Pharmacode position may change as per Supplier's m/c requirement & additional small pharma code may appear on the front / back panel

Lopinavir and Ritonavir USP Tablets
P1524335

Lopinavir and Ritonavir USP Tablets
P1524335

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

Lopinavir and Ritonavir USP Tablets

Rx Only

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 m^2) 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 (m^2) = √ (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 (includin 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 co-administered medicinal products and this may result in an increase of their associated cardiac adverse events (see also section 4.3 and 4.5).

Sedative agents: Lopinavir 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 no interaction expected	No dose adjustment necessary.
Lamivudine	Not studied, but no interaction expected	No dose adjustment necessary.
Emtricitabine	Not studied, but no interaction expected	No dose adjustment necessary.
Zidovudine	No clinically relevant interaction expected	No dose adjustment necessary.
Abacavir (600 mg 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 co-administering efavirenz, see section 4.2.
Nevirapine (200 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 27%, C_{min} ↓ 51% compared to historical data	In adults, a 25% dose increase of Lopinavir/ Ritonavir is recommended. For dosing in children when co-administering 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, C_{min} ↑ 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%, C_{min} ↓ 45% compared to daruna- vir/ritonavir 600/100 mg b.i.d.) Lopinavir AUC unaltered.	
Fosamprenavir/Ritonavir (700/100 b.i.d.)	Amprenavir AUC ↓ 63% C_{min} ↓ 65% Lopinavir AUC ↑ 37% C_{min} ↑ 52%	
Indinavir (600mg q.d.)	Indinavir AUC unaltered, C_{min} ↑ 3.5-fold (compared to indinavir 800 mg t.i.d.). Lopinavir AUC unaltered.	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 27%, C_{min} ↓ 38% Nelfinavir AUC ↑ 7% C_{min} ↑ 86% (compared to nelfinavir 1250 mg b.i.d.)	
Saquinavir (800 mg b.i.d.)	Saquinavir AUC ↑ 30% (compared to saquina- vir/Ritonavir 1000/100 mg b.i.d.)	
Tipranavir/Ritonavir (500/200 mg b.i.d)	Lopinavir AUC ↓ 47%, C_{min} ↓ 70%	
Anti-Mycobacterial		
Rifampicin (600 mg q.d.; Lopinavir/ Ritonavir SGC 400/100 mg b.i.d.) Rifampicin (600 mg; Lopinavir/ Ritonavir SGC 800/200 b.i.d.) Rifampicin (600 mg q.d.; Lopinavir/ Ritonavir SGC 400/400 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC ↓ 75%, C_{min} ↓ 99% Lopinavir AUC unchanged, C_{min} ↓ 54% compared to Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg without rifampicin. Lopinavir AUC unchanged, C_{min} ↓ 10%, compared to Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg without rifampicin	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.
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		
Clarithromycin (500 mg b.i.d., together with Ritonavir 200 mg t.i.d.)	Clarithromycin 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%	Co-administration 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 C_{max} ↑ 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 AUC22%. 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.
ANTICANCERAGENTS		
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).	Co-administration 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		Co-administration should be avoided, as decreased levels of Lopinavir may result due to hepatic enzyme induction by phenobarbital. If co-administration 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 tablets 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 co-administered, as increased diltiazem plasma levels could cause AV-block.
Amlodipine Felodipine Nifedipine		Co-administer 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 mgis 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	Co-administer with caution. Sildenafil doses should not exceed 25 mg in 48 hours.*
Tadalafil (20 mg SD; Ritonavir 200 mg b.i.d.)	Tadalafil AUC ↑ 124%	Co-administer with caution. Tadalafil doses should not exceed 10 mg 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 Co-administered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. A reduced dose should be considered, especially if more than a single dose of midazolam is administered.
Alprazolam	Alprazolam metabolism was inhibited following the introduction of Ritonavir. After Ritonavir use for 10 days, no inhibitory effect was observed.	Caution is warranted during the first several days when alprazolam is Co-administered 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 outweights 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 infarction[1], 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, pancreatitis[2], 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: J05AR10

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 IC_{50} 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 agaist HIV-1IIIB in MT4 cells was 17 nM and 102 nM, respectively. In the absence of human serum, the mean IC_{50} 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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 EC_{50} 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 IC_{50} 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/m^2 twice daily and 230/57.5 mg/m^2 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/m^2 twice daily regimen without nevirapine and the 300/75 mg/m^2 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 thyorxine levels led to an incrased 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
M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar,
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Telangana State
India.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: MAY 2020.

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

Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg USP Tablets
Botswana Reg. No.: BOT1202083 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-3852
Tanzania Reg. No.: TZ11H180
Zambia Reg. No.: 127/075

Lopinavir 100 mg Ritonavir 25 mg USP Tablets
Botswana Reg. No.: BOT1402377 S2
NAFDAC Reg. No.: A4-6567
Tanzania Reg. No.: TZ15H0006

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

Lopinavir 200mg and Ritonavir 50mg 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 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 plaine on other side.

The Marketing Authorisation Holder for Lopinavir and Ritonavir USP Tablets is:
M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Telangana State,
India.

Lopinavir and Ritonavir USP Tablets are manufactured by:
M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, BachupallyMandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State,
INDIA.
ZIP Code – 500 090

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 tables	
	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
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".

Black A/s: 520 x 960 mm

AUROBINDO Packaging Development	Product Name: Lopinavir and Ritonavir	Component: Leaflet_French	Item Code: P1524335	Date & Time: 19.05.2020 & 4.10 PM
	Customer / Country: ARV's_PUN_Unit 3	Version No.: 02	Reason Of Issue: Commercial	Reviewed / Approved by
Team Leader: Pratap Sahu	Dimensions: 520 x 960 mm	No. of Colours : 01		
Initiator: Subramanyam				
Artist: Vision Graphic Designers	Pharmacode: 24335	24335		
Additional Information : Submissin Item Code: P1519407				Sign / Date

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Lopinavir et Ritonavir USP Comprimés

Rx

1. DÉNOMINATION DU PRODUIT PHARMACEUTIQUE FINI

Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg USP Comprimés
Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg USP Comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg USP Comprimés contient 100 mg de Lopinavir USP et 25 mg de Ritonavir USP.

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

Pour les excipients, voir la rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lopinavir 100 mg et Ritonavir 25 mg USP 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 USP Comprimés 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 co-administration avec l'éfavirenz chez l'enfant , voir rubrique 4.2.
Névirapine (200 mg b.i.d)	Lopinavir ASC ↓ 27%, C_{min} ↓ 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 co-administration 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, C_{min} ↑ 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 co-administration 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%, C_{min} ↓ 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%, C_{min} ↓ 65% Lopinavir* AUC ↓ 37%, C_{min} ↓ 52%	
Indinavir (600mg q.d.)	Indinavir AUC inaltéré, C_{min} ↑ 3,5-fois (par rapport à Indinavir 800 mg t.i.d.). Lopinavir* AUC inaltéré.	
Nelfinavir (1000 mg b.i.d.)	Lopinavir* AUC ↓ 27%, C_{min} ↓ 38% Nelfinavir AUC ↓ 7%, C_{min} ↓ 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%, C_{min} ↓ 70%	
Antimycobactérien		
Rifampicine (600 mg q.d.; Lopinavir/ Ritonavir SGC 400/100 mg b.i.d.)	Lopinavir* ASC ↓ 75%, C_{min} ↓ 99%	L'administration conjointe de Lopinavir / Ritonavir comprimés 200 mg/50 mg et de rifampicine est déconseillée (voir rubrique 4.4). La rifabutine est la rifampicine 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
Rifampicine (600 mg; Lopinavir/ Ritonavir SGC 800/200 b.i.d)	Lopinavir AUC inchangé, C_{min} ↓ 54% comparé à Lopinavir/ Ritonavir 400/100 mg sans rifampicine.	
Rifampicine (600 mg q.d.; Lopinavir/ Ritonavir SGC 400/400 mg b.i.d.)	Lopinavir AUC inchangé, C_{min} ↓ 10%, par rapport à Lopinavir / Ritonavir 400/100 mg sans rifampicine	
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 co-administration 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 co-administration 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 C_{max} ↑ 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 co-administration 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		Co-administrer 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 éthinyl, 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	Co-administrer 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%	Co-administrer 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 du 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: J05AR10

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.

	Activité non affectée	Activité diminuée	Résistance
"LPV-ATU score"[1] (nombre de mutations)	0-2	3-5	≥ 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 (α-1GPA) et à l'albumine, avec toutefois une affinité supérieure pour l'α-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 supérieures 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 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, Polysorbate 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 USP Comprimés
Récipient en PE-HD contenant 60 comprimés
Lopinavir 200 mg et Ritonavir 50 mg USP 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

M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar,
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Telangana State
India.

8. DATE DE PRÉPARATION DU TEXTE : MAI 2020

200/50 mg: NDC 65862-333-08
100/25 mg: NDC 65862-376-60
Médicament sur ordonnance
Lopinavir 200 mg Ritonavir 50 mg USP Comprimés
Nº d'enregistrement Botswana : BOT120202083 S2
Nº d'enregistrement NAFDAC : A4-3852
N° d'enregistrement Tanzanie : TZ11H180
N° d'enregistrement Zambie : 127/075
Lopinavir 100 mg Ritonavir 25 mg USP Comprimés
N° d'enregistrement Botswana : BOT1402377 S2
N° d'enregistrement NAFDAC : A4-6567
N° d'enregistrement Tanzanie : TZ15H0006

P1524335

NOTICE

Lopinavir et Ritonavir USP 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 USP et Ritonavir USP comprimés contient 200mg de Lopinavir USP 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 USP 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 USP et Ritonavir USP comprimés contient 100mg de lopinavir USP 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 USP 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 USP comprimé est :
M/s Aurobindo Pharma Ltd
Plot No.: 2, Maitrivihar
Ameerpet, Hyderabad-500 038
Telangana State,
India.

Lopinavir et Ritonavir USP comprimés sont fabriqués par :
M/s Aurobindo Pharma Limited,
Unit III, Survey No. 313 & 314,
Bachupally, BachupallyMandal,
Medchal-Malkajgiri District,
Telangana State,
INDIA.
ZIP Code – 500 090

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 **COMMUNS** (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.

P1524335