroide que não seja um substrato do CYP3A (por ex., beclometasona).
Prednisolona (20 mg SD; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Prednisolona AUC ↑ 30%	Monitorizar a eficácia do corticosteroide e os efeitos secundários e ajustar a dose, se necessário.
DIVERSOS		
Alfuzosina	Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg pode aumentar as concentrações plasmáticas de alfuzosina.	A combinação deve ser evitada.
Dihidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergovina		A coadministração de derivados do ergot e Lopinavir/Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg é contraindicada, pois é provável que leve a níveis plasmáticos aumentados dos derivados do ergot (ver a secção 4.3).
Cisaprida		A coadministração de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/ 50 mg comprimidos é contraindicado, pois é provável que leve a um aumento dos níveis plasmáticos de cisaprida (ver a secção 4.3).
Erva de S. João		Os níveis séricos de Lopinavir podem diminuir devido ao uso concomitante da preparação à base de plantas de Erva de São João. A coadministração é contraindicada (ver a secção 4.3).

* Estas doses referem-se ao tratamento em doentes adultos. As preocupações com a interação, no entanto, também devem ser consideradas relevantes no tratamento de doentes pediátricos.

4.6 Gravidez e lactação

Gravidez: Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver a secção 5.3). O risco potencial para humanos é desconhecido, mas os dados disponíveis não suportam um potencial teratogénico em humanos.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos só deve ser utilizado durante a gravidez se o benefício claramente superar o risco.

Lactação: Os estudos em ratos revelaram que o Lopinavir é excretado no leite. Não se sabe se este medicamento é excretado no leite humano. Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem de forma a evitar a transmissão do VIH. Apenas em circunstâncias específicas, os benefícios da amamentação podem ser considerados como superiores aos riscos. Devem ser consultadas as diretrizes oficiais de tratamento mais recentes (por ex., as emitidas pela OMS) antes de aconselhar as doentes neste assunto.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas:

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, o estado clínico do doente e o perfil de reações adversas de {nome do produto} devem ser tidos em conta ao considerar a capacidade do doente para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis:

A reação adversa mais frequente associada à terapia com Lopinavir é diarreia e foi geralmente de gravidade ligeira a moderada. Além disso, dislipidemia, incluindo hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia, são frequentes e podem exigir tratamento medicamentoso ou descontinuação de Lopinavir e Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg.

É importante salientar que foram notificados casos de pancreatite em doentes a receber Lopinavir e Ritonavir. Além disso, foram notificados aumentos raros no intervalo PR durante a terapêutica com Lopinavir potenciado com ritonavir.

Foram notificadas as seguintes reações adversas de intensidade moderada a grave com possível ou provável relação com Lopinavir/Ritonavir. As reações adversas são exibidas por classe de sistema de órgãos. Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100 a < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100) e raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).

Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos em doentes adultos		
Classe de Sistema de Órgãos	**Frequência**	**Reação adversa**
Exames Laboratoriais	Muito frequentes (Grau 3 ou 4)	Aumento dos triglicerídeos no sangue, aumento do colesterol no sangue, aumento da glutamiltransferase
	Frequentes (Grau 3 ou 4)	Glicose sanguínea aumentada, amilase sanguínea aumentada, aspartato aminotransferase aumentada, alanina aminotransferase aumentada, testes de função hepática anormais
	Pouco frequentes	Diminuição da tolerância à glicose, aumento da bilirrubina no sangue, diminuição da depuração renal da creatinina, aumento da lipase, aumento do peso, diminuição do peso, nível hormonal anormal, teste laboratorial anormal
	Raros	Fosfatase alcalina sanguínea aumentada
Cardiopatias	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio 1, palpitações
	Raros	Bloqueio auriculoventricular
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Anemia, leucopenia, linfadenopatia
	Raros	Esplenomegalia
Doenças do sistema nervoso:	Frequentes	Cefaleia, parestesia
	Pouco frequentes	Doença extrapiramidal, enxaqueca, paralisia facial, encefalopatia, tontura, amnésia, coordenação anormal, hipertonia, neuropatia, neuropatia periférica, sonolência, tremor, ageusia, disgeusia, discinesia
Afeções oculares	Pouco frequentes	Afeções visuais
Afeções do ouvido e labirinto	Pouco frequentes	Zumbido
	Raros	Vertigem, hiperacusia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Edema pulmonar, dispneia, tosse

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Frequentes	Náuseas, vómitos, dor abdominal, fezes anormais, dispepsia, flatulência, distúrbios gastrointestinais
	Pouco frequentes	Colite hemorrágica, pancreatite[2], enterocolite, esofagite, obstipação, incontinência fecal, distensão abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, xerostomia, disfagia, eructação, gastrite, ulcerações na boca, estomatite, periodontite
	Raros	Hemorroides
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Nefrolitíase, nefrite, albuminúria, hipercalciúria, anormalidade urinária
Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, lipodistrofia adquirida, acne
	Pouco frequentes	Alopecia, eczema, dermatite esfoliativa, erupção cutânea maculopapular, dermatite alérgica, pele seca, alterações nas unhas, prurido, seborreia, descoloração da pele, úlcera da pele, hiperidrose, estrias na pele
	Raros	Capilarite idiopática
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Artralgia, osteoartrite, mialgia, dor nas costas, artropatia
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hipogonadismo masculino,
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Diabetes mellitus, desidratação, acidose láctica, edema, aumento do apetite, obesidade, anorexia, hiperglicemia, hipocolesterolemia, lipomatose, hiperuricemia, hipovitaminose
	Raros	Hipofosfatemia, diminuição do apetite
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Gastroenterite, otite média, bronquite, sinusite, sialoadenite, furunculose, infeção bacteriana, infeção viral, faringite, gripe, rinite
	Raros	Celulite, foliculite, abscesso perineal
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Pouco frequentes	Neoplasia benigna da pele
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hipertensão, tromboflebite, trombose venosa profunda, vasculite, varizes, angiopatia
Afeções gerais e condições do local de administração:	Frequentes	Astenia, dor
	Pouco frequentes	Dor torácica, dor torácica subesternal, calafrios, pirexia, mal-estar, edema periférico, edema facial, interação medicamentosa, cisto
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Hipersensibilidade medicamentosa
	Raros	Síndrome de reconstituição imunitária
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Hepatite, colecistite, esteatose hepática, hepatomegalia, sensibilidade hepática
Afeções do sistema reprodutor e da mama	Pouco frequentes	Amenorreia, menorragia, distúrbios da ejaculação, disfunção erétil, aumento do peito, ginecomastia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia
	Pouco frequentes	Agitação, ansiedade, estado confusional, depressão, labilidade afetiva, sonhos anormais, diminuição da libido, nervosismo, pensamento anormal

[1] Este evento teve um resultado fatal.
[2] Ver a secção 4.4: pancreatite e lípidos

Doentes pediátricos
Em crianças com idade igual ou superior a 2 anos, a natureza do perfil de segurança é semelhante à observada em adultos.

Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos em doentes pediátricos		
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção viral
Doenças do sistema nervoso:	Frequentes	Perturbação do paladar
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Obstipação, vómitos, pancreatite*
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatomegalia
Afeções cutâneas e dos tecidos subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, pele seca
Afeções gerais e condições do local de administração:	Frequentes	Febre
Exames Laboratoriais	Frequentes (Grau 3 ou 4)	Aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, diminuição da hemoglobina, diminuição das plaquetas, aumento do sódio, aumento do potássio, aumento do cálcio, aumento da bilirrubina, aumento da ALT, aumento da AST, aumento do colesterol total, aumento da amilase, aumento do ácido úrico, diminuição do sódio, diminuição do potássio, diminuição do cálcio, neutrófilos diminuídos

* ver a secção 4.4: pancreatite e lípidos

4.9 Sobredosagem
Até à data, existe uma experiência humana limitada de sobredosagem aguda com Lopinavir e Ritonavir.

Os sinais clínicos adversos observados em cães incluíram salivação, vómitos e diarreia/fezes anormais. Os sinais de toxicidade observados em murganhos, ratos ou cães incluíram diminuição da atividade, ataxia, emagrecimento, desidratação e tremores.

Não existe antídoto específico para a sobredosagem de Lopinavir/Ritonavir comprimidos. O tratamento da sobredosagem com Lopinavir e Ritonavir comprimidos consiste em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais, bem como a observação do estado clínico do indivíduo. Se indicado, a eliminação da substância ativa não absorvida deve ser alcançada por vómito ou lavagem gástrica. A administração de carvão ativado também pode ser utilizada para auxiliar na remoção da substância ativa não absorvida. Uma vez que o Lopinavir e Ritonavir está fortemente ligado às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa da substância ativa.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS
5.1 Propriedades farmacodinâmicas
Grupo farmacoterapêutico: inibidor de protease, código ATC: J05AE06

Mecanismo de ação: Lopinavir fornece a atividade antiviral dos Lopinavir/Ritonavir comprimidos. O lopinavir é um inibidor das proteases de VIH-1 e VIH-2. A inibição da protease do VIH previne a clivagem da poliproteína *gag-pol* resultando na produção de vírus imaturos e não infeciosos.

Atividade antiviral in vitro: A atividade antiviral in vitro do Lopinavir contra estirpes laboratoriais e clínicas do VIH foi avaliada em linhas de células linfoblásticas de forma aguda e linfócitos de sangue periférico, respetivamente. Na ausência de soro humano, a média de IC50 de Lopinavir contra cinco estirpes laboratoriais diferentes de VIH-1 foi de 19 nM. Na ausência e presença de 50% de soro humano, a média de IC_{50} de Lopinavir contra o VIH-1_{IIIB} em células MT4 foi de 17 nM e 102 nM, respetivamente. Na ausência de soro humano, a média de IC50 de Lopinavir foi de 6,5 nM contra vários isolados clínicos de VIH-1. O lopinavir também tem atividade in vitro contra o VIH-2, com valores de mediana de IC_{50} semelhantes aos observados para o VIH-1.

Atividade antiviral de acordo com a resistência genotípica/fenotípica: A resistência *de novo* em doentes sem experiência prévia no tratamento com vírus *wild-type* prévio, com falha na terapia com Lopinavir potenciado com Ritonavir em combinação com INTR é rara, desde que o doente seja regularmente monitorizado quanto à carga viral (por ex., 2-4 vezes ao ano após atingir o ARN de VIH indetetável) . Por exemplo, no ensaio principal de fase três do Lopinavir potenciado com Ritonavir (Kaletra®), 0/51 doentes que falharam na terapia apresentaram mutações de resistência emergentes aos inibidores da protease. A falta de resistência ao Lopinavir foi confirmada por análise fenotípica. Além disso, o nível de resistência à terapia principal foi menor em doentes sem experiência prévia no tratamento que falharam na terapia com Lopinavir potenciado com ritonavir, quando comparado com regimes que não incluem um IP potenciado com ritonavir.

Em doentes que falharam anteriormente na terapia com inibidores de protease, pode ocorrer resistência aumentada após falha virológica. As mutações V82A, I54V e M46I surgiram com mais frequência. As mutações L33F, I50V, V32I e I47V/A também ocorreram.

Foi avaliada a atividade antiviral *in vitro* do Lopinavir contra 112 isolados clínicos de doentes que falharam na terapia com um ou mais inibidores da protease. Dentro deste painel, as seguintes mutações na protease do VIH foram associadas à redução da suscetibilidade in vitro ao Lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. A EC50 média de Lopinavir contra isolados com 0-3, 4-5, 6-7 e 8-10 mutações nos aminoácidos acima foi 0,8, 2,7, 13,5 e 44 vezes maior do que a EC50 contra o VIH wild-type, respetivamente. Além das mutações descritas acima, as mutações V32I e I47A foram observadas em isolados de recorrência com suscetibilidade reduzida ao Lopinavir em doentes com experiência em inibidor da protease a receber terapia com Lopinavir potenciado com Ritonavir.

Nos estudos de doentes com experiência em IP, sem experiência em INNTRs a receber terapia incluindo Lopinavir potenciado com ritonavir, efavirenz e INTRs, foi observado ARN de VIH plasmático <400 cópias às 48 semanas em 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dos doentes com sensibilidade inicial ao Lopinavir <10 vezes, 10 a 40 vezes e >40 vezes. Noutro estudo com um conjunto de dados de vários ensaios clínicos e coortes, as alterações na suscetibilidade ao medicamento associadas a uma perda de 20% e 80% do efeito do medicamento previsto em *wild-type* para o Lopinavir foram 9,7 e 56 vezes, respetivamente.

A resistência clinicamente relevante ao Lopinavir requer a acumulação de mutações de resistência na protease do VIH. Foram propostos vários algoritmos de resistência genotípica para a quantificação do grau de resistência fenotípica ao Lopinavir e para prever a resposta clínica ao Lopinavir em doentes pré-tratados com inibidor da protease. Numa destas, a pontuação Lopinavir-ATU, inclui mutações nos seguintes codões da protease: 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 e 84.

Com o aumento da resistência ao Lopinavir, a resistência a outros inibidores da protease também irá aumentar em graus variados, dependendo do padrão de mutações de resistência. Os vírus com resistência clinicamente relevante ao lopinavir são frequentemente suscetíveis ao darunavir ou tipranavir (consultar os RCM de produtos contendo darunavir ou tipranavir para obter mais informações sobre preditores genotípicos de resposta).

Tabela 1 Valores de corte clínicos para a atividade reduzida de Lopinavir potenciado com ritonavir por genótipo/fenótipo inicial

	Atividade não afetada	Diminuição da atividade	Resistência
Pontuação LPV-ATU1 (nº de mutações)	0-2	3-5	≥ 6
Valor de corte clínico Fenótipo (dimensão da alteração)[2]	<10	10-60	>60

1: Codões 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 e 84
2: Estes são valores aproximados; ver o texto acima. Ensaio: Antivirograma; Virco.

Eficácia clínica: Lopinavir potenciado com ritonavir foi extensivamente estudado em doentes sem experiência prévia e com experiência no tratamento. Nos vários estudos em doentes sem experiência prévia no tratamento, a combinação de Lopinavir potenciado com ritonavir e 2 INTR produziu taxas de resposta (ou seja, carga viral plasmática > 400 ou > 50 cópias/ml) na população ITT no intervalo de 70-80% em 48 semanas. Nos doentes com experiência nos tratamento, a taxa de resposta varia dependendo da atividade do regime de base e da sensibilidade do vírus ao Lopinavir (ver acima).

Uso Pediátrico
O M98-940 é um estudo aberto de uma formulação líquida de Lopinavir/Ritonavir em 100 doentes pediátricos sem experiência prévia (44%) e com experiência (56%) em antirretrovirais. Todos os doentes eram sem experiência prévia em não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes foram randomizados para 230 mg de Lopinavir/57,5 mg de Ritonavir por m^2 ou 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir por m^2. Todos os doentes sem experiência prévia receberam também não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes com experiência receberam nevirapina mais até dois nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética dos dois regimes de dose foram avaliados após 3 semanas de terapia em cada doente. Subsequentemente, todos os doentes continuaram com a dose de 300/75 mg por m^2 dose. Os doentes tinham uma idade média de 5 anos (intervalo de 6 meses a 12 anos), com 14 doentes com menos de 2 anos e 6 doentes com um ano ou menos. A contagem inicial média de células CD4 foi de 838 células/mm^3 e a média inicial de ARN de VIH-1 plasmático foi de 4,7 $\log_{10}$ cópias/ml. Ao longo de 48 semanas de terapia, a proporção de doentes com ARN de VIH < 400 cópias/ml foi de 84% para os doentes e sem experiência prévia em antirretrovirais e 75% para os doentes com experiência em antirretrovirais e os aumentos médios desde a contagem inicial de células CD4 foram de 404 células/mm^3 e 284 células/mm^3 respetivamente.

Efeitos no eletrocardiograma: O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado randomizado, placebo e controlo ativo (moxifloxacina 400 mg uma vez ao dia) em 39 adultos saudáveis, com 10 medições ao longo de 12 horas no Dia 3. As diferenças médias máximas (limite de confiança superior de 95%) no QTcF do placebo foram 3,6 (6,3) e 13,1 (15,8) para 400/100 mg duas vezes ao dia e 800/200 mg supraterapêuticos duas vezes por dia de Lopinavir potenciado com Ritonavir, respetivamente. Os dois regimes resultaram em exposições no Dia 3 que foram aproximadamente 1,5 e 3 vezes maiores do que as observadas com doses recomendadas de LPV/R uma ou duas vezes ao dia no estado de equilíbrio. Nenhum indivíduo experienciou um aumento no QTcF de ≥ 60 ms do valor inicial ou um intervalo QTcF que excede o limiar potencialmente clinicamente relevante de 500 ms.

O prolongamento modesto do intervalo PR também foi observado em indivíduos a receber Lopinavir/Ritonavir no mesmo estudo no Dia 3. As alterações médias do no intervalo PR inicial variaram de 11,6 ms a 24,4 ms no intervalo de 12 horas após a dose. O intervalo PR máximo foi de 286 ms e não foi observado bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau (ver a secção 4.4).

5.2 Propriedades Farmacocinéticas
O lopinavir é quase completamente metabolizado pelo CYP3A. O ritonavir inibe o metabolismo do Lopinavir, aumentando assim os níveis plasmáticos de Lopinavir. Em todos os estudos, a administração de lopinavir potenciado com ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia produziu concentrações plasmáticas médias de lopinavir no estado de equilíbrio 15 a 20 vezes mais altas do que as de ritonavir em doentes infetados pelo VIH. Os níveis plasmáticos de Ritonavir são inferiores a 7% daqueles obtidos após a dose de Ritonavir de 600 mg duas vezes ao dia. A EC50 antiviral *in vitro* do Lopinavir é aproximadamente 10 vezes menor que a do Ritonavir. Portanto, a atividade antiviral de Lopinavir e Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg deve-se ao Lopinavir.

Absorção
A biodisponibilidade absoluta do Lopinavir em formulação conjunta com Ritonavir em humanos não foi estabelecida. A biodisponibilidade de Lopinavir e Ritonavir em Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/ 50 mg foi estudada em condições de jejum.
Não existem dados farmacocinéticos disponíveis para Lopinavir/Ritonavir comprimidos 100 mg/25 mg. Foi realizado um estudo de bioequivalência com um

produto de combinação de dose fixa contendo 200 mg de Lopinavir e 50 mg de Ritonavir, que é qualitativamente e em relação à proporção de ingredientes ativos e outros essencialmente, a mesma que Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 100 mg/25 mg.
Após administração de dose única de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg em voluntários saudáveis, o valor médio (± SD) de Cmax de Lopinavir foi de 3,9 ± 1,9 µg/ml, o valor correspondente para AUC foi de 33,9 ± 20,2 µg.h/ml e para tmax foi de 3,5 ± 1,2 horas.
O valor médio (± SD) de Cmax de Ritonavir foi de 0,18 ± 0,10 µg/ml, o valor correspondente para AUC foi de 1,49 ± 0,85 µg.h/ml e para tmax foi de 3,7 ± 1,0 horas.

Distribuição
No estado de equilíbrio, o Lopinavir liga-se aproximadamente 98-99% às proteínas séricas. O lopinavir liga-se à alfa-1-glicoproteína ácida (AAG) e à albumina; no entanto, tem uma afinidade maior para AAG. O lopinavir foi detetado no líquido cefalorraquidiano em concentrações que excedem a IC50 de vírus *wild-type* e demonstrou reduzir o ARN do VIH no líquido cefalorraquidiano.

Biotransformação
Os ensaios *in vitro* indicam que o Lopinavir sofre principalmente metabolismo oxidativo. O lopinavir é extensamente metabolizado pelo sistema hepático do citocromo P450, quase exclusivamente pela isoenzima CYP3A. O ritonavir é um potente inibidor da CYP3A, o qual inibe o metabolismo de Lopinavir e por isso aumenta as concentrações plasmáticas de Lopinavir. Foram identificados pelo menos 13 metabolitos de Lopinavir, dois dos quais são ativos; no entanto, estes estão presentes em níveis muito baixos. Demonstrou-se que o ritonavir induz as enzimas metabólicas, resultando na indução do seu próprio metabolismo e na indução do metabolismo de Lopinavir. As concentrações pré-dose de Lopinavir diminuem com o tempo durante as doses múltiplas, estabilizando após 10 dias a 2 semanas.

Eliminação
Após a administração de Lopinavir radiomarcado com Ritonavir, aproximadamente 10% e 83% de uma dose administrada foi contabilizada na urina e nas fezes, respetivamente. Após doses múltiplas, menos de 3% da dose de Lopinavir é excretada inalterada na urina. A semivida efetiva (pico a vale) do Lopinavir durante um intervalo de dosagem de 12 horas foi em média de 5-6 horas, e a depuração oral aparente (CL/F) do Lopinavir é de 6-7 l/h.

Populações especiais
Pediatria : Existem dados farmacocinéticos limitados em crianças menores de 2 anos de idade. A farmacocinética de uma solução oral de Lopinavir e Ritonavir 300/75 mg/m^2 duas vezes ao dia e 230/57,5 mg/m^2 duas vezes ao dia foram estudados num total de 53 doentes pediátricos, com idade a variar de 6 meses a 12 anos. O regime de 230/57,5 mg/m^2 duas vezes ao dia sem nevirapina e o regime 300/75 mg/m^2 de duas vezes ao dia com nevirapina forneceu concentrações plasmáticas de Lopinavir semelhantes às obtidas em doentes adultos que receberam o regime de 400/100 mg duas vezes por dia sem nevirapina. Lopinavir e Ritonavir uma vez ao dia não foi avaliado em doentes pediátricos.
Sexo, raça e idade: A farmacocinética do lopinavir e do ritonavir não foi estudada em idosos. Não foi observado em doentes adultos um efeito relacionado à idade, sexo ou raça.

Insuficiência renal: A farmacocinética do Lopinavir potenciado com ritonavir não foi estudada em doentes com insuficiência renal; no entanto, uma vez que a depuração renal do Lopinavir é negligenciável, não se espera uma diminuição da depuração corporal total em doentes com insuficiência renal.
Insuficiência hepática: Os parâmetros farmacocinéticos de estado de equilíbrio do Lopinavir em doentes infetados pelo VIH com compromisso hepático ligeiro a moderado foram comparados com os de doentes infetados pelo VIH com função hepática normal num estudo de doses múltiplas com Lopinavir e Ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia. Foi observado um aumento limitado nas concentrações totais de Lopinavir de aproximadamente 30%, e não se espera que tenha relevância clínica.

5.3 Dados de segurança pré-clínica
Estudos de toxicidade de dose repetida em roedores e cães identificaram os principais órgãos-alvo, incluindo fígado, rim, tiroide, baço e glóbulos vermelhos circulantes. Alterações hepáticas indicavam edema celular com degeneração focal. As exposições que provocaram estas alterações foram comparáveis ou inferiores à exposição clínica humana. A degeneração tubular renal ligeira foi confinada a murganhos expostos a pelo menos duas vezes a exposição humana recomendada; o rim não foi afetado em ratos e cães. Níveis séricos reduzidos de tiroxina levaram a uma libertação aumentada de TSH com hipertrofia de células foliculares resultantes na glândula tiroide de ratos. Estas alterações foram reversíveis com a retirada da substância ativa e estavam ausentes em murganhos e cães. Anisocitose Coombs-negativa e poiquilocitose foram observadas em ratos, mas não em murganhos ou cães. Baços aumentados com histiocitose foram observados em ratos, mas não em outras espécies. O colesterol sérico estava elevado em roedores, mas não em cães, enquanto os triglicerídeos estavam elevados apenas em murganhos.

Durante os estudos *in vitro*, os canais de potássio cardíacos humanos clonados (hERG) foram inibidos em 30% nas concentrações mais altas de Lopinavir e Ritonavir testadas, correspondendo a uma exposição ao Lopinavir 15 vezes maior que os níveis plasmáticos de pico livre alcançados em humanos na dose terapêutica máxima recomendada. Em contraste, concentrações semelhantes de Lopinavir e Ritonavir não demonstraram atraso na repolarização nas fibras cardíacas de Purkinje caninas. As concentrações mais baixas de Lopinavir e Ritonavir não produziram bloqueio significativo da corrente de potássio (hERG). Os estudos de distribuição tecidual realizados no rato não sugeriram retenção cardíaca significativa da substância ativa; A AUC de 72 horas no coração foi de aproximadamente 50% da AUC plasmática medida. Portanto, é razoável esperar que os níveis cardíacos de Lopinavir não sejam significativamente maiores do que os níveis plasmáticos. Em cães, as ondas U proeminentes no eletrocardiograma foram observadas associadas ao intervalo PR prolongado e bradicardia. Acredita-se que estes efeitos sejam causados por desequilíbrios eletrolíticos. A relevância clínica destes dados pré-clínicos é desconhecida, no entanto, os potenciais efeitos cardíacos deste produto em humanos não podem ser excluídos (ver também as secções 4.4 e 4.8).

Em ratos, a toxicidade embrionária e fetal (perda da gravidez, diminuição da viabilidade fetal, diminuição do peso corporal fetal, aumento da frequência de variações esqueléticas) e toxicidade pós-natal no desenvolvimento (diminuição da sobrevivência dos filhotes) foram observadas em doses maternas tóxicas. A exposição sistémica ao Lopinavir e Ritonavir nas dosagens tóxicas maternas e de desenvolvimento foi menor do que a exposição terapêutica pretendida em humanos.

Os estudos de carcinogenicidade de longo prazo de Lopinavir e Ritonavir em murganhos revelaram uma indução mitogénica não genotóxica de tumores hepáticos, geralmente considerados de pouca relevância para o risco humano.
Estudos de carcinogenicidade em ratos não revelaram achados tumorogénicos. Lopinavir e Ritonavir não foram considerados mutagénicos ou clastogénicos numa bateria de ensaios *in vitro* e *in vivo*, incluindo o ensaio de mutação reversa bacteriana de Ames, o ensaio de linfoma de murganho, o teste de micronúcleo de murganho e ensaios de aberração cromossómica em linfócitos humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS
6.1 Lista de Excipientes
Núcleo do comprimido:
Crospovidona, Monolaurato de sorbitol, Dióxido de silica coloidal, Poloxâmero 188, Estearilfumarato de sódio.
Película de revestimento:
Hipromelose, Polietilenoglicol 400, Polissorbato 80, Dióxido de titânio, Óxido de ferro amarelo.

6.2 Incompatibilidades
Não aplicável.

6.3 Prazo de validade
Por favor, ver a embalagem externa para obter a data de validade.

6.4 Precauções particulares de conservação
Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem original.
Manter fora do alcance e da vista das crianças.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente
Lopinavir 100 mg e Ritonavir 25 mg USP Comprimidos
Recipiente de HDPE contendo 60 comprimidos.
Lopinavir 200 mg e Ritonavir 50 mg USP Comprimidos
Recipiente de HDPE contendo 120 comprimidos.

6.6 Instruções de utilização e manipulação
Nenhum requisito especial

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DO INTRODUÇÃO DO MERCADO:
Aurobindo Pharma Limited, Hyderabad, Telangana State, India.

Fabricado por:
AUROBINDO PHARMA LIMITED, Unit III,
Survey No. 313 & 314, Bachupally,
Bachupally Mandal, Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State, INDIA

8. DATA DE PREPARAÇÃO DO TEXTO: 18.11.2023.
200/ 50 mg: NDC 65862-333-08
100/25 MG: NDC 65862-376-60

POM

Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg Tablets
TMDA Reg. No.: TZ11H180
Botswana Reg. No.: BOT1202083 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-3852
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0380
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: 127/075

Lopinavir 100 mg Ritonavir 25 mg Tablets
TMDA Reg. No.: TZ15H0006
Botswana Reg. No.: BOT1402377 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-6567
Rwanda Reg. No.: FDA-HMP-MA-0365
Mozambique Reg No.: XXXX
Zambia Reg. No.: XXX/XXX

Ir para Conteúdos

FOLHETO INFORMATIVO DO PACIENTE
Lopinavir e Ritonavir USP Comprimidos

FOLHETO INFORMATIVO
Lopinavir e Ritonavir USP Comprimidos

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. Pode ser-lhes prejudicial, mesmo que os sintomas de doença sejam os mesmos que os seus.
- Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico.

Neste folheto:

1. O que é Lopinavir + Ritonavir Comprimidos e para que é utilizado
2. Antes de tomar Lopinavir e Ritonavir comprimidos
3. Como tomar Lopinavir e Ritonavir comprimidos?
4. Possíveis efeitos secundários de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos
5. Como conservar Lopinavir e Ritonavir comprimidos
6. Outras informações

Lopinavir 200 mg e Ritonavir 50 mg USP Comprimidos
Cada comprimido revestido por película de Lopinavir e Ritonavir USP contém 100 mg de Lopinavir USP e 25 mg de Ritonavir USP.

Os outros componentes dos comprimidos são copovidona, monolaurato de sorbitano, dióxido de sílica coloidal, poloxamer, estearilfumarato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol, polissorbato 80, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Lopinavir 200 mg e Ritonavir 50 mg Comprimidos USP são comprimidos ovais revestidos por película amarelo-clara com a gravação 'X' num lado e '28' no outro lado.

Lopinavir 100 mg e Ritonavir 25 mg USP Comprimidos
Cada comprimido revestido por película de Lopinavir e Ritonavir USP contém 100 mg de Lopinavir USP e 25 mg de Ritonavir USP.

Os outros componentes dos comprimidos são copovidona, monolaurato de sorbitano, dióxido de sílica coloidal, poloxamer, estearilfumarato de sódio, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol, polissorbato 80, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Lopinavir 100 mg e Ritonavir 25 mg Comprimidos USP são comprimidos em forma de cápsula revestidos por película amarelo-clara com a gravação 'D91' num lado e lisos no outro lado.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado de Lopinavir e Ritonavir USP Comprimidos é:
Aurobindo Pharma Limited
Hyderabad, Telangana State,
India.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos são fabricados por:
Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, Bachupally Mandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State,
INDIA.

1. O QUE É LOPINAVIR E RITONAVIR COMPRIMIDOS E PARA QUE É UTILIZADO

- Lopinavir e Ritonavir Comprimidos é um medicamento antirretroviral utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Pertence a um grupo de medicamentos designados de inibidores da protease. Lopinavir e Ritonavir funcionam através da redução a quantidade de VIH no seu corpo.

- Lopinavir e Ritonavir Comprimidos é para ser utilizado em adultos e crianças infetados pelo VIH, o vírus que causa a SIDA. O seu médico prescreveu Lopinavir e Ritonavir Comprimidos para ajudar a controlar a sua infeção pelo VIH. Irá melhorar o seu sistema imunitário e reduzir o risco de desenvolver doenças relacionadas à infeção por VIH.

- Lopinavir e Ritonavir Comprimidos é prescrito para utilizar em combinação com outros medicamentos antivirais. O seu médico irá determinar quais os medicamentos são melhores para o seu filho.

2. ANTES DE TOMAR LOPINAVIR E RITONAVIR COMPRIMIDOS

Não tomar Lopinavir e Ritonavir Comprimidos:
- se tem hipersensibilidade (alergia) ao lopinavir, ritonavir ou a qualquer outro componente de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg (ver a secção 6, Qual a composição de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg).
- se tiver problemas graves de fígado
- se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
- Amiodarona, bepridil, quinidina, propafenona, verapamil (medicamentos utilizados para tratar batimentos cardíacos anormais)
- Pimozida (utilizado para tratar a esquizofrenia)
- Astemizol, terfenadina (utilizado para tratar sintomas de alergia)
- Cisaprida (utilizado para aliviar certos problemas estomacais)
- Triazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam oral (sedativos, utilizados para tratar a ansiedade)
- Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina , metilergonovina (utilizado para tratar enxaquecas)
- Sinvastatina e lovastatina (utilizado para baixar o colesterol sanguíneo)
- Rifampicina (utilizado para o tratamento da tuberculose)
- Halofantrina (utilizado para o tratamento da malária)
- Fentanil, propoxifeno, meperidina (analgésicos opiáceos, utilizados contra a dor)
- Vardenafil (utilizado para tratar a disfunção erétil)
- Erva de São João (medicamento á base de plantas contra ansiedade e depressão)

Se estiver a tomar algum destes medicamentos, pergunte ao seu médico se pode mudar para outro medicamento enquanto estiver a tomar Kaletra.

Tenha especial cuidado com Lopinavir e Ritonavir comprimidos
Este medicamento ajuda a controlar a doença, mas não é uma cura para a infeção pelo VIH. As pessoas que tomam Lopinavir e Ritonavir Comprimidos ainda podem desenvolver infeções ou outras doenças associadas à doença do VIH e SIDA. Portanto, é importante que permaneça sob a supervisão do seu médico ou prestador de cuidados de saúde enquanto estiver a tomar Lopinavir e Ritonavir comprimidos. Não interromper o medicamento sem primeiro falar com o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos não elimina o risco de transmissão do VIH a outras pessoas por contato sexual ou contaminação com sangue. Devem ser tomadas precauções apropriadas (por ex., uso de preservativo) para evitar a transmissão da doença a outras pessoas.

É importante que o seu médico ou prestador de cuidados de saúde conheça todos os seus sintomas, mesmo quando achar que estes não estão relacionados à infeção pelo VIH.

Fale com o seu médico se tiver antecedentes de doença hepática. Os doentes com hepatite B ou C crónica que são tratados com agentes antirretrovirais, tais como Lopinavir e Ritonavir Comprimidos, apresentam risco aumentado de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais e podem exigir análises de sangue para monitorizar a função hepática.

Se tem hemofilia (uma doença da coagulação sanguínea), Lopinavir e Ritonavir pode causar sangramento aumentado. Se tal acontecer, deve entrar em contato com o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Informe o seu médico se tiver níveis elevados de colesterol no sangue. O tratamento com Lopinavir e Ritonavir comprimidos pode aumentar o colesterol no sangue e outros lípidos no sangue. Portanto, pode precisar de análises de sangue para monitorizar.

Em casos raros, os doentes a receber lopinavir e ritonavir (contido em Lopinavir e Ritonavir comprimidos) desenvolveram pancreatite (inflamação do pâncreas). Deve entrar em contato com o seu médico ou prestador de cuidados de saúde se tiver sintomas, tais como dor abdominal, náusea e vómito, que podem ser devidos à pancreatite.

Deve informar o seu médico se tiver diabetes. Foi notificado que o tratamento com inibidores da protease do VIH, tal como Lopinavir e Ritonavir, ocasionalmente causa ou agrava a diabetes.

Em alguns doentes com infeção avançada pelo VIH (SIDA) e histórico de infeções oportunistas, sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores podem ocorrer logo após o início do tratamento anti-VIH. Acredita-se que estes sintomas são devidos a uma melhoria na resposta imunitária do corpo, permitindo que o corpo combata infeções que podem estar presentes sem sintomas óbvios. Se notar quaisquer sintomas de infeção, informe o seu médico ou prestador de cuidados de saúde imediatamente.

Alguns doentes em associação de terapêutica antirretroviral podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo). Até ao momento, esta doença foi notificada principalmente em adultos. O seu risco de desenvolver esta doença pode ser maior, por ex., quando o seu sistema imunitário está gravemente comprometido ou quando bebe álcool regularmente.

Se notar rigidez, aflições e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimento, informe o seu médico ou prestador de cuidados de saúde.

Em raras ocasiões, Lopinavir e Ritonavir pode afetar o ritmo cardíaco. Se tem ou teve problemas cardíacos, deve informar o seu médico antes de tomar Lopinavir + Ritonavir Comprimidos.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos pode interagir com outros medicamentos, o que pode alterar os seus efeitos (ver também a secção acima, 'Não tomar Lopinavir e Ritonavir Comprimidos", e abaixo 'Tomar outros medicamentos'). Antes de tomar Lopinavir + Ritonavir, deve informar o seu médico ou prestador de cuidados de saúde sobre todos os outros medicamentos que está a tomar. Enquanto estiver a tomar Lopinavir + Ritonavir Comprimidos, não deve iniciar novos medicamentos sem informar o seu médico.

Se estiver a tomar um contracetivo oral ou a utilizar um adesivo contracetivo para prevenir a gravidez, deve utilizar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por ex., contracetivos de barreira, tais como preservativos), uma vez que Lopinavir e Ritonavir Comprimidos podem reduzir a eficácia dos contracetivos orais e adesivos.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos podem interagir com agentes de disfunção erétil (por ex., sildenafil, tadalafil, vardenafil). Nunca deve tomar vardenafil juntamente com Lopinavir e Ritonavir Comprimidos. Se estiver a tomar sildenafil ou tadalafil juntamente com Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg, fale com o seu médico ou prestador de cuidados de saúde sobre as possíveis interações com outros medicamentos e efeitos secundários.

Informe o seu médico se estiver a tomar corticosteroides como dexametasona, prednisolona ou fluticasona. Tal inclui a utilização de inaladores nasais ou orais contra a rinite e a asma. Lopinavir e Ritonavir Comprimidos podem aumentar os níveis sanguíneos destes medicamentos e causar efeitos secundários graves (síndrome de Cushing com hipertensão, diabetes, rosto arredondado, perda de gordura nos braços e pernas, bem como uma redução na produção corporal da hormona cortisol). O seu médico pode querer reduzir a dose de esteroides ou monitorizar os efeitos secundários mais de perto.

Tomar outros medicamentos
É importante que informe o seu médico, prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Estes podem afetar a ação de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos, ou Lopinavir e Ritonavir Comprimidos podem afetar a sua ação (ver também acima, as secções 'Não tome Lopinavir e Ritonavir Comprimidos' e 'Tenha especial cuidado com Lopinavir e Ritonavir Comprimidos'). Os efeitos secundários de qualquer uns dos medicamentos podem agravar e/ou os medicamentos podem tornar-se menos eficazes. Por vezes, o seu médico pode decidir ajustar a dose de Lopinavir e Ritonavir Comprimidos ou do outro medicamento. Exemplos de medicamentos que são ou podem ser inadequados para serem tomados juntamente com Lopinavir/Ritonavir Comprimidos ou onde os ajustes da dose podem ser necessários, incluem:
Efavirenz (contra o VIH)
Rifampicina, rifabutina (contra a tuberculose)
Claritromicina, eritromicina (contra infeções bacterianas) Voriconazol, itraconazol, cetoconazol (contra infeções fúngicas) Atovaquona, halofantrina, quinina, cloroquina (contra a malária)
Metadona, fentanil, propoxifeno, meperidina (analgésicos opiáceos, para tratar a dor intensa) Amiodarona, bepridil, quinidina, propafenona, digoxina, verapamil (para os batimentos cardíacos anormais) Teofilina (para tratar a asma)
Ifosfamida, vincristina, vinblastina, etoposídeo (para tratar o cancro) Varfarina (para prevenir coágulos sanguíneos)
Carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, fenobarbital (para tratar convulsões) Trazodona, bupropiona (contra a depressão)
Pimozida, clozapina (contra esquizofrenia) Astemizol, terfenadina (contra alergias)
Diltiazem, amlodipina, felodipina, nifedipina, nicardipina (bloqueadores dos canais de cálcio, para tratar a tensão arterial elevada) Sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, rosuvastatina (para baixar o colesterol sanguíneo)
Ciclosporina A, tacrolímus, sirolímus (para reduzir a resposta imunitária do corpo, por ex., após transplante de órgãos) Etinilestradiol, noretindrona (contracetivos)
Sildenafil, tadalafil, vardenafil (para tratar a disfunção erétil ("impotência" masculina))
Triazolam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, alprazolam (sedativos, utilizados para tratar a ansiedade e ajudar a dormir)
Fluticasona, prednisolona (corticosteroides, para o tratamento de inflamações e outras doenças, tais como asma ou artrite reumatoide)
Alfuzosina (contra o aumento da próstata)
Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina (para tratar enxaquecas) Cisaprida (contra alguns problemas de estômago)
Erva de São João (medicamento á base de plantas utilizado contra ansiedade e depressão)

Tomar Lopinavir e Ritonavir Comprimidos com alimentos e bebidas
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez e amamentação
Gestantes ou lactantes não devem tomar Lopinavir e Ritonavir Comprimidos, a não ser que especificamente indicado pelo médico. Certifique-se de informar o seu médico imediatamente se está ou pode estar grávida. Se deseja amamentar o seu bebé, deve aconselhar-se com o seu prestador de cuidados de saúde sobre os riscos e benefícios. Pode ser necessário o tratamento da mãe e/ou da criança com medicamentos.

Geralmente, recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus bebés devido à possibilidade de que o bebé possa ser infetado pelo VIH através do leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos pode causar efeitos secundários tais como sonolência ou dor de cabeça que podem prejudicar a sua capacidade de conduzir e operar máquinas.

3. COMO TOMAR LOPINAVIR E RITONAVIR COMPRIMIDOS
Sempre tome Lopinavir e Ritonavir Comprimidos exatamente como seu médico ou prestador de cuidados de saúde indicou. Deve verificar com o seu médico, prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico se não tiver certeza.

A dose habitual para adultos e crianças com peso corporal superior a 40 kg é de dois comprimidos duas vezes ao dia (ou seja, de 12 em 12 horas).

Crianças com peso entre 25 e 40 kg devem tomar dois comprimidos de manhã e um comprimido à noite.

Lopinavir e Ritonavir Comprimidos não é recomendado para a utilização em crianças com peso inferior a 25 kg, pois não podem ser feitas reduções de dose apropriadas para o peso da criança.

Crianças com peso igual ou superior a 10 kg:
A dose habitual depende do peso corporal conforme detalhado na tabela abaixo.

Peso Corporal	**Número de comprimidos**	
manhã		
10-13,9 kg	2	1
14-19,9 kg	2	2
20-24,9 kg	3	2
25-34,9 kg	3	3

O médico ou prestador de cuidados de saúde prescritor pode ajustar a dose em caso de tratamento concomitante, por ex., com alguns outros medicamentos anti-VIH.

Crianças com peso menor a 10 kg:
Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 100 mg/25 mg não é recomendado para uso em crianças com peso inferior a 10 kg.

Crianças com peso igual ou superior a 35 kg, adolescentes e adultos:
Para estes grupos de doentes, estão disponíveis outras formulações de dose fixa com maiores quantidades das substâncias ativas.

Tomar cada dose de Lopinavir e Ritonavir comprimidos com aproximadamente 12 horas de intervalo. Lopinavir e Ritonavir Comprimidos 200 mg/50 mg devem ser engolidos inteiros e não mastigados, partidos ou esmagados.

Engolir Lopinavir e Ritonavir Comprimidos com água ou outra bebida. Lopinavir e Ritonavir Comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Antes de começar a usar Lopinavir e Ritonavir Comprimidos, bebés e crianças pequenas devem ser avaliados quanto à capacidade de engolir comprimidos intatos. Se uma criança for incapaz de engolir Lopinavir e Ritonavir Comprimidos, deve ser utilizada uma formulação líquida de Lopinavir e Ritonavir (por ex., uma solução oral).

Se tomar mais Lopinavir e Ritonavir Comprimidos do que deveria
Se tomou muitos comprimidos ou se alguém acidentalmente engoliu alguns, não existe perigo imediato. Porém, deve contatar o seu médico, prestador de cuidados de saúde ou o serviço de urgência mais próximo para mais aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Lopinavir e Ritonavir comprimidos
Se acidentalmente perder uma dose e perceber dentro de 6 horas, tome a dose esquecida o mais rápido possível. Tomar a próxima dose regular conforme programado. Se perceber mais tarde, simplesmente tome a sua dose normal quando for a próxima. Não tome uma dose dupla para compensar a dose individual esquecida.

Se parar de tomar Lopinavir e Ritonavir comprimidos
Como seu medicamento controla e não cura sua condição, irá precisar de o tomar continuamente. Não deve interromper o tratamento a não ser que o seu médico ou prestador de cuidados de saúde indique para o fazer. O uso de

Lopinavir e Ritonavir comprimidos conforme indicado, deve fornecer-lhe a melhor hipótese de evitar o desenvolvimento de resistência do vírus ao produto. Caso um efeito secundário o estiver a impedir de tomar os comprimidos de Lopinavir e Ritonavir conforme indicado, informe o seu médico imediatamente. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste produto, fale com o seu médico ou prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.

4. POSSÍVEIS EFEITOS SECUNDÁRIOS
Como todos os medicamentos, Lopinavir e Ritonavir Comprimidos pode causar efeitos secundários, embora nem todas pessoas os apresentem. Ao tratar a infeção pelo VIH, nem sempre é possível diferenciar entre os efeitos indesejados causados por Lopinavir e Ritonavir Comprimidos e aqueles causados por qualquer outro medicamento que esteja a tomar em simultâneo, ou pela doença do VIH. Por esta razão, é importante que informe o seu médico ou prestador de cuidados de saúde sobre qualquer alteração no seu estado de saúde.

Os efeitos secundários apresentados abaixo foram notificados principalmente em estudos com adultos. Em crianças, a natureza dos efeitos secundários é semelhante à observada em adultos.

Efeitos secundários **MUITO FREQUENTES** (afetam mais de 1 utilizador em 10):
– Diarreia;
– Anormalidades nas análises de sangue que se seguem:
– Aumento do colesterol (uma forma de gordura)
– Aumento dos triglicerídeos (uma forma de gordura)
– Aumento da GGT (um tipo de enzima hepática).

Mais informações sobre o aumento do colesterol e triglicerídeos:
Os riscos a longo prazo para as complicações, tais como ataques cardíacos ou derrames devido ao aumento de triglicerídeos e colesterol não são conhecidos no momento.

O seu médico irá monitorar e poderá prescrever outros medicamentos, caso necessário.

Grandes aumentos na quantidade de triglicerídeos (gorduras no sangue) têm sido considerados um fator de risco para pancreatite.

Efeitos secundários **FREQUENTES** (afetam entre 1 a 10 utilizador em 100):
– Alterações na forma do corpo devido a alterações na distribuição da gordura (redistribuição, acumulação ou perda de gordura corporal). Estes podem incluir perda de gordura das pernas, braços e face, aumento da gordura abdominal (barriga) e outros órgãos internos, aumento das mamas e nódulos gordurosos na parte de trás do pescoço (“corcunda de búfalo”). Neste momento, a causa exata e os efeitos de saúde a longo prazo destas condições não são conhecidos. Informe o seu médico ou prestador de cuidados de saúde se notar quaisquer alterações na forma do seu corpo devido a alterações na distribuição de gordura.
– Dor de cabeça
– Dificuldade em dormir;
– Falta de força e energia;
– Náuseas, vómitos, dor abdominal. Informe o seu médico ou prestador de cuidados de saúde se sentir estes efeitos secundários, pois podem ser sugestivos de pancreatite (ver “Tomar especial cuidado com Lopinavir e Ritonavir comprimidos 200 mg/50 mg”).
– Fezes anormais, dor de estômago, flatulência
– Perturbação do paladar
– Dor
– Febre
– Erupção cutânea, acne
– Formigueiro, picadas ou dormência da pele.
– Anormalidades nas análises de sangue que se seguem: - Aumento da glicose
– Aumento da amilase (uma enzima digestiva)
– testes de função hepática anormais

Efeitos secundários **POUCO FREQUENTES** (afetam entre 1 a 10 utilizador em 1.000):
- Contagens baixas de glóbulos vermelhos, contagens baixas de glóbulos brancos. Caso a contagem de glóbulos vermelhos estiver diminuída, pode apresentar sintomas de cansaço ou falta de ar e uma diminuição na contagem de glóbulos brancos pode torná-lo mais propenso a infeções.
- Aumento dos gânglios linfáticos
- Um som num ouvido ou em ambos os ouvidos, tais como zumbido, tinido ou assobio
- Visão anormal, distúrbio ocular
- Sensação de coração acelerado, ‘a saltar um batimento’ ou pancadas, ataque cardíaco, inchaço e/ou acumulação de líquido nos pulmões (edema pulmonar)
- Aumento do abdómen, obstipação, boca seca, dificuldade em engolir, inflamação do intestino delgado e grosso, arrotos, inflamação do tubo alimentar, incapacidade de controlar os seus intestinos, inflamação do estômago e do intestino, diarreia com sangue, ulcerações na boca, inflamação dos pâncreas; inflamação de uma glândula salivar, inflamação na boca, úlcera na boca, inflamação das gengivas
- Dor no peito, arrepios, febre, sintomas semelhantes aos da gripe, acumulação de líquido nas pernas ou à volta dos tornozelos (edema).
- Falta de funcionamento dos testículos, síndrome de Cushing (uma condição causada por níveis elevados de cortisol no sangue), subfunção da tiroide
- Inflamação do ouvido médio, inflamação dos brônquios, inflamação dos seios da face, furúnculos recorrentes, infeção bacteriana, infeção viral
- Diminuição da tolerância à glicose, ganho de peso, perda de peso, aumento da bilirrubina (um pigmento biliar), nível hormonal alterado.
- Pedras nos rins, anormalidades na urina, albumina na urina, níveis elevados de cálcio na urina, excesso de ácido úrico no sangue
- Inflamação da vesícula biliar, inflamação do fígado, fígado aumentado, depósitos de gordura no fígado, sensibilidade hepática
- Défice de vitaminas, desidratação, acumulação de líquido nas células ou tecidos, aumento do apetite, excesso de ácido lático no sangue, obesidade, anorexia, diabetes mellitus, glicose sanguínea elevada, colesterol sanguíneo baixo
- Articulações dolorosas, inflamação nas articulações, dores musculares, dores nas costas, distúrbios nas articulações
- Tonturas, perda ou comprometimento da memória, perda na capacidade de coordenar o movimento muscular, doença degenerativa cerebral, perda da força do movimento voluntário nos músculos faciais, aumento da tensão muscular, doença ou anormalidade do sistema nervoso, danos nos nervos do sistema nervoso periférico, sonolência, tremores, alteração do paladar, enxaqueca, movimentos involuntários anormais
- Sonhos anormais, agitação, ansiedade, confusão, depressão, diminuição da capacidade de controlar os movimentos, instabilidade emocional, diminuição do desejo sexual, nervosismo, pensamento anormal.
- Ejaculação anormal, aumento das mamas, aumento do peito masculino, impotência, fluxo menstrual anormalmente intenso ou prolongado
- Falta de ar, irritação e inflamação do nariz, aumento da tosse
- Queda de cabelo, pele seca, eczema, descamação da pele, erupção cutânea vermelha com borbulhas ou manchas, alterações nas unhas, comichão, acumulação de escamas de pele oleosa, descoloração da pele, úlcera da pele, inchaço facial, sudorese, estrias
- Tumor cutâneo benigno, cisto
- Hipertensão arterial, inflamação das veias relacionada com um coágulo sanguíneo, inflamação dos vasos sanguíneos, veias varicosas, inflamação venosa profunda relacionada a um coágulo sanguíneo, vasculopatias.

Efeitos secundários **RAROS** (afetam entre 1 a 10 utilizador em 10.000):
- Infeção cutânea, inflamação cutânea ou dos poros do cabelo, abscesso ao redor da área retal;
- Aumento do tamanho do baço
- Diminuição do apetite, diminuição dos níveis de fosfato sanguíneo
- Aumento anormal da audição, vertigem
- Bloqueio auriculoventricular no eletrocardiograma
- Hemorroides
- Inflamação de pequenos vasos sanguíneos
- Aumento dos níveis de fosfatase alcalina no sangue
- Síndrome de reconstituição imunitária.

Caso algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, por favor, informe o seu médico, prestador de cuidados de saúde ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR LOPINAVIR E RITONAVIR COMPRIMIDOS
Não conservar acima de 30°C. Manter fora do alcance e da vista das crianças. Conservar no recipiente original

Não utilizar Lopinavir r Ritonavir Comprimidos após o prazo de validade impresso na embalagem.

Não é recomendada a exposição deste produto a humidade elevada fora do recipiente original durante mais de 2 semanas.

Não deite fora quaisquer medicamentos através de águas residuais ou resíduos domésticos. Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde sobre como eliminar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES
Para qualquer informação sobre este medicamento, por favor, contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

“Se você observar algum efeito secundário com a utilização deste medicamento, por favor, notificar imediatamente através da internet para o seguinte endereço de e-mail: farmacovigilance@aurobindo.com”.

Este folheto foi aprovado pela última vez em 18.11.2023