HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS safely and effectively. See full prescribing information for LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS.

LOPINAVIR and RITONAVIR tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2000

----------------INDICATIONS AND USAGE----------------

Lopinavir and ritonavir is an HIV-1 protease inhibitor indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients (6 months and older weighing at least 15 kg). (1)

----------------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------------

Tablets: May be taken with or without food, swallowed whole and not chewed, broken, or crushed. (2.1)

Adults (2.3):

- Total recommended daily dosage is 800/200 mg given once or twice daily.
- Lopinavir and ritonavir can be given as once daily or twice daily regimen. See Full Prescribing Information for details.
- Lopinavir and ritonavir once daily dosing regimen is not recommended in:
- Adult patients with three or more of the following lopinavir resistance-associated substitutions: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, and I84V. (12.4)
- In combination with carbamazepine, phenobarbital, or phenytoin. (7.3)
- In combination with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir. (12.3)
- In pregnant women. (2.5, 8.1, 12.3)

Pediatric Patients (6 months and older weighing at least 15 kg) (2.4):

- Lopinavir and ritonavir once daily dosing regimen is not recommended in pediatric patients.
- Twice daily dose is based on body weight or body surface area.

Concomitant Therapy in Adults and Pediatric Patients:

- Dose adjustments of lopinavir and ritonavir may be needed when co-administering with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir. (2.3, 2.4, 7.3)

Pregnancy (2.5):

- 400/100 mg twice daily in pregnant patients with no documented lopinavir-associated resistance substitutions.
- There are insufficient data to recommend a lopinavir and ritonavir dose for pregnant patients with any documented lopinavir and ritonavir-associated resistance substitutions.
- No dose adjustment of lopinavir and ritonavir is required for patients during the postpartum period.

----------------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------------

- Tablets: 200 mg lopinavir and 50 mg ritonavir (3)
- Tablets: 100 mg lopinavir and 25 mg ritonavir (3)

----------------CONTRAINDICATIONS----------------

- Hypersensitivity to lopinavir and ritonavir (e.g., toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, urticaria, angioedema) or any of its ingredients, including ritonavir. (4)
- Co-administration with drugs highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma levels may result in serious and/or life-threatening events. (4)
- Co-administration with potent CYP3A inducers where significantly reduced lopinavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance and cross resistance. (4)

----------------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------------

The following have been observed in patients receiving lopinavir and ritonavir:

- The concomitant use of lopinavir and ritonavir and certain other drugs may result in known or potentially significant drug interactions. Consult the full prescribing information prior to and during treatment for potential drug interactions. (5.1, 7.3)
- Pancreatitis: Fatalities have occurred; suspend therapy as clinically appropriate. (5.3)
- Hepatotoxicity: Fatalities have occurred. Monitor liver function before and during therapy, especially in patients with underlying hepatic disease, including hepatitis B and hepatitis C, or marked transaminase elevations. (5.4, 8.6)
- QT interval prolongation and isolated cases of torsade de pointes have been reported although causality could not be established. Avoid use in patients with congenital long QT syndrome, those with hypokalemia, and with other drugs that prolong the QT interval. (5.5, 12.3)
- PR interval prolongation may occur in some patients. Cases of second and third degree heart block have been reported. Use with caution in patients with pre-existing conduction system disease, ischemic heart disease, cardiomyopathy, underlying structural heart disease or when administering with other drugs that may prolong the PR interval. (5.6, 12.3)
- Patients may develop new onset or exacerbations of diabetes mellitus, hyperglycemia (5.7), immune reconstitution syndrome (5.8), redistribution/accumulation of body fat. (5.10)
- Total cholesterol and triglycerides elevations. Monitor prior to therapy and periodically thereafter. (5.9)
- Hemophilia: Spontaneous bleeding may occur, and additional factor VIII may be required. (5.11)

----------------ADVERSE REACTIONS----------------

Commonly reported adverse reactions to lopinavir and ritonavir included diarrhea, nausea, vomiting, hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Cipla Ltd. at 1-866-604-3268 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------------DRUG INTERACTIONS----------------

Co-administration of lopinavir and ritonavir can alter the plasma concentrations of other drugs and other drugs may alter the plasma concentrations of lopinavir. The potential for drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy. (4, 5.1, 7, 12.3)

----------------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------------

Lactation: Breastfeeding not recommended. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 General Administration Recommendations
2.3 Dosage Recommendations in Adults
2.4 Dosage Recommendations in Pediatric Patients
2.5 Dosage Recommendations in Pregnancy
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions
5.3 Pancreatitis
5.4 Hepatotoxicity
5.5 QT Interval Prolongation
5.6 PR Interval Prolongation
5.7 Diabetes Mellitus/Hyperglycemia
5.8 Immune Reconstitution Syndrome
5.9 Lipid Elevations
5.10 Fat Redistribution
5.11 Patients with Hemophilia
5.12 Resistance/Cross-resistance
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Potential for Lopinavir and Ritonavir to Affect Other Drugs
7.2 Potential for Other Drugs to Affect Lopinavir
7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions
7.4 Drugs with No Observed or Predicted Interactions with Lopinavir and Ritonavir
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Adult Patients without Prior Antiretroviral Therapy
14.2 Adult Patients with Prior Antiretroviral Therapy
14.3 Other Studies Supporting Approval in Adult Patients
14.4 Pediatric Studies
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

LOPINAVIR AND RITONAVIR tablets, for oral use

21079232

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Lopinavir and ritonavir tablets are indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients (6 months and older weighing at least 15 kg).

Limitations of Use:

- Genotypic or phenotypic testing and/or treatment history should guide the use of lopinavir and ritonavir. The number of baseline lopinavir resistance-associated substitutions affects the virologic response to lopinavir and ritonavir *[see Microbiology (12.4)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 General Administration Recommendations

Lopinavir and ritonavir tablets may be taken with or without food. The tablets should be swallowed whole and not chewed, broken, or crushed.

2.3 Dosage Recommendations in Adults

Lopinavir and ritonavir can be given in once daily or twice daily dosing regimen at dosages noted in Tables 1 and 2. Lopinavir and ritonavir once daily dosing regimen is not recommended in:

- Adult patients with three or more of the following lopinavir resistance-associated substitutions: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, and I84V *[see Microbiology (12.4)]*.
- In combination with carbamazepine, phenobarbital, or phenytoin *[see Drug Interactions (7.3)]*.
- In combination with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir *[see Drug Interactions (7.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- In pediatric patients younger than 18 years of age *[see Dosage and Administration (2.4)]*.
- In pregnant women *[see Dosage and Administration (2.5), Use in Specific Populations (8.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Table 1. Recommended Dosage in Adults- Lopinavir and Ritonavir Once Daily Regimen

Lopinavir and Ritonavir Dosage Form	Recommended Dosage
200 mg/50 mg Tablets	800 mg/200 mg (4 tablets) once daily

Table 2. Recommended Dosage in Adults- Lopinavir and Ritonavir Twice Daily Regimen

Lopinavir and Ritonavir Dosage Form	Recommended Dosage
200 mg/50 mg Tablets	400 mg/ 100 mg (2 tablets) twice daily

The dose of lopinavir and ritonavir must be increased when administered in combination with efavirenz, nevirapine or nelfinavir. Table 3 outlines the dosage recommendations for twice daily dosing when lopinavir and ritonavir is taken in combination with these agents.

Table 3. Recommended Dosage in Adults- Lopinavir and Ritonavir Twice Daily Regimen in Combination with Efavirenz, Nevirapine, or Nelfinavir

Lopinavir and Ritonavir Dosage Form	Recommended Dosage
200 mg/50 mg Tablets and 100 mg/25 mg Tablets	500 mg/125 mg (2 tablets of 200 mg/50 mg + 1 tablet of 100 mg/25 mg) twice daily

2.4 Dosage Recommendations in Pediatric Patients

Lopinavir and Ritonavir tablets are not recommended for once daily dosing in pediatric patients younger than 18 years of age. Lopinavir and ritonavir 100/25 mg tablets should be considered only in children who have reliably demonstrated the ability to swallow the intact tablet.

Pediatric Dosage Calculations

Calculate the appropriate dose of lopinavir and ritonavir for each individual pediatric patient based on body weight (kg) or body surface area (BSA) to avoid underdosing or exceeding the recommended adult dose.

Body surface area (BSA) can be calculated as follows:

$$*BSA\ (m^2) = \sqrt{\frac{Ht\ (Cm) \times Wt\ (kg)}{3600}}$$

The lopinavir and ritonavir dose can be calculated based on weight or BSA:

Based on Weight:

Patient Weight (kg) × Prescribed lopinavir dose (mg/kg) = Administered lopinavir dose (mg)

Based on BSA:

Patient BSA (m^2) × Prescribed lopinavir dose (mg/m^2) = Administered lopinavir dose (mg)

Tablet Dosage Recommendation in Pediatric Patients Older than 6 Months to Less than 18 Years:

Table 5 provides the dosing recommendations for pediatric patients older than 6 months to less than 18 years of age based on body weight or body surface area for lopinavir and ritonavir tablets.

Table 5. Lopinavir and Ritonavir Tablets Daily Dosage Recommendations in Pediatric Patients > 6 Months to < 18 Years of Age Without Concomitant Efavirenz, Nevirapine, or Nelfinavir

Body Weight (kg)	Body Surface Area (m^2)*	Recommended number of 100/25 mg Tablets Twice-Daily
≥ 15 to 25	≥0.6 to < 0.9	2
>25 to 35	≥0.9 to < 1.4	3
>35	≥1.4	4

* Lopinavir and ritonavir oral solution is available for children with a BSA less than 0.6 m^2 or those who are unable to reliably swallow a tablet.

Concomitant Therapy: Efavirenz, Nevirapine, or Nelfinavir

Dosing recommendations using tablets

Table 7 provides the dosing recommendations for pediatric patients older than 6 months to less than 18 years of age based on body weight or body surface area for lopinavir and ritonavir tablets when given in combination with efavirenz, nevirapine, or nelfinavir.

Table 7. Lopinavir and Ritonavir Tablet Daily Dosage Recommendations for Pediatric Patients > 6 Months to < 18 Years of Age With Concomitant Efavirenz[1], Nevirapine, or Nelfinavir[1]

Body Weight (kg)	Body Surface Area (m^2)*	Recommended number of 100/25 mg Tablets Twice Daily
≥15 to 20	≥ 0.6 to < 0.8	2
>20 to 30	≥ 0.8 to < 1.2	3
>30 to 45	≥ 1.2 to <1.7	4
>45	≥1.7	5 *[see Dosage and Administration (2.4)]*

* Lopinavir and ritonavir oral solution is available for children with a BSA less than 0.6 m^2 or those who are unable to reliably swallow a tablet.

[1] Please refer to the individual product labels for appropriate dosing in children.

2.5 Dosage Recommendations in Pregnancy

Administer 400/100 mg of lopinavir and ritonavir twice daily in pregnant patients with no documented lopinavir-associated resistance substitutions.

- Once daily lopinavir and ritonavir dosing is not recommended in pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.
- There are insufficient data to recommend dosing in pregnant women with any documented lopinavir-associated resistance substitutions.
- No dosage adjustment of lopinavir and ritonavir is required for patients during the postpartum period.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets:
  - o 200 mg lopinavir, 50 mg ritonavir: Yellow coloured, capsule shaped, film coated tablets debossed with "LRT" on one side and plain on other side.
  - o 100 mg lopinavir, 25 mg ritonavir: Yellow coloured, capsule shaped, biconvex, film coated tablets debossed with "LRT" on one side and "J" on other side.

4 CONTRAINDICATIONS

- Lopinavir and ritonavir is contraindicated in patients with previously demonstrated clinically significant hypersensitivity (e.g., toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, urticaria, angioedema) to any of its ingredients, including ritonavir.
- Lopinavir and ritonavir is contraindicated with drugs that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life- threatening reactions.
- Lopinavir and ritonavir is contraindicated with drugs that are potent CYP3A inducers where significantly reduced lopinavir plasma concentrations may be associated with the potential for loss of virologic response and possible resistance and cross-resistance.

Table 8. Drugs That Are Contraindicated with Lopinavir and Ritonavir

Drug Class	Drugs Within Class That Are Contraindicated With Lopinavir and Ritonavir	Clinical Comments
Alpha 1- Adrenoreceptor Antagonist	Alfuzosin	Potentially increased alfuzosin concentrations can result in hypotension.
Antianginal	Ranolazine	Potential for serious and/or life-threatening reactions.
Antiarrhythmic	Dronedarone	Potential for cardiac arrhythmias.
Anti-gout	Colchicine[a]	Potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment.
Antimycobacterial	Rifampin	May lead to loss of virologic response and possible resistance to lopinavir and ritonavir or to the class of protease inhibitors or other co-administered antiretroviral agents.
Antipsychotics	Lurasidone	Potential for serious and/or life-threatening reactions.
	Pimozide	Potential for serious and/or life-threatening reactions such as cardiac arrhythmias.
Ergot Derivatives	Dihydroergotamine, ergotamine, methylergonovine	Potential for acute ergot toxicity characterized by peripheral vasospasm and ischemia of the extremities and other tissues.
GI Motility Agent	Cisapride	Potential for cardiac arrhythmias.
Hepatitis C direct acting antiviral	Elbasvir/grazoprevir	Potential for the increased risk of alanine transaminase (ALT) elevations.
Herbal Products	St. John's Wort (hypericum perforatum)	May lead to loss of virologic response and possible resistance to lopinavir and ritonavir or to the class of protease inhibitors.
HMG-CoA Reductase Inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Potential for myopathy including rhabdomyolysis.
PDE5 Inhibitor	Sildenafil[b] (Revatio®) when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension	Potential for sildenafil-associated adverse events, including visual abnormalities, hypotension, prolonged erection, and syncope.
Sedative/Hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam[c]	Prolonged or increased sedation or respiratory depression.

[a] see Drug Interactions (7), *Table 13* for colchicine doses in patients with normal hepatic and renal function.
[b] see Drug Interactions (7), *Table 13* for co-administration of sildenafil in patient with erectile dysfunction.
[c] see Drug Interactions (7), *Table 13* for parenterally administered midazolam.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Serious Adverse Reactions Due to Drug Interactions

Initiation of lopinavir and ritonavir, a CYP3A inhibitor, in patients receiving medications metabolized by CYP3A or initiation of medications metabolized by CYP3A in patients already receiving lopinavir and ritonavir, may increase plasma concentrations of medications metabolized by CYP3A. Initiation of medications that inhibit or induce CYP3A may increase or decrease concentrations of lopinavir and ritonavir, respectively. These interactions may lead to:

- Clinically significant adverse reactions, potentially leading to severe, life-threatening, or fatal events from greater exposures of concomitant medications.
- Clinically significant adverse reactions from greater exposures of lopinavir and ritonavir.
- Loss of therapeutic effect of lopinavir and ritonavir and possible development of resistance.

See Table 13 for steps to prevent or manage these possible and known significant drug interactions, including dosing recommendations *[see Drug Interactions (7)]*. Consider the potential for drug interactions prior to and during lopinavir and ritonavir therapy; review concomitant medications during lopinavir and ritonavir therapy, and monitor for the adverse reactions associated with the concomitant medications *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)]*.

5.3 Pancreatitis

Pancreatitis has been observed in patients receiving lopinavir and ritonavir therapy, including those who developed marked triglyceride elevations. In some cases, fatalities have been observed. Although a causal relationship to lopinavir and ritonavir has not been established, marked triglyceride elevations are a risk factor for development of pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*. Patients with advanced HIV-1 disease may be at increased risk of elevated triglycerides and pancreatitis, and patients with a history of pancreatitis may be at increased risk for recurrence during lopinavir and ritonavir therapy.

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 and/or other antiretroviral therapy should be suspended as clinically appropriate.

5.4 Hepatotoxicity

Patients with underlying hepatitis B or C or marked elevations in transaminase prior to treatment may be at increased risk for developing or worsening of transaminase elevations or hepatic decompensation with use of lopinavir and ritonavir.

There have been postmarketing reports of hepatic dysfunction, including some fatalities. These have generally occurred in patients with advanced HIV-1 disease taking multiple concomitant medications in the setting of underlying chronic hepatitis or cirrhosis. A causal relationship with lopinavir and ritonavir therapy has not been established.

Elevated transaminases with or without elevated bilirubin levels have been reported in HIV-1 mono-infected and uninfected patients as early as 7 days after the initiation of lopinavir and ritonavir in conjunction with other antiretroviral agents. In some cases, the hepatic dysfunction was serious; however, a definitive causal relationship with lopinavir and ritonavir therapy has not been established.

Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with lopinavir and ritonavir and patients should be monitored closely during treatment. Increased AST/ALT monitoring should be considered in the patients with underlying chronic hepatitis or cirrhosis, especially during the first several months of lopinavir and ritonavir treatment *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.5 QT Interval Prolongation

Postmarketing cases of QT interval prolongation and torsade de pointes have been reported although causality of lopinavir and ritonavir could not be established. Avoid use in patients with congenital long QT syndrome, those with hypokalemia, and with other drugs that prolong the QT interval *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.6 PR Interval Prolongation

Lopinavir/ritonavir prolongs the PR interval in some patients. Cases of second or third degree atrioventricular block have been reported. Lopinavir and ritonavir should be used with caution in patients with underlying structural heart disease, pre-existing conduction system abnormalities, ischemic heart disease or cardiomyopathies, as these patients may be at increased risk for developing cardiac conduction abnormalities.

The impact on the PR interval of co-administration of lopinavir and ritonavir with other drugs that prolong the PR interval (including calcium channel blockers, beta-adrenergic blockers, digoxin and atazanavir) has not been evaluated. As a result, co-administration of lopinavir and ritonavir with these drugs should be undertaken with caution, particularly with those drugs metabolized by CYP3A. Clinical monitoring is recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.7 Diabetes Mellitus/Hyperglycemia

New onset diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and hyperglycemia have been reported during post-marketing surveillance in HIV-1 infected patients receiving protease inhibitor therapy. Some patients required either initiation or dose adjustments of insulin or oral hypoglycemic agents for treatment of these events. In some cases, diabetic ketoacidosis has occurred. In those patients who discontinued protease inhibitor therapy, hyperglycemia persisted in some cases. Because these events have been reported voluntarily during clinical practice, estimates of frequency cannot be made and a causal relationship between protease inhibitor therapy and these events has not been established. Consider monitoring for hyperglycemia, new onset diabetes mellitus or an exacerbation of diabetes mellitus in patients treated with lopinavir and ritonavir.

5.8 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including lopinavir and ritonavir. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune system responds may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PCP], or tuberculosis) which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

5.9 Lipid Elevations

Treatment with lopinavir and ritonavir has resulted in large increases in the concentration of total cholesterol and triglycerides *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Triglyceride and cholesterol testing should be performed prior to initiating lopinavir and ritonavir therapy and at periodic intervals during therapy. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate, taking into account any potential drug-drug interactions with lopinavir and ritonavir and HMG-CoA reductase inhibitors *[see Contraindications (4) and Drug Interactions (7.3)]*.

5.10 Fat Redistribution

Redistribution/accumulation of body fat including central obesity, dorsocervical fat enlargement (buffalo hump), peripheral wasting, facial wasting, breast enlargement, and "cushingoid appearance" have been observed in patients receiving antiretroviral therapy. The mechanism and long-term consequences of these events are currently unknown. A causal relationship has not been established.

5.11 Patients with Hemophilia

Increased bleeding, including spontaneous skin hematomas and hemarthrosis have been reported in patients with hemophilia type A and B treated with protease inhibitors. In some patients additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with protease inhibitors was continued or reintroduced. A causal relationship between protease inhibitor therapy and these events has not been established.

5.12 Resistance/Cross-resistance

Because the potential for HIV cross-resistance among protease inhibitors has not been fully explored in lopinavir and ritonavir-treated patients, it is unknown what effect therapy with lopinavir and ritonavir will have on the activity of subsequently administered protease inhibitors *[see Microbiology (12.4)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the labeling.

- QT Interval Prolongation, PR Interval Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6)]*
- Drug Interactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reactions rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Adverse Reactions in Adults

The safety of lopinavir and ritonavir has been investigated in about 2,600 patients in Phase I-IV clinical trials, of which about 700 have received a dose of 800/200 mg (6 capsules or 4 tablets) once daily. Along with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), in some studies, lopinavir and ritonavir was used in combination with efavirenz or nevirapine.

In clinical studies the incidence of diarrhea in patients treated with either lopinavir and ritonavir capsules or tablets was greater in those patients treated once daily than in those patients treated twice daily. Any grade of diarrhea was reported by at least half of patients taking once daily lopinavir and ritonavir capsules or tablets. At the time of treatment discontinuation, 4.2-6.3% of patients taking once daily lopinavir and ritonavir and 1.8-3.7% of those taking twice daily lopinavir and ritonavir reported ongoing diarrhea.

Commonly reported adverse reactions to lopinavir and ritonavir included diarrhea, nausea, vomiting, hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia. Diarrhea, nausea and vomiting may occur at the beginning of the treatment while hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia may occur later. The following have been identified as adverse reactions of moderate or severe intensity (Table 9):

Table 9. Adverse Reactions of Moderate or Severe Intensity Occurring in at Least 0.1% of Adult Patients Receiving Lopinavir and Ritonavir in Combined Phase II/IV Studies (N=2,612)

System Organ Class (SOC) and Adverse Reaction	n	%
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS		
anemia*	54	2.1
leukopenia and neutropenia*	44	1.7
lymphadenopathy*	35	1.3
CARDIAC DISORDERS		
atherosclerosis such as myocardial infarction*	10	0.4
atrioventricular block*	3	0.1
tricuspid valve incompetence*	3	0.1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS		
vertigo*	7	0.3
tinnitus	6	0.2
ENDOCRINE DISORDERS		
hypogonadism*	16	0.8[1]
EYE DISORDERS		
visual impairment*	8	0.3
GASTROINTESTINAL DISORDERS		
diarrhea*	510	19.5
nausea	269	10.3
vomiting*	177	6.8
abdominal pain (upper and lower)*	160	6.1
gastroenteritis and colitis*	66	2.5
dyspepsia	53	2.0
pancreatitis*	45	1.7
Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)*	40	1.5
hemorrhoids	39	1.5
flatulence	36	1.4
abdominal distension	34	1.3
constipation*	26	1.0
stomatitis and oral ulcers*	24	0.9
duodenitis and gastritis*	20	0.8
gastrointestinal hemorrhage including rectal hemorrhage*	13	0.5
dry mouth	9	0.3
gastrointestinal ulcer*	6	0.2
fecal incontinence	5	0.2
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS		
fatigue including asthenia*	198	7.6
HEPATOBILIARY DISORDERS		
hepatitis including AST, ALT, and GGT increases*	91	3.5
hepatomegaly	5	0.2
cholangitis	3	0.1
hepatic steatosis	3	0.1
IMMUNE SYSTEM DISORDERS		
hypersensitivity including urticaria and angioedema*	70	2.7
immune reconstitution syndrome	3	0.1
INFECTIONS AND INFESTATIONS		
upper respiratory tract infection*	363	13.9
lower respiratory tract infection*	202	7.7
skin infections including cellulitis, folliculitis, and furuncle*	86	3.3
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS		
hypercholesterolemia*	192	7.4
hypertriglyceridemia*	161	6.2
weight decreased*	61	2.3
decreased appetite	52	2.0
blood glucose disorders including diabetes mellitus*	30	1.1
weight increased*	20	0.8
lactic acidosis*	11	0.4
increased appetite	5	0.2
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS		
musculoskeletal pain including arthralgia and back pain*	166	6.4
myalgia*	46	1.8
muscle disorders such as weakness and spasms*	34	1.3
rhabdomyolysis*	18	0.7
osteonecrosis	3	0.1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS		
headache including migraine*	165	6.3
insomnia*	99	3.8
neuropathy and peripheral neuropathy*	51	2.0
dizziness*	45	1.7
ageusia*	19	0.7
convulsion*	9	0.3
tremor*	9	0.3
cerebral vascular event*	6	0.2
PSYCHIATRIC DISORDERS		
anxiety*	101	3.9
abnormal dreams*	19	0.7
libido decreased	19	0.7
RENAL AND URINARY DISORDERS		
renal failure*	31	1.2
hematuria*	20	0.8
nephritis*	3	0.1
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS		
erectile dysfunction*	34	1.7[1]
menstrual disorders - amenorrhea, menorrhagia*	10	1.7[2]
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS		
rash including maculopapular rash*	99	3.8
lipodystrophy acquired including facial wasting*	58	2.2
dermatitis/rash including eczema and seborrheic dermatitis*	50	1.9
night sweats*	42	1.6
pruritus*	29	1.1
alopecia	10	0.4
capillaritis and vasculitis*	3	0.1
VASCULAR DISORDERS		
hypertension*	47	1.8
deep vein thrombosis*	17	0.7

*Represents a medical concept including several similar MedDRA PTs
[1] Percentage of male population (N=2,038)
[2] Percentage of female population (N=574)

Laboratory Abnormalities in Adults

The percentages of adult patients treated with combination therapy with Grade 3-4 laboratory abnormalities are presented in Table 10 (treatment-naïve patients) and Table 11 (treatment-experienced patients).

Table 10. Grade 3-4 Laboratory Abnormalities Reported in ≥ 2% of Adult Antiretroviral-Naive Patients

Variable	Limit[1]	Study 863 (48 Weeks): Lopinavir and Ritonavir 400/100 mg Twice Daily + d4T + 3TC (N = 326)	Study 863 (48 Weeks): Nelfinavir 750 mg Three Times Daily + d4T + 3TC (N = 327)	Study 720 (360 Weeks): Lopinavir and Ritonavir Twice Daily + d4T + 3TC (N = 100)	Study 730 (48 Weeks): Lopinavir and Ritonavir Once Daily + TDF + FTC (N=333)	Study 730 (48 Weeks): Lopinavir and Ritonavir Twice Daily + TDF + FTC (N=331)
Chemistry	**High**					
Glucose	> 250 mg/dL	2%	2%	4%	0%	< 1%
Uric Acid	> 12 mg/dL	2%	2%	5%	< 1%	1%
SGOT/AST[2]	> 180 U/L	2%	4%	10%	1%	2%
SGPT/ALT[2]	> 215 U/L	4%	4%	11%	1%	1%
GGT	> 300 U/L	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Total Cholesterol	> 300 mg/dL	9%	5%	27%	4%	3%
Triglycerides	> 750 mg/dL	9%	1%	29%	3%	6%
Amylase	> 2 x ULN	3%	2%	4%	N/A	N/A
Lipase	> 2 x ULN	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Chemistry	**Low**					
Calculated Creatinine Clearance	< 50 mL/min	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematology	**Low**					
Neutrophils	< 0.75 x 10^9/L	1%	3%	5%	2%	1%

[1] ULN = upper limit of the normal range; N/A = Not Applicable.
[2] Criterion for Study 730 was >5x ULN (AST/ALT).

Table 11. Grade 3-4 Laboratory Abnormalities Reported in ≥ 2% of Adult Protease Inhibitor-Experienced Patients

Variable	Limit[1]	Study 888 (48 Weeks): Lopinavir and Ritonavir 400/100 mg Twice Daily + NVP +NRTIs (N = 148)	Study 888 (48 Weeks): Investigator-Selected Protease Inhibitor(s) + NVP + NRTIs (N = 140)	Study 957[2] and Study 765[3] (84-144 Weeks): Lopinavir and Ritonavir Twice Daily + NNRTI + NRTIs (N = 127)	Study 802 (48 Weeks): Lopinavir and Ritonavir 800/200 mg Once Daily + NRTIs (N = 300)	Study 802 (48 Weeks): Lopinavir and Ritonavir 400/100 mg Twice Daily + NRTIs (N = 299)
Chemistry	**High**					
Glucose	>250 mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
Total Bilirubin	>3.48 mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
SGOT/AST[4]	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
SGPT/ALT[4]	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
Total Cholesterol	>300 mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
Triglycerides	>750 mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
Amylase	>2 x ULN	4%	8%	8%	4%	4%
Lipase	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
Creatine Phosphokinase	>4 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Chemistry	**Low**					
Calculated Creatinine Clearance	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Inorganic Phosphorus	<1.5 mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematology	**Low**					
Neutrophils	<0.75 x 10^9/L	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobin	<80 g/L	1%	1%	1%	1%	2%

[1] ULN = upper limit of the normal range; N/A = Not Applicable.
[2] Includes clinical laboratory data from patients receiving 400/100 mg twice daily (n = 29) or 533/133 mg twice daily (n = 28) for 84 weeks. Patients received lopinavir and ritonavir in combination with NRTIs and efavirenz.
[3] Includes clinical laboratory data from patients receiving 400/100 mg twice daily (n = 36) or 400/200 mg twice daily (n = 34) for 144 weeks. Patients received lopinavir and ritonavir in combination with NRTIs and nevirapine.
[4] Criterion for Study 802 was >5 x ULN (AST/ALT).

Adverse Reactions in Pediatric Patients

Lopinavir and ritonavir oral solution dosed up to 300/75 mg/m^2 has been studied in 100 pediatric patients 6 months to 12 years of age. The adverse reaction profile seen during Study 940 was similar to that for adult patients.

Dysgeusia (22%), vomiting (21%), and diarrhea (12%) were the most common adverse reactions of any severity reported in pediatric patients treated with combination therapy for up to 48 weeks in Study 940. A total of 8 patients experienced adverse reactions of moderate to severe intensity. The adverse reactions meeting these criteria and reported for the 8 subjects include: hypersensitivity (characterized by fever, rash and jaundice), pyrexia, viral infection, constipation, hepatomegaly, pancreatitis, vomiting, alanine aminotransferase increased, dry skin, rash, and dysgeusia. Rash was the only event of those listed that occurred in 2 or more subjects (N = 3).

Lopinavir and ritonavir oral solution and soft gelatin capsules dosed at higher than recommended doses including 400/100 mg/m^2 (without concomitant NNRTI) and 480/120 mg/m^2 (with concomitant NNRTI) have been studied in 26 pediatric patients 7 to 18 years of age in Study 1038. Patients also had saquinavir mesylate added to their regimen at Week 4. Rash (12%), blood cholesterol abnormal (12%) and blood triglycerides abnormal (12%) were the only adverse reactions reported in greater than 10% of subjects. Adverse drug reactions of moderate to severe intensity occurring in 2 or more subjects included rash (N=3), blood triglycerides abnormal (N=3), and electrocardiogram QT prolonged (N=2). Both subjects with QT prolongation had additional predisposing conditions such as electrolyte abnormalities, concomitant medications, or pre-existing cardiac abnormalities.

Laboratory Abnormalities in Pediatric Patients

The percentages of pediatric patients treated with combination therapy including lopinavir and ritonavir with Grade 3-4 laboratory abnormalities are presented in Table 12.

Table 12. Grade 3-4 Laboratory Abnormalities Reported in ≥ 2% Pediatric Patients in Study 940

Variable	Limit[1]	Lopinavir and Ritonavir Twice Daily + RTIs (N = 100)
Chemistry	**High**	
Sodium	> 149 mEq/L	3%
Total Bilirubin	≥ 3.0 x ULN	3%
SGOT/AST	> 180 U/L	8%
SGPT/ALT	> 215 U/L	7%
Total Cholesterol	> 300 mg/dL	3%
Amylase	> 2.5 x ULN	7%[2]
Chemistry	**Low**	
Sodium	< 130 mEq/L	3%
Hematology	**Low**	
Platelet Count	< 50 x 10^9/L	4%
Neutrophils	< 0.40 x 10^9/L	2%

[1] ULN = upper limit of the normal range.
[2] Subjects with Grade 3-4 amylase confirmed by elevations in pancreatic amylase.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been reported during postmarketing use of lopinavir and ritonavir. Because these reactions are reported voluntarily from a population of unknown size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to lopinavir and ritonavir exposure.

Body as a Whole

Redistribution/accumulation of body fat has been reported *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Cardiovascular

Bradyarrhythmias. First-degree AV block, second-degree AV block, third-degree AV block, QTc interval prolongation, torsades (torsade) de pointes *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6)]*.

Skin and Appendages

Toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Potential for Lopinavir and Ritonavir to Affect Other Drugs

Lopinavir/ritonavir is an inhibitor of CYP3A and may increase plasma concentrations of agents that are primarily metabolized by CYP3A. Agents that are extensively metabolized by CYP3A and have high first pass metabolism appear to be the most susceptible to large increases in AUC (> 3-fold) when co-administered with lopinavir and ritonavir. Thus, co-administration of lopinavir and ritonavir with drugs highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events is contraindicated. Co-administration with other CYP3A substrates may require a dose adjustment or additional monitoring as shown in Table 13.

Additionally, lopinavir and ritonavir induces glucuronidation.

Published data suggest that lopinavir is an inhibitor of OATP1B1.

7.2 Potential for Other Drugs to Affect Lopinavir

Lopinavir/ritonavir is a CYP3A substrate; therefore, drugs that induce CYP3A may decrease lopinavir plasma concentrations and reduce lopinavir and ritonavir's therapeutic effect. Although not observed in the lopinavir and ritonavir/ketoconazole drug interaction study, co-administration of lopinavir and ritonavir and other drugs that inhibit CYP3A may increase lopinavir plasma concentrations.

7.3 Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Table 13 provides a listing of established or potentially clinically significant drug interactions. Alteration in dose or regimen may be recommended based on drug interaction studies or predicted interaction *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1), Clinical Pharmacology (12.3)]* for magnitude of interaction.

Table 13. Established and Other Potentially Significant Drug Interactions

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration of Lopinavir or Concomitant Drug	Clinical Comments
HIV-1 Antiviral Agents		
HIV-1 Protease Inhibitor: fosamprenavir/ritonavir	↓ amprenavir ↓ lopinavir	An increased rate of adverse reactions has been observed with co-administration of these medications. Appropriate doses of the combinations with respect to safety and efficacy have not been established.
HIV-1 Protease Inhibitor: indinavir*	↑ indinavir	Decrease indinavir dose to 600 mg twice daily, when co-administered with lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily. Lopinavir and ritonavir once daily has not been studied in combination with indinavir.
HIV-1 Protease Inhibitor: nelfinavir*	↑ nelfinavir ↑ M8 metabolite of nelfinavir ↓ lopinavir	Lopinavir and ritonavir once daily in combination with nelfinavir is not recommended *[see Dosage and Administration (2)]*.
HIV-1 Protease Inhibitor: ritonavir*	↑ lopinavir	Appropriate doses of additional ritonavir in combination with lopinavir and ritonavir with respect to safety and efficacy have not been established.
HIV-1 Protease Inhibitor: saquinavir	↑ saquinavir	The saquinavir dose is 1000 mg twice daily, when co-administered with lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily. Lopinavir and ritonavir once daily has not been studied in combination with saquinavir.
HIV-1 Protease Inhibitor: tipranavir*	↓ lopinavir	Co-administration with tipranavir (500 mg twice daily) and ritonavir (200 mg twice daily) is not recommended.
HIV CCR5 – Antagonist: maraviroc*	↑ maraviroc	When co-administered, patients should receive 150 mg twice daily of maraviroc. For further details see complete prescribing information for maraviroc.
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: efavirenz*, nevirapine*	↓ lopinavir	Increase the dose of lopinavir and ritonavir tablets to 500/125 mg when lopinavir and ritonavir tablets are co-administered with efavirenz or nevirapine. Lopinavir and ritonavir once daily in combination with efavirenz or nevirapine is not recommended *[see Dosage and Administration (2)]*.
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: delavirdine	↑ lopinavir	Appropriate doses of the combination with respect to safety and efficacy have not been established.
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: didanosine		Lopinavir and ritonavir tablets can be administered simultaneously with didanosine without food.
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor: tenofovir disoproxil fumarate*	↑ tenofovir	Patients receiving lopinavir and ritonavir and tenofovir should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir.
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors: abacavir zidovudine	↓ abacavir ↓ zidovudine	The clinical significance of this potential interaction is unknown.
Other Agents		
Antiarrhythmics e.g. amiodarone, bepridil, lidocaine (systemic), quinidine	↑ antiarrhythmics	For contraindicated antiarrhythmics, *[see Contraindications (4)]*. Caution is warranted and therapeutic concentration monitoring (if available) is recommended for antiarrhythmics when co-administered with lopinavir and ritonavir.
Anticancer Agents: vincristine, vinblastine, dasatinib, nilotinib, venetoclax, ibrutinib	↑ anticancer agents	For vincristine and vinblastine, consideration should be given to temporarily withholding the ritonavir-containing antiretroviral regimen in patients who develop significant hematologic or gastrointestinal side effects when lopinavir and ritonavir is administered concurrently with vincristine or vinblastine. If the antiretroviral regimen must be withheld for a prolonged period, consideration should be given to initiating a revised regimen that does not include a CYP3A or P-gp inhibitor. A decrease in the dosage or an adjustment of the dosing interval of nilotinib and dasatinib may be necessary for patients requiring co-administration with strong CYP3A inhibitors such as lopinavir and ritonavir. Please refer to the nilotinib and dasatinib prescribing information for dosing instructions. Avoid use of venetoclax or ibrutinib with lopinavir and ritonavir because lopinavir and ritonavir are strong CYP3A inhibitor and may increase the risk of tumor lysis syndrome.
Anticoagulants: warfarin, rivaroxaban	↑↓ warfarin ↑ rivaroxaban	Concentrations of warfarin may be affected. Initial frequent monitoring of the INR (international normalized ratio) during lopinavir and ritonavir and warfarin co-administration is recommended. Avoid concomitant use of rivaroxaban and lopinavir and ritonavir. Co-administration of lopinavir and ritonavir and rivaroxaban may lead to increased risk of bleeding.
Anticonvulsants: carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	↓ lopinavir ↓ phenytoin	Lopinavir and ritonavir may be less effective due to decreased lopinavir plasma concentrations in patients taking these agents concomitantly and should be used with caution. Lopinavir and ritonavir once daily in combination with carbamazepine, phenobarbital, or phenytoin is not recommended. In addition, co-administration of phenytoin and lopinavir and ritonavir may cause decreases in steady-state phenytoin concentrations. Phenytoin levels should be monitored when co-administering with lopinavir and ritonavir.
Anticonvulsants: lamotrigine, valproate	↓ lamotrigine ↓ or ↔ valproate	A dose increase of lamotrigine or valproate may be needed when co-administered with lopinavir and ritonavir and therapeutic concentration monitoring for lamotrigine may be indicated; particularly during dosage adjustments.
Antidepressant: bupropion	↓ bupropion ↓ active metabolite, hydroxybupropion	Patients receiving lopinavir and ritonavir and bupropion concurrently should be monitored for an adequate clinical response to bupropion.
Antidepressant: trazodone	↑ trazodone	Adverse reactions of nausea, dizziness, hypotension and syncope have been observed following co-administration of trazodone and ritonavir. A lower dose of trazodone should be considered.
Anti-infective: clarithromycin	↑ clarithromycin	For patients with renal impairment, adjust clarithromycin dose as follows: • For patients on lopinavir and ritonavir with CL_{CR} 30 to 60 mL/min the dose of clarithromycin should be reduced by 50%. • For patients on lopinavir and ritonavir with CL_{CR} < 30 mL/min the dose of clarithromycin should be decreased by 75%. No dose adjustment for patients with normal renal function is necessary.
Antifungals: ketoconazole*, itraconazole, voriconazole, isavuconazonium sulfate*	↑ ketoconazole ↑ itraconazole ↓ voriconazole ↑ isavuconazonium	High doses of ketoconazole (>200 mg/day) or itraconazole (> 200 mg/day) are not recommended. The co-administration of voriconazole and lopinavir and ritonavir should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to the patient justifies the use of voriconazole. Isavuconazonium and lopinavir and ritonavir should be coadministered with caution. Alternative antifungal therapies should be considered in these patients.
Anti-gout: colchicine	↑ colchicine	Concomitant administration with colchicine is contraindicated in patients with renal and/or hepatic impairment *[see Contraindications (4)]*. For patients with normal renal or hepatic function: *Treatment of gout flares-co-administration of colchicine in patients on lopinavir and ritonavir:* 0.6 mg (1 tablet) x 1 dose, followed by 0.3 mg (half tablet) 1 hour later. Dose to be repeated no earlier than 3 days. *Prophylaxis of gout flares-co-administration of colchicine in patients on lopinavir and ritonavir:* If the original colchicine regimen was 0.6 mg twice a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once a day. If the original colchicine regimen was 0.6 mg once a day, the regimen should be adjusted to 0.3 mg once every other day. *Treatment of familial Mediterranean fever (FMF)-co-administration of colchicine in patients on lopinavir and ritonavir.* Maximum daily dose of 0.6 mg (may be given as 0.3 mg twice a day).
Antimycobacterial: bedaquiline	↑ bedaquiline	For contraindicated antimycobacterials, *[see Contraindications (4)]*. Bedaquiline should only be used with lopinavir and ritonavir if the benefit of co-administration outweighs the risk.
Antimycobacterial: rifabutin*	↑ rifabutin and rifabutin metabolite	Dosage reduction of rifabutin by at least 75% of the usual dose of 300 mg/day is recommended (i.e., a maximum dose of 150 mg every other day or three times per week). Increased monitoring for adverse reactions is warranted in patients receiving the combination. Further dosage reduction of rifabutin may be necessary.
Antiparasitic: atovaquone	↓ atovaquone	Clinical significance is unknown; however, increase in atovaquone doses may be needed.
Antipsychotics: quetiapine	↑ quetiapine	Initiation of lopinavir and ritonavir in patients taking quetiapine: Consider alternative antiretroviral therapy to avoid increases in quetiapine exposures. If coadministration is necessary, reduce the quetiapine dose to 1/6 of the current dose and monitor for quetiapine-associated adverse reactions. Refer to the quetiapine prescribing information for recommendations on adverse reaction monitoring. Initiation of quetiapine in patients taking lopinavir and ritonavir: Refer to the quetiapine prescribing information for initial dosing and titration of quetiapine.
Sedative/hypnotics: parenterally administered midazolam	↑ midazolam	For contraindicated sedative/hypnotics, *[see Contraindications (4)]*. If lopinavir and ritonavir is co-administered with parenteral midazolam, close clinical monitoring for respiratory depression and/or prolonged sedation should be exercised and dosage adjustment should be considered.
Contraceptive: ethinyl estradiol*	↓ ethinyl estradiol	Because contraceptive steroid concentrations may be altered when lopinavir and ritonavir is co-administered with oral contraceptives or with the contraceptive patch, alternative methods of nonhormonal contraception are recommended.
Systemic/Inhaled/Nasal/Ophthalmic Corticosteroids: e.g., betamethasone budesonide ciclesonide dexamethasone fluticasone methylprednisolone mometasone prednisone triamcinolone	↓ lopinavir ↑ glucocorticoids	Coadministration with oral dexamethasone or other systemic corticosteroids that induce CYP3A may result in loss of therapeutic effect and development of resistance to lopinavir. Consider alternative corticosteroids. Coadministration with corticosteroids whose exposures are significantly increased by strong CYP3A inhibitors can increase the risk for Cushing's syndrome and adrenal suppression. Alternative corticosteroids including beclomethasone and prednisolone (whose PK and/or PD are less affected by strong CYP3A inhibitors relative to other studied steroids) should be considered, particularly for long-term use.
Dihydropyridine Calcium Channel Blockers: e.g. felodipine, nifedipine, nicardipine	↑ dihydropyridine calcium channel blockers	Clinical monitoring of patients is recommended and a dose reduction of the dihydropyridine calcium channel blocker may be considered.
Endothelin Receptor Antagonists: bosentan	↑ bosentan	Co-administration of bosentan in patients on lopinavir and ritonavir: In patients who have been receiving lopinavir and ritonavir for at least 10 days, start bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability. Co-administration of lopinavir and ritonavir in patients on bosentan: Discontinue use of bosentan at least 36 hours prior to initiation of lopinavir and ritonavir. After at least 10 days following the initiation of lopinavir and ritonavir, resume bosentan at 62.5 mg once daily or every other day based upon individual tolerability.
Hepatitis C direct acting antivirals: boceprevir* simeprevir ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir and dasabuvir*	↓ lopinavir ↓ boceprevir ↓ ritonavir ↑ simeprevir ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ ritonavir ↔ dasabuvir	For contraindicated hepatitis C direct acting antivirals, *[see Contraindications (4)]*. It is not recommended to co-administer lopinavir and ritonavir and boceprevir, simeprevir, or ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir.
HMG-CoA Reductase Inhibitors: atorvastatin rosuvastatin	↑ atorvastatin ↑ rosuvastatin	For contraindicated HMG-CoA reductase inhibitors, *[see Contraindications (4)]*. Use atorvastatin with caution and at the lowest necessary dose. Titrate rosuvastatin dose carefully and use the lowest necessary dose; do not exceed rosuvastatin 10 mg/day.
Immunosuppressants: e.g. cyclosporine, tacrolimus, sirolimus	↑ immunosuppressants	Therapeutic concentration monitoring is recommended for immunosuppressant agents when co-administered with lopinavir and ritonavir.
Long-acting beta-adrenoceptor Agonist: salmeterol	↑ salmeterol	Concurrent administration of salmeterol and lopinavir and ritonavir is not recommended. The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia.
Narcotic Analgesics: methadone* fentanyl	↓ methadone ↑ fentanyl	Dosage of methadone may need to be increased when co-administered with lopinavir and ritonavir. Careful monitoring of therapeutic and adverse effects (including potentially fatal respiratory depression) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with lopinavir and ritonavir.
PDE5 inhibitors: avanafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil	↑ avanafil ↑ sildenafil ↑ tadalafil ↑ vardenafil	For contraindicated PDE5 inhibitors, *[see Contraindications (4)]*. Do not use lopinavir and ritonavir with avanafil because a safe and effective avanafil dosage regimen has not been established. Particular caution should be used when prescribing sildenafil, tadalafil, or vardenafil in patients receiving lopinavir and ritonavir. Co-administration of lopinavir and ritonavir with these drugs may result in an increase in PDE5 inhibitor associated adverse reactions including hypotension, syncope, visual changes and prolonged erection. Use of PDE5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension (PAH): Sildenafil (Revatio®) is contraindicated *[see Contraindications (4)]*. The following dose adjustments are recommended for use of tadalafil (Adcirca®) with lopinavir and ritonavir: Co-administration of ADCIRCA in patients on lopinavir and ritonavir: In patients receiving lopinavir and ritonavir for at least one week, start ADCIRCA at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability. Co-administration of lopinavir and ritonavir in patients on ADCIRCA: Avoid use of ADCIRCA during the initiation of lopinavir and ritonavir. Stop ADCIRCA at least 24 hours prior to starting lopinavir and ritonavir. After at least one week following the initiation of lopinavir and ritonavir, resume ADCIRCA at 20 mg once daily. Increase to 40 mg once daily based upon individual tolerability. Use of PDE5 inhibitors for erectile dysfunction: It is recommended not to exceed the following doses: • Sildenafil: 25 mg every 48 hours • Tadalafil: 10 mg every 72 hours • Vardenafil: 2.5 mg every 72 hours Use with increased monitoring for adverse events.

* *See Clinical Pharmacology (12.3)* for magnitude of interaction.

7.4 Drugs with No Observed or Predicted Interactions with Lopinavir and Ritonavir

Drug interaction or clinical studies reveal no clinically significant interaction between lopinavir and ritonavir and desipramine (CYP2D6 probe), etravirine, pitavastatin, pravastatin, stavudine, lamivudine, omeprazole, raltegravir, ranitidine, or rilpivirine.

Based on known metabolic profiles, clinically significant drug interactions are not expected between lopinavir and ritonavir and dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin, erythromycin, or fluconazole.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from the Antiretroviral Pregnancy Registry show no difference in the risk of overall major birth defects compared to the background rate for major birth defects of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) *(see Data)*. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation *(see Data)*. No treatment-related malformations were observed when lopinavir in combination with ritonavir was administered to pregnant rats or rabbits; however embryonic and fetal developmental toxicities occurred in rats administered maternally toxic doses.

Clinical Considerations

Dose Adjustments During Pregnancy and the Postpartum Period

Administer 400/100 mg of lopinavir and ritonavir twice daily in pregnant patients with no documented lopinavir-associated resistance substitutions *[see Dosage and Administration (2.5) and Clinical Pharmacology (12.3)]*. There are insufficient data to recommend lopinavir and ritonavir dosing for pregnant patients with any documented lopinavir-associated resistance substitutions. No dose adjustment of lopinavir and ritonavir is required for patients during the postpartum period.

Once daily lopinavir and ritonavir dosing is not recommended in pregnancy.

Data

Human Data

Lopinavir and ritonavir was evaluated in 12 HIV-infected pregnant women in an open-label pharmacokinetic trial *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No new trends in the safety profile were identified in pregnant women dosed with lopinavir and ritonavir compared to the safety described in non-pregnant adults, based on the review of these limited data.

Perforation

MEDICATION GUIDE

Lopinavir and Ritonavir

(loe pin' a veer) and (ri toe' na veer)

Tablets USP 200mg/50mg and 100/25mg

What is the most important information I should know about lopinavir and ritonavir?

Lopinavir and ritonavir may cause serious side effects, including:

- **Interactions with other medicines. It is important to know the medicines that should not be taken with lopinavir and ritonavir.** For more information, see "Who should not take lopinavir and ritonavir?"
- **Inflammation of your pancreas (pancreatitis).** Lopinavir and ritonavir can cause pancreatitis which may be serious and may lead to death. People who have high levels of a certain fat (triglycerides) have a risk for developing pancreatitis. If you have advanced HIV-1 disease, you may have an increased risk of high triglyceride levels in your blood, and pancreatitis. If you have a history of pancreatitis, you may have an increased risk of it coming back again during treatment with lopinavir and ritonavir. Tell your healthcare provider if you have any signs or symptoms of pancreatitis including:
  - o Nausea
  - o vomiting
  - o stomach-area (abdominal) pain
- **Liver problems.** Liver problems, including death, can happen in people who take lopinavir and ritonavir. Your healthcare provider should do blood tests before and during your treatment with lopinavir and ritonavir to check your liver function. If you have Hepatitis B or Hepatitis C, or other liver problems, you may have an increased risk for developing new or worsening of liver problems during treatment with lopinavir and ritonavir. Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of liver problems including:
  - o loss of appetite
  - o pale colored stools
  - o yellow skin and whites of eyes (jaundice)
  - o itchy skin
  - o dark-colored urine
  - o stomach area (abdominal) pain
- **Changes in your heart rhythm and the electrical activity of your heart.** These changes may be seen on an EKG (electrocardiogram) and can lead to serious heart problems. Your risk for these problems may be higher if you:
  - o have a history of abnormal heart rhythm or certain types of heart problems.
  - o take other medicines that can affect your heart rhythm during treatment with lopinavir and ritonavir.

Tell your healthcare provider right away if you have any of these symptoms:

- o dizziness
- o fainting
- o lightheadedness
- o sensation of abnormal heartbeats

See "What are the possible side effects of lopinavir and ritonavir?" for more information about serious side effects.

What is lopinavir and ritonavir?

Lopinavir and ritonavir is a prescription medicine that is used with other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) infection in adults and children 6 months and older weighing at least 15 kg. HIV is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

It is not known if lopinavir and ritonavir is safe and effective in children under 14 days old.

Who should not take lopinavir and ritonavir?

Do not take lopinavir and ritonavir if you:

- are allergic to lopinavir, ritonavir, or any of the ingredients in lopinavir and ritonavir tablets. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in lopinavir and ritonavir tablets.
- if you take any of the following medicines:
  - o alfuzosin
  - o ranolazine
  - o dronedarone
  - o colchicine, if you have kidney or liver problems.
  - o rifampin
  - o lurasidone
  - o pimozide
  - o ergot containing medicines including
    - dihydroergotamine mesylate
    - ergotamine tartrate
    - methylergonovine
  - o cisapride
  - o elbasvir/grazoprevir
  - o lovastatin
  - o simvastatin
  - o sildenafil (Revatio®), when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension
  - o triazolam
  - o midazolam, when taken by mouth
  - o St. John's Wort (Hypericum perforatum®)

Serious problems can happen if you or your child take any of the medicines listed above with lopinavir and ritonavir.

Before taking lopinavir and ritonavir, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have ever had a serious skin rash or an allergic reaction to medicines that contain lopinavir or ritonavir.
- have or had pancreas problems
- have liver problems, including Hepatitis B or Hepatitis C.
- have any heart problems, including if you have a condition called Congenital Long QT Syndrome.
- have low potassium in your blood.
- have diabetes.
- have high cholesterol in your blood.
- have hemophilia. Lopinavir and ritonavir may cause increased bleeding.
- are pregnant or plan to become pregnant.
  - o Lopinavir and ritonavir may reduce how well hormonal birth control works. Females who may become pregnant should use another effective form of birth control or an additional barrier method of birth control during treatment with lopinavir and ritonavir.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. **Do not breastfeed if you take lopinavir and ritonavir.**
  - o You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.
  - o Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. **Many medicines interact with lopinavir and ritonavir. Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist.**

You can ask your healthcare provider or pharmacist for a list of medicines that interact with lopinavir and ritonavir.

Do not start taking a new medicine without telling your healthcare provider. Your healthcare provider can tell you if it is safe to take lopinavir and ritonavir with other medicines. Your healthcare provider may need to change the dose of other medicines during treatment with lopinavir and ritonavir.

How should I take lopinavir and ritonavir?

- Take lopinavir and ritonavir every day exactly as prescribed by your healthcare provider.
- Stay under the care of your healthcare provider during treatment with lopinavir and ritonavir.
- It is important to set up a dosing schedule and follow it every day.
- Do not change your treatment or stop treatment without first talking with your healthcare provider.
- Swallow lopinavir and ritonavir tablets whole. Do not chew, break, or crush lopinavir and ritonavir tablets.
- Lopinavir and ritonavir tablets can be taken with or without food.
- If you are taking both didanosine and lopinavir and ritonavir:
  - o didanosine can be taken at the same time as lopinavir and ritonavir tablets, without food.
- If you are pregnant:
  - o You **should not** take lopinavir and ritonavir tablets on a 1 time each day dose schedule.
- You may have a greater chance of getting diarrhea if you take lopinavir and ritonavir 1 time each day than if you take it 2 times each day.
- **Do not** miss a dose of lopinavir and ritonavir. This could make the virus harder to treat. If you forget to take lopinavir and ritonavir, take the missed dose right away. If it is almost time for your next dose, **do not** take the missed dose. Instead, follow your regular dosing schedule by taking your next dose at its regular time. **Do not** take more than one dose of lopinavir and ritonavir at one time.
- **If you or your child take more than the prescribed dose of lopinavir and ritonavir, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.**

What are the possible side effects of lopinavir and ritonavir?

Lopinavir and ritonavir can cause serious side effects, including:

- See **"What is the most important information I should know about lopinavir and ritonavir?"**
- **Diabetes and high blood sugar (hyperglycemia).** You may develop new or worsening diabetes or high blood sugar during treatment with lopinavir and ritonavir. Tell your healthcare provider if you get any of the following signs and symptoms.
  - o urinate more often than usual
  - o unusual weight loss
  - o increased hunger or thirst
  - o increase in your blood sugar levels

Your healthcare provider may need to start you on medicine to treat high blood sugar, or change your diabetes medicines

- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Call your healthcare provider right away if you start having new symptoms after starting your HIV-1 medicine.
- **Increases in certain fat (triglycerides and cholesterol) levels in your blood.** Large increases of triglycerides and cholesterol can be seen in blood test results of some people who take lopinavir and ritonavir. Your healthcare provider should do blood tests to check your cholesterol and triglyceride

21079232

Proofless

PACKAGING DEVELOPMENT

Product Name: LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS	**Material No.** 21079232	**Version:** 01	**Item :** Leaflet	**Co-ordinator:** Namrata	**Artist:** Ramashankar	**Date:** 03-07-2019
Colours : BLUE WOOL TEST VALUE 5-8 (LIGHT FASTENING DATA) ■ Black				**INK:** Oil based Ink from DIC OR MICRO		
Design : Booklet	**Reference:** 21063986			**Software :** Indesign CC		
Fonts : ———		**Links:** —				
Actual Size: 900 x 420 mm	**Size after Folding:** 53 x 42 mm	**Pharmacode:** 2295_MINI		**Grain Direction :** Parallel to length		**Screen :** # __
Material: 40 GSM ITC Paper with perforation and folded with perforated tape printed with "↑Tear Here↑" Twin pack = English & French pack insert affixed one above the other by means of glue				**Varnish:** —	**Artwork Print Size:** ☐ actual ☐ scaled	

Path: RAKA - D:\JOBS\PEPFAR\LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS\LOPINAVIR AND RITONAVIR tablets, for oral use Leaflet\21079232 LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS English & French Leaflet Pepfar\21079232 LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS English Leaflet Pepfar.indd

- **Instructions / Remark :**
- Any deviation must be brought to the notice of packaging development co-ordinator immediately.
- For any clarification, please contact packaging development co-ordinator immediately.
  NO CHANGES IN ARTWORK SHOULD BE DONE BY THE PRINTER
- The printer should verify the e-proof against the approved artwork before submitting for approval and the e-proof should have printer details .

Checked by	Artist	Cordinator	file loaded in Server	Section Head
Pharma Code	☐	☐		
2D Code	☐	☐		
QR Code	☐	☐		
Bar Code	☐	☐		
Artwork	☐	☐		
Spell check	☐	☐		

levels before you start taking lopinavir and ritonavir and during your treatment.

- **Changes in body fat** can happen in some people who take antiretroviral therapy. These changes may include increased amount of fat in the upper back and neck ("buffalo hump"), breast, and around the middle of your body (trunk). Loss of fat from the legs, arms and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known at this time.
- **Increased bleeding in people with hemophilia.** Some people with hemophilia have increased bleeding with lopinavir and ritonavir or similar medicines.
- **Skin rash, which can be severe,** can happen in people who take lopinavir and ritonavir. Tell your healthcare provider if you have a history of skin rash with other medicine used to treat your HIV-1 infection or if you get any skin rash during treatment with lopinavir and ritonavir.

Common side effects of lopinavir and ritonavir include:

- diarrhea
- vomiting
- nausea
- increased fats in blood (triglycerides or cholesterol)

These are not all of the possible side effects of lopinavir and ritonavir. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store lopinavir and ritonavir?

Lopinavir and ritonavir tablets:

- Store lopinavir and ritonavir tablets at room temperature, between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store lopinavir and ritonavir tablets in the original container.
- Do not keep lopinavir and ritonavir tablets out of the container it comes in for longer than 2 weeks, especially in areas where there is a lot of humidity.
- Keep the container closed tightly.

Keep lopinavir and ritonavir and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of lopinavir and ritonavir

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use lopinavir and ritonavir for a condition for which it was not prescribed. Do not give lopinavir and ritonavir to other people, even if they have the same condition you have. It may harm them.

You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about lopinavir and ritonavir that is written for health professionals.

What are the ingredients in lopinavir and ritonavir tablet, USP?

Active ingredient: lopinavir and ritonavir

Inactive ingredients:

Lopinavir and Ritonavir Tablets USP 200mg/50mg: copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate. The following are the ingredients in the coating: hyperomellose, isopropyl alcohol, opadry yellow II 85G82999 (polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, titanium dioxide, PEG 3350, lecithin, iron oxide yellow, iron oxide red).

Lopinavir and Ritonavir Tablets USP 100mg/25mg: copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate. The following are the ingredients in the coating: hyperomellose, isopropyl alcohol, opadry yellow II 85G82999 (polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, titanium dioxide, PEG 3350, lecithin, iron oxide yellow, iron oxide red).

For more information about lopinavir and ritonavir call 1-866-604-3268

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Disclaimer: Other brands listed are the registered trademarks of their respective owners and are not trademarks of Cipla Limited.

Cipla Ltd
MIDC, Patalganga, INDIA

Rev: 12/2018

← Perforation

Antiretroviral Pregnancy Registry Data: Based on prospective reports from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) of over 3,000 exposures to lopinavir containing regimens (including over 1,000 exposed in the first trimester), there was no difference between lopinavir and overall birth defects compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. The prevalence of birth defects in live births was 2.1% (95% CI: 1.4%-3.0%) following first-trimester exposure to lopinavir-containing regimens and 3.0% (95% CI: 2.4%-3.8%) following second and third trimester exposure to lopinavir-containing regimens. Based on prospective reports from the APR of over 5,000 exposures to ritonavir containing regimens (including over 2,000 exposures in the first trimester) there was no difference between ritonavir and overall birth defects compared with the U.S. background rate (MACDP). The prevalence of birth defects in live births was 2.2% (95% CI: 1.7%-2.8%) following first-trimester exposure to ritonavir-containing regimens and 2.9% (95% CI: 2.4%-3.6%) following second and third trimester exposure to ritonavir-containing regimens. For both lopinavir and ritonavir, sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored to detect at least a 1.5 fold increase in risk of overall birth defects and a 2 fold increase in risk of birth defects in the cardiovascular and genitourinary systems.

Animal Data

Embryonic and fetal developmental toxicities (early resorption, decreased fetal viability, decreased fetal body weight, increased incidence of skeletal variations and skeletal ossification delays) occurred in rats administered lopinavir in combination with ritonavir (on gestation days 6-17) at a maternally toxic dosage. Based on AUC measurements, the drug exposures in rats at the toxic doses were approximately 0.7 times (for lopinavir) and 1.8 times (for ritonavir) the exposures in humans at the recommended therapeutic dose (400/100 mg twice daily). In a pre- and post-natal study in rats, a developmental toxicity (a decrease in survival in pups between birth and postnatal Day 21) occurred.

No embryonic and fetal developmental toxicities were observed in rabbits administered lopinavir in combination with ritonavir (on gestation days 6-18) at a maternally toxic dosage. Based on AUC measurements, the drug exposures in rabbits at the toxic doses were approximately 0.6 times (for lopinavir) and similar to (for ritonavir) the exposures in humans at the recommended therapeutic dose (400/100 mg twice daily).

8.2 Lactation

Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1. Because of the potential for: 1) HIV transmission (in HIV-negative infants), 2) developing viral resistance (in HIV-positive infants), and 3) adverse reactions in the breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving lopinavir and ritonavir.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Use of lopinavir and ritonavir may reduce the efficacy of combined hormonal contraceptives. Advise patients using combined hormonal contraceptives to use an effective alternative contraceptive method or an additional barrier method of contraception *[see Drug Interactions (7.3)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety, efficacy, and pharmacokinetic profiles of lopinavir and ritonavir in pediatric patients below the age of 14 days have not been established. Lopinavir and ritonavir tablets should not be administered once daily in pediatric patients.

Safety and efficacy in pediatric patients > 6 months of age was demonstrated in a clinical trial in 100 patients. The clinical trial was an open-label, multicenter trial evaluating the pharmacokinetic profile, tolerability, safety, and efficacy of lopinavir and ritonavir oral solution containing lopinavir 80 mg/mL and ritonavir 20 mg/mL in 100 antiretroviral naïve and experienced pediatric patients ages 6 months to 12 years. Dose selection for patients 6 months to 12 years of age was based on the following results. The 230/57.5 mg/m² oral solution twice daily regimen without nevirapine and the 300/75 mg/m² oral solution 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) *[see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.4)]*.

A prospective multicenter, open-label trial evaluated the pharmacokinetic profile, tolerability, safety and efficacy of high-dose lopinavir and ritonavir with or without concurrent NNRTI therapy (Group 1: 400/100 mg/m² twice daily + ≥ 2 NRTIs; Group 2: 480/120 mg/m² twice daily + ≥ 1 NRTI + 1 NNRTI) in 26 children and adolescents ≥ 2 years to < 18 years of age who had failed prior therapy. Patients also had saquinavir mesylate added to their regimen. This strategy was intended to assess whether higher than approved doses of lopinavir and ritonavir could overcome protease inhibitor cross-resistance. High doses of lopinavir and ritonavir exhibited a safety profile similar to those observed in previous trials; changes in HIV-1 RNA were less than anticipated; three patients had HIV-1 RNA <400 copies/mL at Week 48. CD4+ cell count increases were noted in the eight patients who remained on treatment for 48 weeks *[see Adverse Reactions (6.2), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

A prospective multicenter, randomized, open-label study evaluated the efficacy and safety of twice-daily versus once-daily dosing of lopinavir and ritonavir tablets dosed by weight as part of combination antiretroviral therapy (cART) in virologically suppressed HIV-1 infected children (n=173). Children were eligible when they were aged < 18 years, ≥ 15 kg in weight, receiving cART that included lopinavir and ritonavir, HIV-1 ribonucleic acid (RNA) < 50 copies/mL for at least 24 weeks and able to swallow tablets. At week 24, efficacy (defined as the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) was significantly higher in subjects receiving twice daily dosing compared to subjects receiving once daily dosing. The safety profile was similar between the two treatment arms although there was a greater incidence of diarrhea in the once daily treated subjects.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of lopinavir and ritonavir did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, appropriate caution should be exercised in the administration and monitoring of lopinavir and ritonavir in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

Lopinavir and ritonavir is principally metabolized by the liver; therefore, caution should be exercised when administering this drug to patients with hepatic impairment, because lopinavir concentrations may be increased *[see Warnings and Precautions (5.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

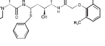
10 OVERDOSAGE

Human experience of acute overdosage with lopinavir and ritonavir is limited. Treatment of overdose with lopinavir and ritonavir should consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. There is no specific antidote for overdose with lopinavir and ritonavir. If indicated, elimination of unabsorbed drug should be achieved by gastric lavage. Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed drug. Since lopinavir is highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the drug.

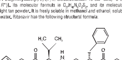
11 DESCRIPTION

Lopinavir and ritonavir tablet, USP is a co-formulation of lopinavir and ritonavir. Lopinavir is an inhibitor of the HIV-1 protease. As co-formulated in lopinavir and ritonavir tablets, ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of lopinavir, thereby providing increased plasma levels of lopinavir.

Lopinavir is chemically designated as [1*S*-[1*R**,(*R**), 3*R**, 4*R**]]-*N*-[4-[[(2,6-dimethylphenoxy)acetyl] amino]-3-hydroxy-5-phenyl-1-(phenylmethyl)pentyl]tetrahydro-alpha-(1-methylethyl)-2-oxo-1(2*H*)-pyrimidineacetamide. Its molecular formula is $C_{37}H_{48}N_4O_5$, and its molecular weight is 628.80. Lopinavir is a white to light tan powder. It is freely soluble in methanol and ethanol, soluble in isopropanol and practically insoluble in water. Lopinavir has the following structural formula:



Ritonavir is chemically designated as 10-hydroxy-2-methyl-5-(1-methylethyl)-1-[2-(1- methylethyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phenylmethyl)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oic acid, 5-thiazolylmethyl ester, [5*S*-(5*R**,8*R**,10*R**,11*R**)]. Its molecular formula is $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, and its molecular weight is 720.95. Ritonavir is a white to light tan powder. It is freely soluble in methanol and ethanol, soluble in isopropanol and practically insoluble in water. Ritonavir has the following structural formula:



Lopinavir and ritonavir tablets, USP are available for oral administration in two strengths:

- Yellow tablets containing 200 mg of lopinavir and 50 mg of ritonavir
- Yellow tablets containing 100 mg of lopinavir and 25 mg of ritonavir

Lopinavir and Ritonavir tablets, USP 200mg/50mg contain the following inactive ingredients: copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate. The following are the ingredients in the coating: hyperomellose, isopropyl alcohol, opadry yellow II 85G82999 (polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, titanium dioxide, PEG 3350, lecithin, iron oxide yellow, iron oxide red).

Lopinavir and Ritonavir tablets, USP 100mg/25mg contain the following inactive ingredients: copovidone, sorbitan monolaurate, colloidal silicon dioxide, microcrystalline cellulose, crospovidone, sodium stearyl fumarate. The following are the ingredients in the coating: hyperomellose, isopropyl alcohol, opadry yellow II 85G82999 (polyvinyl alcohol-part hydrolyzed, talc, titanium dioxide, PEG 3350, lecithin, iron oxide yellow, iron oxide red).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Lopinavir and ritonavir is a fixed-dose combination of HIV-1 antiviral drugs lopinavir *[see Microbiology (12.4)]* and ritonavir. As co-formulated in lopinavir and ritonavir, ritonavir inhibits the CYP3A-mediated metabolism of lopinavir, thereby providing increased plasma levels of lopinavir.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of lopinavir and ritonavir on QTcF interval was evaluated in a placebo and active (moxifloxacin 400

LOPINAVIR et RITONAVIR comprimés, à utiliser par voie orale

21079232

POINTS PRINCIPAUX DES RENSEIGNEMENTS DE PRESCRIPTION

Ces points principaux ne comprennent pas toutes les renseignements nécessaires pour utiliser les LOPINAVIR ET RITONAVIR COMPRIMÉS de manière sûre et efficace. Consultez les renseignements de prescription complètes pour les LOPINAVIR ET RITONAVIR COMPRIMÉS.

LOPINAVIR et RITONAVIR comprimés, à utiliser par voie orale

Première autorisation de mise sur le marché américaine : 2000

------------ INDICATIONS ET UTILISATION ------------

Le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs de la protéase du VIH-1 indiqués en association avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques (6 mois et plus pesant au moins 15 kg). (1)

---------- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ----------

Comprimés : Peuvent être pris avec ou sans nourriture, avalé entier sans mâcher, casser et écraser. (2.1)

Adultes (2.3) :
- La posologie quotidienne totale recommandée est de 800/200 mg administrée une ou deux fois par jour.
- Le lopinavir et le ritonavir peuvent être administrés une ou deux fois par jour. Voir la rubrique renseignements complètes sur la prescription pour plus de détails.
- Le lopinavir et le ritonavir une fois par jour ne sont pas recommandés dans le régime posologique.
- Des patients adultes présentant au moins trois des substitutions suivantes associées à la résistance au lopinavir : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T et I84V. (12.4)
- En combinaison avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne. (7.3)
- En association avec l'éfavirenz, la névirapine ou le nelfinavir. (12.3)
- Chez les femmes enceintes. (2.5, 8.1, 12.3)

Patients pédiatriques (6 mois et plus pesant au moins 15 kg) (2.4) :
- Le lopinavir et le ritonavir administrés une fois par jour ne sont pas recommandés chez les patients pédiatriques.
- Deux fois par jour, la dose est basée sur le poids corporel ou la surface corporelle.

Traitement concomitant chez les adultes et les patients pédiatriques :
- Des ajustements posologiques du lopinavir et du ritonavir peuvent être nécessaires lors de l'administration concomitante de l'éfavirenz, de la névirapine, ou du nelfinavir. (2.3, 2.4, 7.3)

Grossesse (2.5) :
- 400/100 mg deux fois par jour chez les patientes enceintes sans substitutions de résistance associées au lopinavir documentées.
- Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de lopinavir et de ritonavir chez les patientes enceintes qui présentent des substitutions documentées de résistance associées au lopinavir et au ritonavir.
- Aucun ajustement posologique du lopinavir et du ritonavir n'est nécessaire chez les patientes pendant la période post-partum.

-- FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS --
- Comprimés : 200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir. (3)
- Comprimés : 100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir. (3)

--------------- CONTRE-INDICATIONS ---------------
- Hypersensibilité au lopinavir et ritonavir (nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, urticaire, angiœdème) ou à l'un de ses composants, y compris le ritonavir. (4)
- Co-administration avec médicaments fortement dépendants du CYP3A pour la clairance et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées peuvent entraîner des événements graves et/ou potentiellement mortels. (4)
- Co-administration avec inducteurs puissants du CYP3A où des réductions significatives des concentrations plasmatiques du lopinavir peuvent être associées à un risque de perte de la réponse virologique, voire une résistance et une résistance croisée. (4)

--------- MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ---------

Les événements suivants ont été observés chez les patients recevant Lopinavir et ritonavir:
- L'utilisation concomitante du lopinavir et du ritonavir et de certains autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses connues ou potentiellement importantes. Consultez les renseignements complets sur la prescription avant et pendant le traitement pour connaître les interactions médicamenteuses possibles. (5.1, 7.3)
- Pancréatite: Des décès sont survenus ; suspendre le traitement de manière cliniquement appropriée. (5.3)
- Hépatotoxicité: Des décès sont survenus. Surveiller la fonction hépatique avant et pendant le traitement, en particulier chez les patients atteints d'une maladie hépatique sous-jacente, y compris les hépatites B et C, ou ayant des élévations marquées des transaminases. (5.4, 8.6)
- Le prolongement de l'intervalle QT et des cas isolés de torsades de pointes ont été signalés bien que la causalité n'ait pu être établie. Éviter l'utilisation chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital, ceux atteints d'une hypokaliémie et avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT. (5.1, 5.5, 12.3)
- Le prolongement de l'intervalle PR peut survenir chez certains patients. Des cas de bloc cardiaque du deuxième et troisième degré ont été signalés. À utiliser avec prudence chez les patients ayant une maladie préexistante du système de conduction, une cardiopathie ischémique ou une cardiomyopathie, une maladie cardiaque structurelle sous-jacente ou lors de l'administration avec d'autres médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle PR. (5.1, 5.6, 12.3)
- Des patients peuvent développer une nouvelle apparition ou une aggravation du diabète sucré, une hyperglycémie (5.7) le syndrome de reconstitution immunitaire (5.8), la redistribution/accumulation des graisses corporelles. (5.10)
- Élévations du cholestérol total et des triglycérides. Surveiller avant le traitement et régulièrement par la suite. (5.9)
- Hémophilie: Des saignements spontanés peuvent survenir et le facteur VIII additionnel peut être nécessaire. (5.11)

--------------- EFFETS INDÉSIRABLES ---------------

Les effets indésirables couramment signalés pendant le traitement par lopinavir et au ritonavir comprenaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie. (6.1)

Pour signaler les RÉACTIONS INDÉSIRABLES PRÉSUMÉES, contacter Cipla Ltd. au 1-866-604-3268 ou à la FDA au 1-800-FDA-1088 ou à l'adresse suivante : www.fda.gov/medwatch.

------- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES -------

La co-administration du lopinavir et du ritonavir peut modifier les concentrations plasmatiques d'autres médicaments de même que d'autres médicaments peuvent modifier les concentrations plasmatiques du lopinavir. Le potentiel d'interactions médicamenteuses doit être pris en considération avant et pendant le traitement. (4, 5.1, 7, 12.3)

--UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES--

Allaitement: l'allaitement n'est pas recommandé. (8.2)

Voir la rubrique 17 pour obtenir les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS et Guide des médicaments.

Révisé: 12/2018

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR LA PRESCRIPTION : CONTENU*

1 INDICATIONS ET UTILISATION
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION
2.1 Recommandations générales d'administration
2.3 Recommandations posologiques chez les adultes
2.4 Recommandations posologiques chez les patients pédiatriques
2.5 Recommandations posologiques pendant la grossesse
3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS
4 CONTRE-INDICATIONS
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
5.1 Risque d'effets indésirables graves dus aux interactions médicamenteuses
5.3 Pancréatite
5.4 Hépatotoxicité
5.5 Prolongement de l'intervalle QT
5.6 Prolongement de l'intervalle PR
5.7 Diabète sucré/Hyperglycémie
5.8 Syndrome de reconstitution immunitaire
5.9 Hyperlipidémie
5.10 Redistribution des graisses
5.11 Patients atteints d'hémophilie
5.12 Résistance/résistance croisée
6 EFFETS INDÉSIRABLES
6.1 Expérience en essais cliniques
6.2 Expérience de post-commercialisation
7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES
7.1 Potentiel du lopinavir et ritonavir d'affecter d'autres médicaments
7.2 Potentiel d'autres médicaments d'affecter le lopinavir
7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives
7.4 Médicaments n'ayant aucune interaction observés ou prévue avec Lopinavir et ritonavir
8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES
8.1 Grossesse
8.2 Allaitement
8.3 Femmes et hommes à potentiel reproducteur
8.4 Utilisation en pédiatrique
8.5 Utilisation en gériatrique
8.6 Insuffisance hépatique
10 SURDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
12.1 Mécanisme d'action
12.2 Propriétés pharmacodynamiques
12.3 Propriétés pharmacocinétiques
12.4 Microbiologie
13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE
13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité
14 ÉTUDES CLINIQUES
14.1 Patients adultes sans traitement antirétroviral préalable
14.2 Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral
14.3 Autres études appuyant l'approbation chez des patients adultes
14.4 Études pédiatriques
16 COMMENT EST-CE FOURNI, CONSERVATION ET MANIPULATION
17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS
* Les rubriques ou sous-rubriques omises de l'renseignements complètes sur la prescription ne sont pas énumérées.

RENSEIGNEMENTS COMPLETS SUR LA PRESCRIPTION

1 INDICATIONS ET UTILISATION

Lopinavir et ritonavir comprimés est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et les patients pédiatriques (âgés de 6 mois et plus pesant au moins 15 kg).

Limites d'utilisation :
- L'utilisation du lopinavir et du ritonavir devrait être guidée par des tests génotypiques ou phénotypiques ou par les antécédents thérapeutiques. Le nombre de substitutions de base associées à la résistance au lopinavir affecte la réponse virologique au lopinavir et au ritonavir *[voir Microbiologie (12.4)]*.

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

2.1 Recommandations générales d'administration

Lopinavir et ritonavir comprimés peut être pris avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être mâcher, casser ou écraser.

2.3 Recommandations posologiques chez les adultes

Le lopinavir et le ritonavir peuvent être administrés une ou deux fois par jour aux doses indiquées aux tableaux 1 et 2. Le lopinavir et le ritonavir une fois par jour ne sont pas recommandés dans le régime posologique :
- Des patients adultes présentant au moins trois des substitutions suivantes associées à la résistance au lopinavir : L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, et I84V *[voir Microbiologie (12.4)]*.
- En association avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne *[voir Interactions médicamenteuses (7.3)]*.
- En association avec l'éfavirenz, la névirapine ou le nelfinavir *[voir Interactions médicamenteuses (7.3) et Pharmacologie clinique (12.3)]*.
- Chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans *[voir Posologie et administration (2.4)]*.
- Chez les femmes enceintes *[voir Posologie et administration (2.5), Utilisation chez les populations particulières (8.1) et Pharmacologie clinique (12.3)]*.

Tableau 1 . Posologie recommandée chez l'adultes - Lopinavir et Ritonavir Une fois par jour Regimen

Lopinavir et Ritonavir Forme posologique	Posologie recommandée
200 mg/50 mg comprimés	800 mg/200 mg (4 comprimés) Une fois par jour

Tableau 2. Posologie recommandée chez l'adultes - Lopinavir et Ritonavir deux fois par jour Regimen

Lopinavir et Ritonavir Forme posologique	Posologie recommandée
200 mg/50 mg comprimés	400 mg/100 mg (2 comprimés) deux fois par jour

La dose de lopinavir et de ritonavir doit être augmentée lorsqu'ils sont administrés en association avec l'éfavirenz, la névirapine ou le nelfinavir. Le tableau 3 présente les posologies recommandées pour l'administration de lopinavir et de ritonavir deux fois par jour en association avec ces agents.

Tableau 3. Posologie recommandée chez l'adultes - Lopinavir et ritonavir deux fois par jour en association avec l'éfavirenz, la névirapine ou le nelfinavir

Lopinavir et Ritonavir Forme posologique	Posologie recommandée
200 mg/50 mg comprimés 100 mg/25 mg comprimés	500 mg/125 mg (2 comprimés of 200 mg/50 mg + 1 comprimé of 100 mg/25 mg) deux fois par jour

2.4 Recommandations posologiques chez les patients pédiatriques

Lopinavir et ritonavir comprimés ne doit pas être administré une fois par jour chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans. Le lopinavir et le ritonavir en comprimés de 100/25 mg ne doivent être envisagés que chez les enfants qui ont démontré de façon fiable leur capacité d'avaler le comprimé intact.

Calcule Posologie chez l'pédiatriques

Calculer la dose appropriée de Lopinavir et ritonavir pour chaque enfant en fonction du poids corporel (kg) ou de la surface corporelle (SC) afin d'éviter un sous-dosage ou de dépasser la dose recommandée chez l'adulte.

La surface corporelle (SC) peut être calculée comme suit :

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

La dose de Lopinavir et ritonavir peut être calculée en fonction du poids ou de la SC:

En fonction du poids:
Poids du patient (kg) × dose prescrite de lopinavir (mg/kg) = dose administrée de lopinavir (mg)

En fonction de la SC:
SC du patient (m²) × dose prescrite de lopinavir (mg/m²) = dose administrée de lopinavir (mg)

Posologie recommandée en comprimés chez les patients pédiatriques de plus de 6 mois à moins de 18 ans:
Le tableau 5 présente les recommandations posologiques des comprimés de lopinavir et de ritonavir pour les patients pédiatriques de plus de 6 mois à moins de 18 ans en fonction du poids corporel ou de la surface corporelle.

Tableau 5. Lopinavir et Ritonavir en comprimés Recommandations posologiques quotidiennes chez les patients pédiatriques âgés de > 6 mois à <18 ans sans éfavirenz, névirapine ou nelfinavir concomitants

Poids corporel (kg)	Surface corporelle (m²)	Nombre recommandé de comprimés de 100/25 mg deux fois par jour
>15 à 25	> 0,6 à < 0,9	2
> 25	≥ 0,9 à < 1,4	3
> 35	≥ 1,4	4

* Lopinavir et ritonavir solution buvable est disponible pour les enfants avec une surface corporelle inférieure à 0,6m² ou ceux qui sont incapable d'avaler un comprimé de manière fiable.

Traitement combiné : éfavirenz, névirapine nelfinavir

Recommandations posologiques utilisant des comprimés
Le tableau 7 présente les recommandations posologiques pour les patients pédiatriques âgés de plus de 6 mois à moins de 18 ans sur la base de poids corporel ou de la surface du corps pour le lopinavir et le ritonavir comprimés lorsqu'il est administré en association avec l'éfavirenz, névirapine, nelfinavir.

Tableau 7. Recommandations posologiques pour les patients pédiatriques âgés de > 6 mois à de <18 ans, selon le poids corporel ou la surface corporelle pour le lopinavir et le ritonavir comprimés avec concomitante d'éfavirenz†, névirapine, nelfinavir

Poids corporel (kg)	Surface corporelle (m²)*	Nombre recommandé de comprimés de 100/25 mg deux fois par jour
≥15 à 20	≥ 0,6 à < 0,8	2
> 20 à 30	≥ 0,8 à < 1,2	3
> 30 à 45	≥ 1,2 à < 1,7	4
> 45	≥1,7	5 *[Voir Posologie et administration (2.4)]*

* Lopinavir et ritonavir solution buvable est disponible pour les enfants avec une surface corporelle inférieure à 0,6 m² ou ceux qui sont incapable d'avaler un comprimé de manière fiable.
† Veuillez-vous référer à l'étiquette du médicament pour le dosage approprié chez les enfants.

2.5 Recommandations posologiques pendant la grossesse

Administrer 400/100 mg de lopinavir et de ritonavir deux fois par jour à des patientes enceintes sans substitution de résistance documentée associée au lopinavir.
- Il n'est pas recommandé d'administrer le lopinavir et le ritonavir une fois par jour pendant la grossesse *[voir Utilisation chez les populations particulières (8.1) et Pharmacologie clinique (12.3)]*.
- Il n'existe pas suffisamment de données pour recommander l'administration de doses chez les femmes enceintes qui présentent des substitutions de résistance documentées associées au lopinavir.
- Aucun ajustement posologique du lopinavir et du ritonavir n'est nécessaire chez les patientes pendant la période postnatale.

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS
- Comprimés :
  - 200 mg lopinavir, 50 mg ritonavir : Comprimés pelliculé jaunes en forme de gélules marqué « LRT » d'un côté et lisse de l'autre côté.
  - 100 mg lopinavir, 25 mg ritonavir : Comprimés pelliculé jaunes en forme de gélules, biconvexe, marqué « LRT » d'un côté et « J » de l'autre côté.

4 CONTRE-INDICATIONS
- Lopinavir et ritonavir est contre-indiqué chez les patients qui ont précédemment démontré une hypersensibilité cliniquement importante (par exemple, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, urticaire, angioedème) à l'un de ses composants, y compris le ritonavir.
- Lopinavir et ritonavir est contre-indiqué avec les médicaments qui sont fortement dépendants du CYP3A pour la clairance et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves et/ou mortelles.
- Lopinavir et ritonavir est contre-indiqués avec des inducteurs puissants du CYP3A où une réduction significative des concentrations plasmatiques du lopinavir peut être associée à un risque de perte de la réponse virologique, voire une résistance et une résistance croisée.

Tableau 8. Médicaments qui sont contre-indiqués avec le lopinavir et le ritonavir

Classe des médicaments	Médicaments de la classe qui sont contre-indiqués avec le lopinavir et le ritonavir	Observations cliniques
Antagoniste des récepteurs adrénergiques alpha 1	Alfuzosine	L'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de l'alfuzosine peut entraîner une hypotension.
Antiangineal	Ranolazine	Risque de réactions graves et / ou mettant la vie en danger.
Antiarythmiques	Amiodarone, dronédarone, flécaïnide, propafénone, quinidine	Potentiel d'arythmie cardiaque.
Anti-goutte	Colchicine	Possibilité de réactions graves et / ou mettant la vie en danger chez les patients présentant une insuffisance rénale et / ou hépatique.
Antimycobactérien	Rifampicine	Peut entraîner une perte de la réponse virologique et une résistance possible au lopinavir et ritonavir ou à la classe des inhibiteurs de la protéase ou d'autres antirétroviraux co-administrés.
Antipsychotiques	Lurasidone Pimozide	Risque de réactions graves et / ou mettant la vie en danger. Risque de réactions graves et / ou mettant la vie en danger, telles que des arythmies cardiaques
Dérivés de l'ergot de seigle	Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergonovine	Potentiel de toxicité aiguë de l'ergot caractérisée par un vasospasme et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris le système nerveux central.
Agent de motilité gastro-intestinale	Cisapride	Potentiel d'arythmie cardiaque.
Antiviral à action directe contre l'hépatite C	Elbasvir / grazoprevir	Potentiel d'augmentation du risque d'alanine transaminases (ALT).
Médicaments à base de plantes	Millepertuis (Hypericum perforatum)	Peut entraîner une perte de la réponse virologique et une résistance possible au lopinavir et au ritonavir ou à la classe des inhibiteurs de la protéase.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase	Lovastatine, simvastatine	Potentiel de myopathie, y compris la rhabdomyolyse.
Inhibiteur de l'enzyme PDE5	Sildénafil[a] (Revatio®) lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Possibilité d'effets indésirables associés au sildénafil, notamment anomalies visuelles, hypotension, érection prolongée et syncope.
Sédatifs/ hypnotiques	Triazolam; midazolam[c] administré par voie orale	Prolongement ou augmentation de la sédation ou dépression respiratoire.

[a] Voir Interactions médicamenteuses (7), *Tableau 13* pour les doses de colchicine chez les patients présentant une fonction hépatique et rénale normale.
[b] Voir Interactions médicamenteuses (7), *Tableau 13* pour la co-administration de sildénafil chez des patients atteints de dysfonction érectile.
[c] Voir Interactions médicamenteuses (7), *Tableau 13* pour le midazolam administré par voie parentérale.

5. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

5.1 Risque d'effets indésirables graves dus aux interactions médicamenteuses

Le début d'un traitement par lopinavir et ritonavir, un inhibiteur du CYP3A, chez les patients recevant des médicaments métabolisés par le CYP3A ou le début d'un traitement par des médicaments métabolisés par le CYP3A chez les patients recevant déjà le lopinavir et le ritonavir, pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A. La prise de médicaments qui inhibent ou induisent le CYP3A peut augmenter ou diminuer les concentrations de lopinavir et de ritonavir, respectivement. Ces interactions peuvent conduire à :
- Des effets indésirables cliniquement significatifs, pouvant entraîner des événements graves, mettant la vie en danger ou étant mortels à la suite d'une exposition accrue à des médicaments concomitants.
- Des effets indésirables cliniquement significatifs dus à une exposition accrue au lopinavir et au ritonavir.
- Une perte de l'effet thérapeutique du lopinavir et du ritonavir et le développement possible d'une résistance.

Voir le tableau 13 pour connaître les étapes à suivre pour prévenir ou gérer ces interactions médicamenteuses importantes possibles et connues, y compris les recommandations posologiques *[voir Interactions médicamenteuses (7)]*. Il est nécessaire d'examiner la possibilité d'interactions médicamenteuses avant et pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir ; il est nécessaire d'examiner les médicaments concomitants pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir et de surveiller les effets indésirables associés aux médicaments concomitants *[voir Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7)]*.

5.3 Pancréatite

Une pancréatite a été observée chez les patients recevant un traitement par lopinavir et ritonavir, y compris ceux qui ont développé des élévations des triglycérides marquées. Dans certains cas, des décès ont été observés. Bien qu'aucune relation de cause à effet avec lopinavir et ritonavir n'ait été établie, les élévations des triglycérides marquées sont un facteur de risque de développement d'une pancréatite *[voir Mises en garde et précautions (5.9)]*. Les patients au stade avancé de l'infection par le VIH-1 peuvent avoir un risque plus élevé d'élévation des triglycérides et de pancréatite, et les patients ayant des antécédents de pancréatite peuvent présenter un risque plus élevé de récurrence pendant le traitement par lopinavir et ritonavir.

La pancréatite doit être prise en considération si des symptômes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales) ou des anomalies des valeurs biologiques (telles qu'une augmentation des valeurs de la lipase et l'amylase sériques) évocateurs de la pancréatite surviennent. Les patients qui présentent ces signes ou symptômes doivent être évalués et Lopinavir et ritonavir et/ou un autre traitement antirétroviral doit être suspendu de manière cliniquement appropriée.

5.4 Hépatotoxicité

Les patients présentant une hépatite B ou C sous-jacente ou des élévations marquées des transaminases avant le traitement peuvent avoir un risque plus élevé de développement ou d'aggravation des élévations des transaminases ou de décompensation hépatique avec l'utilisation de Lopinavir et ritonavir.

Il y a eu des cas post-commercialisation de dysfonctionnement hépatique, incluant des décès. Ces cas sont généralement survenus chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH-1 qui prennent des médicaments concomitants multiples dans le cadre d'une maladie chronique sous-jacente ou une cirrhose. Aucune relation de cause à effet avec le traitement par Lopinavir et ritonavir n'a été établie.

Une élévation des transaminases avec ou sans taux élevés de bilirubine a été signalée chez des patients mono-infectés par le VIH-1 et des patients non infectés dès 7 jours après l'initiation de Lopinavir et ritonavir en association avec d'autres antirétroviraux. Dans certains cas, le dysfonctionnement hépatique était grave ; cependant, aucune relation de causalité définitive avec le traitement par Lopinavir et ritonavir n'a été établie.

Des examens de laboratoire appropriés doivent être menés avant d'initier le traitement par Lopinavir et ritonavir et les patients doivent être étroitement suivis pendant le traitement. Une augmentation de la surveillance des taux d'ASAT/ALAT doit être envisagée chez les patients atteints d'une hépatite chronique sous-jacente ou d'une cirrhose, en particulier pendant les premiers mois du traitement par Lopinavir et ritonavir *[voir Utilisation chez les populations particulières (8.6)]*.

5.5 Prolongement de l'intervalle QT

Des cas post-commercialisation de prolongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été signalés bien que la causalité de Lopinavir et ritonavir n'ait pu être établie. Éviter l'utilisation chez les patients atteints du syndrome du QT long congénital, chez ceux atteints d'hypokaliémie, et avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle QT *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

5.6 Prolongement de l'intervalle PR

Le lopinavir/ritonavir prolonge l'intervalle PR chez certains patients. Des cas de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré ont été signalés. Lopinavir et ritonavir doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiaque structurelle sous-jacente, d'anomalies préexistantes du système de conduction, d'une cardiopathie ischémique ou de cardiomyopathies, car ces patients peuvent présenter un risque accru de développer des anomalies de la conduction cardiaque.

L'impact sur l'intervalle PR de l'administration concomitante de Lopinavir et ritonavir avec d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle PR (incluant les inhibiteurs calciques, les bêta-bloquants, la digoxine et l'atazanavir) n'a pas été évalué. En conséquence, la co-administration de Lopinavir et ritonavir avec ces médicaments doit être entreprise avec prudence, en particulier avec ceux métabolisés par le CYP3A. Un suivi clinique est recommandé *[voir Pharmacologie clinique (12.3)]*.

5.7 Diabète sucré/Hyperglycémie

Une nouvelle apparition du diabète sucré, l'exacerbation d'un diabète sucré préexistant et l'hyperglycémie ont été signalées pendant la surveillance post-commercialisation chez des patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement par inhibiteur de la protéase. Certains patients ont nécessité, soit une initiation ou des ajustements de la dose de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux pour le traitement de ces événements. Dans certains cas, l'acidocétose diabétique a eu lieu. Chez ces patients qui ont interrompu le traitement par inhibiteur de la protéase, l'hyperglycémie a persisté dans certains cas. Puisque ces événements ont été signalés volontairement pendant la pratique clinique, les estimations de la fréquence ne peuvent être établies, et aucune relation de causalité entre le traitement par inhibiteur de la protéase et ces événements n'a été établie. Envisager de surveiller l'hyperglycémie, l'apparition d'un diabète sucré ou une exacerbation du diabète sucré chez les patients traités par le lopinavir et le ritonavir.

5.8 Syndrome de reconstitution immunitaire

Le syndrome de reconstitution immunitaire a été signalé chez les patients recevant un traitement par association d'antirétroviraux, incluant Lopinavir et ritonavir. Lors de la phase initiale du traitement par association d'antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire répond peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (comme l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *pneumocystis jirovecii* [PCP] ou la tuberculose), ce qui peut nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) ont également été signalées comme survenant dans le cadre d'une reconstitution immunitaire, cependant, le délai d'apparition est plus variable et elles peuvent apparaître plusieurs mois après l'initiation du traitement.

5.9 Hyperlipidémie

Le traitement par Lopinavir et ritonavir a entraîné une forte augmentation de la concentration de cholestérol total et des triglycérides *[voir Effets indésirables (6.1)]*. Le test des triglycérides et du cholestérol doit être réalisé avant l'initiation du traitement par Lopinavir et ritonavir et à des intervalles réguliers pendant le traitement. Les troubles lipidiques doivent être traités de manière cliniquement appropriée, en tenant compte des éventuelles interactions médicamenteuses avec Lopinavir et ritonavir et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase *[voir Contre-indications (4) et Interactions médicamenteuses (7.3)]*.

5.10 Redistribution des graisses

Une redistribution/accumulation des graisses corporelles, y compris l'obésité centrale, une accumulation de graisse au niveau de la partie du supérieure du dos et de la nuque (bosse de bison), une émaciation périphérique et faciale, une hypertrophie mammaire et une «silhouette cushingoïde» ont été observées chez les patients recevant un traitement antirétroviral. Le mécanisme et les conséquences à long terme de ces événements sont actuellement inconnus. Aucune relation de cause à effet n'a été établie.

5.11 Patients atteints d'hémophilie

Une augmentation des saignements, y compris des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses ont été signalés chez des patients atteints d'hémophilie de type A et B traités par des inhibiteurs de la protéase. Chez certains patients, le facteur VIII additionnel a été administré. Dans plus de la moitié des cas signalés, le traitement par inhibiteurs de la protéase a été poursuivi ou réintroduit. Aucun lien de causalité entre le traitement par inhibiteur de la protéase et ces événements n'a été établie.

5.12 Résistance/ résistance croisée

Étant donné que le risque d'une résistance croisée du VIH parmi les inhibiteurs de la protéase n'a pas été pleinement exploré chez les patients traités par Lopinavir et ritonavir, on ignore quel effet le traitement par Lopinavir et ritonavir aura sur l'activité des inhibiteurs de la protéase administrés par la suite *[voir Microbiologie (12.4)]*.

6 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants sont abordés plus en détail dans d'autres rubriques relatives à l'étiquetage.
- Prolongement de l'intervalle QT, prolongement de l'intervalle PR *[voir Mises en garde et précautions (5.5, 5.6)]*
- Interactions médicamenteuses *[voir Mises en garde et précautions (5.1)]*
- Pancréatite *[voir Mises en garde et précautions (5.3)]*
- Hépatotoxicité *[voir Mises en garde et précautions (5.4)]*

6.1 Expérience des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent être directement comparés aux taux observés dans les essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique clinique.

Effets indésirables chez les adultes

L'innocuité du lopinavir et du ritonavir a été étudiée chez environ 2 600 patients au cours d'essais cliniques de phase II-IV, dont environ 700 ont reçu une dose de 800/200 mg (6 gélules ou 4 comprimés) une fois par jour. En plus des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), dans certaines études, le lopinavir et le ritonavir ont été utilisés en association avec l'éfavirenz ou la névirapine.

Dans les études cliniques, l'incidence de diarrhée chez les patients traités par lopinavir et ritonavir en gélules ou en comprimés était plus élevée chez les patients traités une fois par jour que chez les patients traités deux fois par jour. Au moins la moitié des patients qui prenaient au moins une fois par jour des comprimés de lopinavir et de ritonavir ont signalé des cas de diarrhée de n'importe quel grade. Au moment de l'arrêt du traitement, 4,2 à 6,3 % des patients prenant du lopinavir et du ritonavir une fois par jour et 1,8 à 3,7 % de ceux prenant du lopinavir et du ritonavir deux fois par jour ont signalé une diarrhée continue.

Les effets indésirables couramment signalés lors du traitement au lopinavir et au ritonavir comprenaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie. La diarrhée, les nausées et les vomissements peuvent survenir au début du traitement, tandis que l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie peuvent survenir plus tard. Les effets indésirables suivants ont été identifiés comme étant d'intensité modérée ou grave (tableau 9) :

Tableau 9. Effets indésirables d'intensité modérée ou grave survenus chez au moins 0,1 % des patients adultes recevant du lopinavir et du ritonavir dans les études de phase I/IV combinées (N = 2 612)

Classe de système d'organe (SOC) et Effets indésirables	n	%
Affections hématologiques et du système lymphatique		
anémie*	54	2,1
leucopénie et neutropénie*	44	1,7
lymphadénopathie*	35	1,3
Affections cardiaques		
athérosclérose telle que l'infarctus du myocarde*	10	0,4
bloc auriculo-ventriculaire*	3	0,1
incapacité de la valve tricuspide*	3	0,1
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
vertiges*	7	0,3
acouphènes	6	0,2
Affections endocriniennes		
Hypogonadisme*	16	0,8[a]
Troubles oculaires		
troubles visuels*	8	0,3
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée*	510	19,5
Nausée	269	10,3
Vomissement*	177	6,8
Douleur abdominale (supérieures et inférieures)*	160	6,1
gastro-entérite et colite*	66	2,5
Dyspepsie	53	2,0
pancréatite*	45	1,7
Maladie de reflux gastro-œsophagien (RGO)*	40	1,5
hémorroïdes	39	1,5
Flatulence	36	1,4
distension abdominale	34	1,3
constipation*	26	1,0
stomatite et ulcération buccale*	24	0,9
duodénite et gastrite*	20	0,8
hémorragie gastro-intestinale, y compris hémorragie rectale*	15	0,6
sécheresse de la bouche	9	0,3
ulcère gastro-intestinal*	6	0,2
incontinence fécale	5	0,2
Affection et anomalies au generales Le site de d'administration		
fatigue dont asthénie*	198	7,6
Troubles hépatobiliaires		
L'hépatite (y compris l'augmentation AST, ALT, GGT)*	91	3,5
hépatomégalie	5	0,2
cholangite	3	0,1
stéatose hépatique	3	0,1
Troubles du Système immunitaire		
Hypersensibilité y compris urticaire et œdème du visage*	70	2,7
syndrome de reconstitution immunitaire	3	0,1
Infections et infestations		
infection des voies respiratoires supérieures*	363	13,9
infection des voies respiratoires inférieures*	202	7,7
infections de la peau, y compris cellulite, folliculite et furoncle*	86	3,3
Affections du métabolisme et de la nutrition		
Hypercholestérolémie*	192	7,4
Hypertriglycéridémie*	161	6,2
diminution du poids*	61	2,3
Diminution de l'appétit	52	2,0
troubles de la glycémie, y compris le diabète sucré*	30	1,1
augmentation du poids*	20	0,8
acidose lactique*	11	0,4
augmentation de l'appétit	5	0,2
Affections musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
douleurs musculo-squelettiques, y compris arthralgie et maux de dos*	166	6,4
Myalgie*	46	1,8
troubles musculaires tels que faiblesse et spasmes*	34	1,3
rhabdomyolyse*	18	0,7
ostéonécrose	3	0,1
Troubles du Système nerveux		
maux de tête, y compris migraine*	165	6,3
insomnie*	99	3,8
neuropathie et neuropathie périphérique*	51	2,0
étourdissements*	45	1,7
agueusie*	19	0,7
convulsions*	9	0,3
tremblements*	9	0,3
accident vasculaire cérébral*	6	0,2
Troubles Psychiatriques		
anxiété*	101	3,9
Rêves anormaux*	19	0,7
baisse de libido	19	0,7
Affections du rein et des voies urinaires		
insuffisance rénale*	31	1,2
hématurie*	20	0,8
néphrite*	3	0,1
Affections des organes de reproduction et du sein		
dysfonctionnement érectile*	34	1,7[a]
troubles menstruels - aménorrhée, ménorragie*	10	1,7[b]
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		
éruption cutanée, y compris l'éruption maculopapuleuse*	99	3,8
lipodystrophie acquise, y compris l'émaciation faciale*	58	2,2
dermatite/éruption cutanée, y compris eczéma et dermatite séborrhéique*	50	1,9
sueurs nocturnes*	42	1,6
prurit*	29	1,1
alopécie	10	0,4
capillarite et vascularite*	3	0,1
Affections Vasculaires		
Hypertension*	47	1,8
Thrombose veineuse profonde*	17	0,7

* Représente un concept médical dont plusieurs PTs MedDRA similaires
[a] Pourcentage de la population masculine (N = 2,038)
[b] Pourcentage de la population féminine (N = 574)

Anomalies de laboratoire

Les pourcentages des patients adultes recevant un traitement par association avec des anomalies de laboratoire de grade 3-4 sont présentés dans le tableau 10 (patients naïfs de traitement) et le tableau 11 (patients prétraités).

Tableau 10. Anomalies de laboratoire de grade 3-4 signalées chez ≥ 2% des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral

Variable	Limite[1]	Étude 863 (48 semaines): Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour + d4T + 3TC (N = 326)	Étude 863 (48 semaines): Nelfinavir 750 mg trois fois par jour + d4T + 3TC (N = 327)	Étude 720 (360 semaines): Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + d4T + 3TC (N = 100)	Étude 730 (48 semaines): Lopinavir et ritonavir une fois par jour + FTD + FTC (N = 333)	Étude 730 (48 semaines): Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + FTD + FTC (N = 331)
Chimie	**Élevée**					
Glucose	> 250 mg/dl	2%	2%	4%	0%	<1%
Acide urique	> 12 mg/dl	2%	2%	5%	<1%	1%
SGOT/ASAT[2]	> 180 U/l	2%	4%	10%	1%	2%
SGPT/ALAT[2]	>215 U/l	4%	4%	11%	1%	1%
GGT	>300 U/l	N/D	N/D	10%	N/D	N/D
Cholestérol total	>300 mg/dl	9%	5%	27%	4%	3%
Triglycérides	>750 mg/dl	9%	1%	29%	3%	6%
Amylase	>2 x LSN	3%	2%	4%	N/D	N/D
Lipase	>2 x LSN	N/D	N/D	N/D	3%	5%
Chimie	**Faible**					
Clairance de la créatinine calculée	<50 ml/min	N/D	N/D	N/D	2%	2%
Hématologie	**Faible**					
Neutrophiles	<0,75 x 10⁹/l	1%	3%	5%	2%	1%

[1] LSN = limite supérieure de la normale; N/D = non disponible.
[2] Le critère de l'étude 730 était >5x LSN (ASAT/ALAT).

Tableau 11. Anomalies de laboratoire de grade 3-4 signalées chez ≥ 2% des patients adultes prétraités par inhibiteur de la protéase

Variable	Limite[1]	Étude 888 (48 semaines): Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour + NVP +INTI (N = 148)	Étude 888 (48 semaines): Inhibiteur(s) de la protéase sélectionné (s) par les chercheurs + NVP + INTI (N = 140)	Étude 957[2] et étude 765[3] (84-144 semaines): Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + INNTI + INTI (N = 127)	Étude 802 (48 semaines): Lopinavir et ritonavir 800/200 mg une fois par jour +INTI (N=300)	Étude 802 (48 semaines): Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois jour +INTI (N=299)
Chimie	**Élevée**					
Glucose	>250 mg/dl	1%	2%	5%	2%	2%
Bilirubine totale	>3,48 mg/dl	1%	3%	1%	1%	1%
SGOT/ASAT[4]	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
SGPT/ALAT	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
GGT	>300 U/L	N/D	N/D	29%	N/D	N/D
Cholestérol total	>300 mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
Triglycérides	>750 mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
Amylase	>2 x LSN	4%	8%	8%	4%	4%
Lipase	>2x LSN	N/D	N/D	N/D	4%	1%
Créatine phosphokinase	>4x LSN	N/D	N/D	N/D	4%	5%
Chimie	**Faible**					
Clairance de la créatinine calculée	<50 ml/min	N/D	N/D	N/D	3%	3%
Phosphore inorganique	<1,5 mg/dl	1%	0%	2%	1%	<1%
Hématologie	**Faible**					
Neutrophiles	<0,75 x 10⁹/l	1%	2%	4%	3%	4%
Hémoglobine	<80 g/l	1%	1%	1%	1%	2%

[1] LSN = limite supérieure de la normale; N/D = non disponible.
[2] Comprend les données cliniques de laboratoire des patients recevant 400/100 mg deux fois par jour (n = 29) ou 533/133 mg deux fois par jour (n = 28) pendant 84 semaines. Les patients ont reçu Lopinavir et ritonavir en association avec des INTI et l'éfavirenz.
[3] Comprend les données cliniques de laboratoire des patients recevant 400/100 mg deux fois par jour (n = 36) ou 400/200 mg deux fois par jour (n = 34) pendant 144 semaines. Les patients ont reçu Lopinavir et ritonavir en association avec des INTI et la névirapine.
[4] Le critère de l'étude 802 était >5x LSN (ASAT/ALAT).

Effets indésirables chez les patients pédiatriques

Lopinavir et ritonavir solution buvable dosé jusqu'à 300/75 mg/m² a été étudié chez 100 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans. Le profil des effets indésirables observés pendant l'étude 940 a été similaire à celui des patients adultes.

La dysgueusie (22%), les vomissements (21%) et la diarrhée (12%) ont été les effets indésirables les plus fréquents de toute gravité signalés chez les patients pédiatriques recevant un traitement par association jusqu'à 48 semaines dans l'étude 940. Un total de 8 patients ont été sujets à des effets indésirables d'une intensité modérée à sévère. Les effets indésirables répondant à ces critères et signalés pour les 8 sujets comprennent : l'hypersensibilité (caractérisée par une fièvre, une éruption cutanée et la jaunisse), la pyrexie, l'infection virale, la constipation, l'hépatomégalie, la pancréatite, les vomissements, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, la sécheresse de la peau, l'éruption cutanée et la dysgueusie. L'éruption cutanée était le seul événement de ceux énumérés qui est survenu chez 2 sujets ou plus (N = 3).

Lopinavir et ritonavir solution buvable et gélules de gélatine molle dosés à des doses plus élevées que celles recommandées, y compris 400/100 mg/m² (sans INTI concomitants) et 480/120 mg/m² (avec des INTI concomitants) ont été étudiés chez des patients pédiatriques âgés de 7 à 18 ans lors de l'étude 1038. Les patients ont également eu le mésylate de saquinavir ajouté à leur traitement à la 4ème semaine. L'éruption cutanée (12%), un taux de cholestérol sanguin anormal (12%) et un taux de triglycérides sanguin anormal (12%) ont été les seuls effets indésirables signalés chez plus de 10% des sujets. Les effets indésirables liés au médicament d'une intensité modérée à sévère survenant chez 2 sujets ou plus comprenaient l'éruption cutanée (N=3), un taux de triglycérides sanguin anormal (N=3) et le prolongement de l'intervalle QT mesuré à l'ECG (N=2). Les deux sujets avec un prolongement de l'intervalle QT ont eu d'autres facteurs prédisposants comme des anomalies électrolytiques, des médicaments concomitants ou des anomalies cardiaques préexistantes.

Anomalies de laboratoire chez les patients pédiatriques

Les pourcentages des patients pédiatriques recevant un traitement par association incluant Lopinavir et ritonavir avec des anomalies de laboratoire de grade 3-4 sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12. Anomalies de laboratoire de grade 3-4 signalées chez ≥ 2% des patients pédiatriques lors de l'étude 940

Variable	Limite[1]	Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + INTI (N = 100)
Chimie	**Élevée**	
Sodium	> 149 mEq/L	3%
Bilirubine totale	≥ 3,0 x LSN	3%
SGOT/ASAT	> 180 U/L	8%
SGPT/ALAT	> 215 U/L	7%
Cholestérol total	> 300 mg/dL	3%
Amylase	> 2,5 x LSN	7%[2]
Chimie	**Faible**	
Sodium	< 130 mEq/l	3%
Hématologie	**Faible**	
Nombre de plaquettes	< 50 x 10⁹/l	4%
Neutrophiles	< 0,40 x 10⁹/l	2%

[1] LSN = limite supérieure de la normale.
[2] Sujets ayant une amylase de grade 3-4 confirmés par des élévations de l'amylase pancréatique.

6.2 Expérience de post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant l'utilisation post-commercialisation de Lopinavir et ritonavir. Puisque ces effets indésirables sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au Lopinavir et ritonavir.

Organisme dans son ensemble

La redistribution/accumulation des graisses corporelles a été signalée *[voir Mises en garde et précautions (5.10)]*.

Cardiovasculaire

Bradyarythmies. Bloc AV de premier, deuxième et troisième degré, prolongement de l'intervalle QTc, torsades de pointes *[voir Mises en garde et précautions (5.5, 5.6)]*.

Peau et annexes

Syndrome de Lyell (TEN), syndrome de Stevens-Johnson et érythème polymorphe.

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

7.1 Potentiel du Lopinavir et ritonavir d'affecter d'autres médicaments

Lopinavir/ritonavir sont des inhibiteurs du CYP3A et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des agents qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. Les agents qui sont largement métabolisés par le CYP3A et ont un métabolisme de premier passage élevé semblent être les plus susceptibles à de fortes augmentations de l'ASC (> 3-fois) lorsque co-administrés avec Lopinavir et ritonavir. Ainsi, la co-administration de Lopinavir et ritonavir est contre-indiquée avec des médicaments fortement dépendants du CYP3A pour la clairance et pour lesquels des concentrations élevées sont associées à des événements graves et/ou mortels. La co-administration avec d'autres substrats du CYP3A peut nécessiter un ajustement de la dose ou un suivi additionnel comme indiqué dans le tableau 13.

De plus, Lopinavir et ritonavir induit la glucuronidation.

Les données publiées suggèrent que le lopinavir est un inhibiteur de l'OATP1B1.

7.2 Potentiel d'autres médicaments d'affecter le lopinavir

Lopinavir/ritonavir sont des substrats du CYP3A; par conséquent, les médicaments qui induisent le CYP3A peuvent diminuer les concentrations plasmatiques du lopinavir et réduire l'effet thérapeutique de Lopinavir et ritonavir. Bien que non observé lors de l'étude d'interaction médicamenteuse de Lopinavir et ritonavir/kétoconazole, la co-administration de Lopinavir et ritonavir et d'autres médicaments qui inhibent le CYP3A peut augmenter les concentrations plasmatiques du lopinavir.

7.3 Interactions médicamenteuses établies et autres interactions médicamenteuses potentiellement significatives

Le tableau 13 fournit une liste des interactions médicamenteuses établies ou potentiellement significatives cliniquement. Une modification de la dose ou du régime posologique peut être recommandée sur la base des études d'interactions médicamenteuses ou des interactions prévues. *[Voir Contre-indications (4), Mises en garde et Précautions (5.1), Pharmacologie Clinique (12.3)]* pour connaître l'ampleur de l'interaction.

Tableau 13. Interactions médicamenteuses établies et autres interactions potentiellement significatives

Classe du médicament concomitant : Dénomination du médicament	Effet sur la concentration du lopinavir ou du médicament concomitant	Observations cliniques
Agents antiviraux contre le VIH-1		
Inhibiteur de la protéase du VIH-1 : fosamprénavir/ritonavir	↓ amprénavir ↓ lopinavir	Un taux accru d'effets indésirables a été observé avec la co-administration de ces médicaments. Les doses adéquates des associations en ce qui concerne l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.
Inhibiteur de la protéase du VIH-1 : indinavir*	↑ indinavir	Diminuer la dose d'indinavir à 600 mg deux fois par jour, lorsqu'il est co-administré avec Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Lopinavir et ritonavir une fois par jour n'a pas été étudié en association avec l'indinavir.
Inhibiteur de la protéase du VIH-1 : nelfinavir*	↑ nelfinavir ↑ M8 Le métabolite du nelfinavir ↓ lopinavir	Le lopinavir et le ritonavir une fois par jour en association avec le nelfinavir n'est pas recommandé *[voir Posologie et administration (2)]*.
Inhibiteur de la protéase du VIH-1 : ritonavir*	↑ lopinavir	Les doses adéquates de ritonavir supplémentaire en association avec Lopinavir et ritonavir à l'égard de l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.
Inhibiteur de la protéase du VIH-1 : saquinavir	↑ saquinavir	La dose de saquinavir est de 1000 mg deux fois par jour, lorsqu'il est co-administré avec Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour. Lopinavir et ritonavir une fois par jour n'a pas été étudié en association avec le saquinavir.
Inhibiteur de la protéase du VIH-1 : tipranavir*	↓ lopinavir	La co-administration de tipranavir (500 mg deux fois par jour) et de ritonavir (200 mg deux fois par jour) n'est pas recommandée.
Antagoniste du récepteur CCR5 : maraviroc*	↑ maraviroc	Lorsqu'il est co-administré, les patients doivent recevoir 150 mg de maraviroc deux fois par jour. Pour plus de détails voir l'renseignements complètes sur la prescription du maraviroc
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : éfavirenz*, névirapine*	↓lopinavir	Augmenter la dose de lopinavir et de ritonavir comprimés à 500/125 mg lorsque le lopinavir et le ritonavir comprimés sont administrés conjointement avec l'éfavirenz ou la névirapine. Le lopinavir et le ritonavir une fois par jour en association avec l'éfavirenz ou la névirapine ne sont pas recommandés *[voir Posologie et administration (2)]*.
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse : délavirdine	↑ lopinavir	Les doses adéquates de l'association à l'égard de l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : didanosine		Lopinavir et ritonavir comprimés peut être co-administré avec la didanosine sans nourriture.
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse : fumarate de ténofovir disoproxil*	↑ténofovir	Les patients recevant Lopinavir et ritonavir et le ténofovir doivent être suivis pour les effets indésirables associés au ténofovir.
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : abacavir zidovudine	↓abacavir ↓ zidovudine	La signification clinique de cette interaction potentielle est inconnue.
Autres agents		
Anti-arythmiques : par exemple amiodarone, bépridil, lidocaïne (systémique), et quinidine	↑ anti-arythmiques	Pour les antiarythmiques contre-indiqués *[voir Contre-indications (4)]*. La prudence est justifiée et une surveillance des concentrations thérapeutiques (si disponible) est recommandée pour les anti-arythmiques lorsqu'ils sont co-administrés avec Lopinavir et ritonavir.
Agents anticancéreux : vincristine, vinblastine, dasatinib, nilotinib, vénétoclax, ibrutinib	↑ agents anticancéreux	Pour la vincristine et la vinblastine, il faut envisager de suspendre temporairement le traitement antirétroviral contenant du ritonavir chez les patients développant des effets indésirables hématologiques ou gastro-intestinaux importants lorsque le ritonavir est administré en même temps que la vincristine ou la vinblastine. Si le traitement à base de ritonavir est interrompu pendant une période prolongée, il faut envisager de modifier le traitement pour ne pas inclure d'inhibiteur du CYP3A ou de la P-gp. Une diminution de la posologie ou un ajustement de l'intervalle posologique de nilotinib et de dasatinib peut être nécessaire chez les patients nécessitant une co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A tels que le lopinavir et le ritonavir. Veuillez vous reporter aux renseignements de prescription de nilotinib et de dasatinib pour connaître les instructions de dosage. Évitez d'utiliser Venetoclax ou l'ibrutinib avec le lopinavir et le ritonavir, car le lopinavir et le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A et peut augmenter le risque de syndrome de lyse tumorale.
Anticoagulant : Warfarine, rivaroxabin	↑↓ Warfarine ↑ rivaroxabin	Les concentrations de warfarine peuvent être affectées. Une surveillance fréquente initiale de l'INR (rapport international normalisé) au cours de la co-administration de lopinavir et ritonavir et la warfarine est recommandée. Éviter l'utilisation concomitante de rivaroxaban et de lopinavir et ritonavir. La co-administration de lopinavir et de ritonavir avec le rivaroxaban peut entraîner un risque d'augmentation des saignements.
Anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	↓ lopinavir ↓ phénytoïne	Lopinavir et ritonavir peut être moins efficace en raison d'une diminution des concentrations plasmatiques du lopinavir chez les patients qui prennent ces médicaments de manière concomitante et doit être utilisé avec prudence. Lopinavir et ritonavir une fois par jour en association avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne n'est pas recommandé. De plus, la co-administration de phénytoïne et de Lopinavir et ritonavir peut entraîner des diminutions des concentrations de la phénytoïne à l'état d'équilibre. Les concentrations de phénytoïne doivent être surveillées lors de la co-administration avec Lopinavir et ritonavir.
Anticonvulsivants : lamotrigine, valproate	↓ lamotrigine ↓ ou ↔ valproate	Une augmentation de la dose de lamotrigine ou de valproate peut être nécessaire lorsque l'administration concomitante de lopinavir et ritonavir et et de surveillance de la concentration thérapeutique de la lamotrigine peut être indiquée ; notamment lors des ajustements posologique.
Antidépresseur bupropion	↓ bupropion ↓ métabolite actif, hydroxybupropion	Les patients recevant Lopinavir et ritonavir et le bupropion de manière concomitante doivent être surveillés pour une réponse clinique adéquate au bupropion.
Antidépresseur : trazodone	↑ trazodone	Des effets indésirables comme les nausées, les étourdissements, l'hypotension et la syncope ont été observés après la co-administration du trazodone et du ritonavir. Une dose plus faible de trazodone doit être envisagée.
Anti-infectieux : clarithromycine	↑ clarithromycine	Pour les patients présentant une insuffisance rénale, ajuster la dose de clarithromycine comme suit: • Pour les patients sous lopinavir et ritonavir dont la CL_{cr} est de 30 à 60 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 50%. • Pour les patients sous lopinavir et ritonavir dont la CL_{cr} est inférieure à 30 ml/min, la dose de clarithromycine doit être réduite de 75%. Aucun ajustement de la dose pour les patients ayant une fonction rénale normale n'est nécessaire.
Antifongique : kétoconazole*, itraconazole, voriconazole, sulfate d'isavuconazonium*	↑ kétoconazole ↑ itraconazole ↓ voriconazole ↑isavuconazonium	Des doses élevées de kétoconazole (>200 mg/jour) ou d'itraconazole (>200 mg/jour) ne sont pas recommandées. L'administration concomitante de voriconazole et de lopinavir et de ritonavir doit être évitée à moins qu'une évaluation des avantages et des risques pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole. L'isavuconazonium, le lopinavir et le ritonavir doivent être administrés avec prudence. Des thérapies antifongiques alternatives doivent être envisagées chez ces patients.
Anti-goutte : colchicine	↑ colchicine	L'administration concomitante de colchicine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale et / ou hépatique *[voir Contre-indications (4)]*. Pour les patients ayant une fonction rénale ou hépatique normale : *Traitement des crises de goutte - co-administration de colchicine chez les patients sous lopinavir et ritonavir:* 0,6 mg (un comprimé) pour une dose suivie de 0,3 mg (demi-comprimé) une heure plus tard. La dose doit être répétée au plus tôt trois jours. *Prophylaxie des crises de goutte - co-administration de colchicine chez les patients sous lopinavir et ritonavir:* Si le régime posologique initial de colchicine était de 0,6 mg deux fois par jour, il devrait être ajusté à 0,3 mg une fois par jour. Si le régime posologique initial de colchicine était de 0,6 mg une fois par jour, il devrait être ajusté à 0,3 mg une fois tous les deux jours. *Traitement de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) - administration concomitante de colchicine chez des patients sous lopinavir et ritonavir:* La dose quotidienne maximale de 0,6 mg (peut être administrée 0,3 mg deux fois par jour).
Antimycobactérienne: Bédaquiline	↑ bédaquiline	Pour les antimycobactériens contre-indiqués *[voir Contre-indications (4)]*. La bédaquiline ne doit être utilisée avec le lopinavir et le ritonavir que si les avantages de la co-administration l'emportent sur les risques.
Antimycobactérien : rifabutine*	↑ rifabutine et métabolite de la rifabutine	Une réduction de la posologie de la rifabutine d'au moins 75 % de la dose habituelle de 300mg/jour est recommandée (c'est-à-dire, une dose maximale de 150 mg tous les deux jours ou trois fois par semaine). Une augmentation de la surveillance des effets indésirables chez les patients recevant l'association est justifiée. Réduire encore d'avantage la posologie de la rifabutine peut être nécessaire.
Antiparasitaires : atovaquone	↓ atovaquone	La signification clinique est inconnue ; cependant, une augmentation des doses d'atovaquone peut être nécessaire.
Antipsychotiques: quétiapine	↑ quétiapine	Initiation du lopinavir et ritonavir chez les patients prenant de la quétiapine: Envisager un traitement antirétroviral alternatif pour éviter une augmentation de l'exposition à la quétiapine. Si la co-administration est nécessaire, réduire la quétiapine dose à 1/6 de la dose actuelle et surveiller les effets indésirables associés à la quétiapine. Reportez-vous aux renseignements de prescription de la quétiapine pour des recommandations sur la surveillance des effets indésirables. Initiation de la quétiapine chez les patients prenant du lopinavir et ritonavir : Reportez-vous aux renseignements de prescription de la quétiapine pour la posologie initiale et la titration de la quétiapine.
Sédatifs / hypnotiques : Midazolam administré par voie parentérale	↑ midazolam	Pour les sédatifs / hypnotiques contre-indiqués *[voir Contre-indications (4)]*. Si Lopinavir et ritonavir est co-administré avec le midazolam administré par voie parentérale, une surveillance clinique étroite pour une dépression respiratoire et/ou une sédation prolongée doit être assurée et un ajustement posologique doit être envisagé.
Contraceptif : éthinylestradiol*	↓ éthinylestradiol	Étant donné que les concentrations de stéroïdes contraceptifs peuvent être modifiées lorsque le lopinavir et le ritonavir sont administrés conjointement avec des contraceptifs oraux ou avec le timbre contraceptif, d'autres méthodes de contraception non hormonale sont recommandées.
Systémique/Inhalation/ Nasale/Ophtalmique Corticostéroïdes : p. ex, bétaméthasone budésonide ciclésonide dexaméthasone fluticasone méthylprednisolone mométasone prednisone triamcinolone	↓ lopinavir ↑ glucocorticoïdes	L'administration concomitante de dexaméthasone par voie orale ou d'autres corticostéroïdes à action générale qui induisent le CYP3A peut entraîner une perte d'effet thérapeutique et le développement d'une résistance au lopinavir. Envisager d'autres corticostéroïdes. L'administration concomitante de corticostéroïdes dont l'exposition est considérablement accrue par de forts inhibiteurs du CYP3A peut augmenter le risque de syndrome de Cushing et de suppression surrénalienne. D'autres corticostéroïdes, y compris la béclométhasone et la prednisolone (dont la pharmacocinétique et/ou la pharmacodynamique sont moins affectées par les inhibiteurs puissants du CYP3A que d'autres stéroïdes étudiés) doivent être envisagés, particulièrement pour une utilisation à long terme.
Inhibiteurs calciques : dihydropyridine, par exemple, félodipine, nifédipine, nicardipine	↑ inhibiteurs calciques de type dihydropyridine	La surveillance clinique des patients est recommandée et une réduction de la dose de l'inhibiteur calcique dihydropyridine peut être envisagée.
Antagonistes des récepteurs de l'endothéline : bosentan	↑ bosentan	Co-administration du bosentan chez les patients sous lopinavir et ritonavir : Chez les patients qui ont reçu lopinavir/ritonavir pendant au moins 10 jours, commencer le bosentan à 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérance individuelle. Co-administration de lopinavir et ritonavir chez les patients sous bosentan : Arrêter l'utilisation du bosentan au moins 36 heures avant l'initiation de lopinavir/ritonavir. Après au moins 10 jours suivant l'initiation de lopinavir/ritonavir, reprendre le bosentan à 62,5 mg une fois par jour ou tous les deux jours selon la tolérance individuelle.
Hépatite C directe agissant comme antiviraux : boceprevir* siméprevir ombitasvir/paritaprevir/ paritaprevir/ ritonavir et dasabuvir*	↓ lopinavir ↓ boceprevir ↓ ritonavir ↑ siméprevir ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ ritonavir ↔ dasabuvir	Pour les antiviraux contre-indiqués contre l'hépatite C à action directe *[voir Contre-indications (4)]*. Il n'est pas recommandé d'administrer conjointement le lopinavir et le ritonavir et le boceprevir, le siméprevir ou l'ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et le dasabuvir.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : atorvastatine rosuvastatine	↑ atorvastatine ↑ rosuvastatine	Pour les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase contre-indiqués, *[voir Contre-indications (4)]*. Utiliser l'atorvastatine avec prudence et à la dose la plus faible nécessaire. Titrer la dose de rosuvastatine avec soin et utiliser la dose la plus faible nécessaire; ne pas dépasser la dose de 10 mg/jour de rosuvastatine.
Immunosuppresseurs: ciclosporine, tacrolimus, rapamycine	↑ immunosuppresseurs	Une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée pour les agents immunosuppresseurs lorsqu'ils sont co-administrés avec Lopinavir et ritonavir.
Agonistes bêta-adrénocepteur à longue durée d'action: salmétérol	↑ salmétérol	L'administration concomitante de salmétérol et Lopinavir et ritonavir n'est pas recommandée. L'association peut entraîner un risque accru d'événements indésirables cardiovasculaires associés au salmétérol, y compris un prolongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.
Analgésiques narcotiques : méthadone* fentanyl	↓ méthadone ↑ fentanyl	La dose de méthadone peut nécessiter une augmentation lorsqu'elle est co-administrée avec Lopinavir et ritonavir. Une surveillance attentive des effets thérapeutiques et des effets indésirables (y compris la dépression respiratoire potentiellement mortelle) est recommandée lorsque le fentanyl est administré en concomitance avec Lopinavir et ritonavir.

← Perforation

GUIDE DES MÉDICAMENTS
Lopinavir et Ritonavir
(loe pin' a veer) et (ri toe' na veer)
Comprimés USP 200mg/50mg et 100/25mg

Quelles sont les informations les plus importantes que je dois savoir sur le lopinavir et le ritonavir?

Le lopinavir et le ritonavir peuvent causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Interactions avec d'autres médicaments. Il est important de connaître les médicaments qui ne devraient pas être pris avec le lopinavir et le ritonavir.** Pour plus d'informations, voir "Qui ne doit pas prendre le lopinavir et le ritonavir ?"
- **Inflammation du pancréas (pancréatite). Le** lopinavir et le ritonavir peuvent causer une pancréatite qui peut être grave et entraîner la mort. Les personnes qui ont des taux élevés d'une certaine graisse (triglycérides) ont un risque de développer une pancréatite. Si vous êtes atteint d'une maladie VIH-1 à un stade avancé, vous pouvez avoir un risque accru de taux élevés de triglycérides dans votre sang et de pancréatite. Si vous avez des antécédents de pancréatite, il se peut que vous ayez un risque accru de récidive pendant le traitement au lopinavir et au ritonavir. Avertissez votre fournisseur de soins si vous présentez des signes ou des symptômes de pancréatite, notamment :
  - Nausées
  - vomissements
  - douleur à l'estomac (abdominale)
- **Problèmes de foie.** Des problèmes hépatiques, y compris la mort, peuvent survenir chez les personnes qui prennent du lopinavir et du ritonavir. Votre fournisseur de soins devra effectuer des analyses sanguines avant et pendant votre traitement au lopinavir et au ritonavir pour vérifier votre fonction hépatique. Si vous avez une hépatite B ou l'hépatite C, ou un autre problème du foie, il est possible que vous présentiez un risque accru d'apparition ou d'aggravation de problèmes hépatiques pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir. Avertissez immédiatement votre fournisseur de soins si vous présentez des signes et symptômes de problèmes hépatiques, y compris :
  - perte d'appétit
  - peau jaune et jaunissement du blanc des yeux (jaunisse)
  - urine de couleur foncée
  - selles de couleur pâle
  - démangeaisons de la peau
  - douleur à l'estomac (abdominale)
- **Changements de votre rythme cardiaque et de l'activité électrique de votre cœur.** Ces changements peuvent apparaître sur un ECG (électrocardiogramme) et peuvent entraîner de graves problèmes cardiaques. Votre risque d'avoir ces problèmes peut être plus élevé si vous :
  - avez des antécédents de rythme cardiaque anormal ou certains types de problèmes cardiaques.
  - prenez d'autres médicaments qui peuvent affecter votre rythme cardiaque pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, informez-en immédiatement votre fournisseur de soins :
- vertiges
- étourdissements
- évanouissement
- sensation de battements cardiaques anormaux

Voir "Quels sont les effets secondaires possibles du lopinavir et du ritonavir" pour en savoir plus sur les effets secondaires graves.

Qu'est-ce que le lopinavir et le ritonavir ?

Le lopinavir et le ritonavir sont des médicaments sur ordonnance utilisés avec d'autres médicaments antirétroviraux pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes et les enfants de plus de 6 mois et pesant au moins 15 kg. Le VIH est le virus qui cause le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).

L'efficacité et l'innocuité du lopinavir et du ritonavir chez les enfants de moins de 14 jours sont inconnues.

Qui ne doit pas prendre le lopinavir et le ritonavir ?
Ne prenez pas de lopinavir et de ritonavir si vous :
- vous êtes allergique au lopinavir, au ritonavir ou à l'un des ingrédients du lopinavir ou des comprimés de ritonavir. Voir la liste complète des ingrédients du lopinavir et du ritonavir comprimés à la fin du présent Guide des médicaments.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
  - alfuzosine
  - ranolazine
  - dronédarone
  - colchicine, si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.
  - rifampicine
  - lurasidone
  - pimozide
  - les médicaments contenant de l'ergot de seigle, y compris
    - mésylate de dihydroergotamine
    - tartrate d'ergotamine
    - méthylergonovine
  - cisapride
  - elbasvir/grazoprevir
  - lovastatine
  - simvastatine
  - le sildénafil (Revatio®), lorsqu'il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire
  - triazolam
  - le midazolam, lorsqu'il est pris par voie orale
  - Millepertuis (Hypericum perforatum®)

De graves problèmes peuvent survenir si vous ou votre enfant prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessus avec le lopinavir et le ritonavir.

Avant de prendre le lopinavir et le ritonavir, informez votre fournisseur de soins de tous vos problèmes de santé, y compris si :
- vous avez déjà eu une éruption cutanée grave ou une réaction allergique à des médicaments qui contiennent du lopinavir ou du ritonavir.
- vous avez ou avez eu des problèmes de pancréas.
- vous avez des problèmes de foie, y compris l'hépatite B ou l'hépatite C.
- vous avez des problèmes cardiaques, y compris si vous souffrez d'une affection appelée syndrome congénital du QT long.
- vous avez un faible taux de potassium dans le sang.
- vous êtes diabétique.
- vous avez un taux élevé de cholestérol dans le sang.
- vous êtes atteint d'hémophilie. Le lopinavir et le ritonavir peuvent causer une augmentation des saignements.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
  - Le lopinavir et le ritonavir peuvent réduire l'efficacité de la contraception hormonale. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une autre forme efficace de contraception ou une autre méthode contraceptive dite de type barrière pendant le traitement au lopinavir et au ritonavir.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. **N'allaitez pas si vous prenez du lopinavir et du ritonavir.**
  - Vous ne devez pas allaiter si vous avez le VIH-1 en raison du risque de transmission du VIH-1 à votre bébé.
  - Discutez avec votre fournisseur de soins de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Informez votre fournisseur de soins de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sur ordonnance et en vente libre, les vitamines et les suppléments à base de plantes. **De nombreux médicaments interagissent avec le lopinavir et le ritonavir. Conservez une liste de vos médicaments à montrer à votre fournisseur de soins et à votre pharmacien.**

Vous pouvez demander à votre fournisseur de soins ou à votre pharmacien la liste des médicaments qui interagissent avec le lopinavir et le ritonavir.

Ne commencez pas à prendre un nouveau médicament sans en parler à votre fournisseur de soins. Votre fournisseur de soins vous dira s'il est sûr de prendre le lopinavir et le ritonavir avec d'autres médicaments.

Il se peut que votre fournisseur de soins doive modifier la dose d'autres médicaments pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir.

Comment prendre le lopinavir et le ritonavir ?
- Prenez le lopinavir et le ritonavir tous les jours exactement comme prescrit par votre fournisseur de soins.
- Restez sous les soins de votre fournisseur de soins pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir.
- Il est important d'établir un programme de dosage et de le suivre tous les jours.
- Ne changez pas de traitement ou n'arrêtez pas le traitement sans en parler d'abord avec votre fournisseur de soins.
- Avalez le lopinavir et les comprimés de ritonavir entiers. Ne pas mâcher, briser ou écraser le lopinavir et les comprimés de ritonavir.
- Le lopinavir et les comprimés de ritonavir peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Si vous prenez de la didanosine et du lopinavir et du ritonavir:
  - la didanosine peut être prise en même temps que le lopinavir et les comprimés de ritonavir, sans nourriture.
- Si vous êtes enceinte :
  - Vous **ne** devez **pas** prendre le lopinavir et les comprimés de ritonavir une fois par jour.
- Vous pourriez avoir plus de risques d'avoir la diarrhée si vous prenez du lopinavir et du ritonavir une fois par jour que si vous en prenez deux fois par jour.
- **Ne** manquez **pas** une dose de lopinavir et de ritonavir. Cela pourrait rendre le virus plus difficile à traiter. Si vous oubliez de prendre le lopinavir et le ritonavir, prenez la dose oubliée immédiatement. Si le temps est presque venu de prendre votre prochaine dose, **ne** prenez **pas** la dose oubliée. Au lieu de cela, suivez votre programme de dosage régulier en prenant votre prochaine dose à l'heure habituelle. **Ne** prenez pas plus d'une dose de lopinavir et de ritonavir à la fois.
- **Si vous ou votre enfant prenez plus que la dose prescrite de lopinavir et de ritonavir, appelez votre fournisseur de soins ou rendez-vous immédiatement aux urgences les plus proches.**

21079232

Proofless

PACKAGING DEVELOPMENT

Product Name: LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS	Material No. 21079232	Version: 01	Item : Leaflet	Co-ordinator: Namrata	Artist: Ramashankar	Date: 03-07-2019
Colours : BLUE WOOL TEST VALUE 5-8 (LIGHT FASTENING DATA) ■ PANTONE Reflex Blue C				INK: Oil based Ink from DIC OR MICRO		
Design : Booklet	Reference: Word File			Software : Indesign CC		
Fonts : ———	Links: —					
Actual Size: 900 x 420 mm	Size after Folding: 53 x 42 mm	Pharmacode: 4493_MINI		Grain Direction : Parallel to length		Screen : # __
Material: 40 GSM ITC Paper with perforation and folded with perforated tape printed with "↑Tear Here↑" Twin pack = English & French pack insert affixed one above the other by means of glue				Varnish: —	Artwork Print Size: ☐ actual ☐ scaled	

Path: RAMA-D:\JOBS\PEPPARL\LOPINAVIR AND RITONAVIR TABLETS\LOPINAVIR AND RITONAVIR tablets, 'or color use Leaflet\21079232 LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS English & French Leaflet Perfor\21079232 LOPINAVIR & RITONAVIR TABLETS French Leaflet Perfor.indd

Instructions / Remark :	Checked by	Artist	Cordinator	file loaded in Server	Section Head
• Any deviation must be brought to the notice of packaging development co-ordinator immediately.	Pharma Code	☐	☐		
• For any clarification, please contact packaging development co-ordinator immediately.	2D Code	☐	☐		
NO CHANGES IN ARTWORK SHOULD BE DONE BY THE PRINTER	QR Code	☐	☐		
• The printer should verify the e-proof against the approved artwork before submitting for approval and the e-proof should have printer details.	Bar Code	☐	☐		
	Artwork	☐	☐		
	Spell check	☐	☐		

Quels sont les effets secondaires possibles du lopinavir et du ritonavir ?

Le lopinavir et le ritonavir peuvent causer des effets secondaires graves, notamment :

- Voir **"Quelles sont les informations les plus importantes que je dois savoir sur le lopinavir et le ritonavir ?"**
- **Diabète et hyperglycémie.**

Vous pouvez développer un diabète nouveau ou qui s'aggrave ou de l'hyperglycémie pendant le traitement par le lopinavir et le ritonavir. Avertissez votre fournisseur de soins si vous présentez l'un ou l'autre des signes et symptômes suivants.

- vous urinez plus souvent que d'habitude
- Vous sentez une augmentation de votre faim ou de votre soif
- vous observez une perte de poids inhabituelle
- votre glycémie augmente

Votre fournisseur de soins pourrait devoir commencer à vous prescrire des médicaments pour traiter l'hyperglycémie ou changer vos médicaments pour le diabète.

- **Des changements dans votre système immunitaire (syndrome de reconstitution immunitaire).** Ces changements peuvent survenir lorsque vous commencez à prendre des médicaments anti-VIH-1. Votre système immunitaire peut devenir plus fort et commencer à combattre les infections qui ont été cachées dans votre corps pendant longtemps. Appelez immédiatement fournisseur de soins si vous commencez à présenter de nouveaux symptômes après avoir commencé à prendre votre médicament anti-VIH-1.
- **Augmentation de certains taux de matières grasses (triglycérides et cholestérol) dans le sang. De** fortes augmentations des triglycérides et du cholestérol peuvent être observées dans les résultats des analyses sanguines de certaines personnes qui prennent du lopinavir et du ritonavir. Votre fournisseur de soins devra faire des analyses sanguines pour vérifier votre taux de cholestérol et de triglycérides pendant votre avant de commencer à prendre du lopinavir et du ritonavir et pendant votre traitement.
- **Des changements dans la graisse corporelle** peuvent survenir chez certaines personnes qui prennent un traitement antirétroviral. Ces changements peuvent comprendre une augmentation de la quantité de graisse dans le haut du dos et le cou (" bosse de bison "), la poitrine et autour du milieu de votre corps (tronc). Une perte de graisse au niveau des jambes, des bras et du visage peut également survenir. La cause exacte et les effets à long terme de ces affections sur la santé ne sont pas connus à l'heure actuelle.
- **Augmentation des saignements chez les personnes atteintes d'hémophilie.** Certaines personnes atteintes d'hémophilie ont des saignements accrus avec le lopinavir et le ritonavir ou des médicaments similaires.
- **Une éruption cutanée, qui peut être grave**, peut survenir chez les personnes qui prennent du lopinavir et du ritonavir. Avertissez votre fournisseur de soins si vous avez des antécédents d'éruptions cutanées avec d'autres médicaments utilisés pour traiter votre infection au VIH-1 ou si vous avez des éruptions cutanées pendant le traitement au lopinavir et au ritonavir.

Les effets secondaires courants du lopinavir et du ritonavir comprennent :

- diarrhée
- nausée
- vomissement
- augmentation des graisses dans le sang (triglycérides ou cholestérol)

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles du lopinavir et du ritonavir. Pour de plus amples renseignements, consultez votre fournisseur de soins ou votre pharmacien.

Appelez votre médecin pour obtenir des conseils médicaux sur les effets secondaires. Vous pouvez signaler les effets secondaires à la FDA au 1-800-FDA-1088.

Comment dois-je conserver le lopinavir et le ritonavir ?

Lopinavir et comprimés de ritonavir :

- Conservez les comprimés de lopinavir et de ritonavir à température ambiante, entre 68 °F et 77 °F (20 °C et 25 °C).
- Entreposez le lopinavir et les comprimés de ritonavir dans leur contenant original.
- Ne gardez pas le lopinavir et les comprimés de ritonavir hors de leur contenant pendant plus de 2 semaines, surtout dans les endroits où il y a beaucoup d'humidité.
- Garder le contenant bien fermé.

Gardez le lopinavir et le ritonavir et tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Renseignements généraux sur l'utilisation sûre et efficace du lopinavir et du ritonavir

Les médicaments sont parfois prescrits à des fins autres que celles énumérées dans un guide des médicaments. N'utilisez pas le lopinavir et le ritonavir pour une affection pour laquelle il n'a pas été prescrit. Ne donnez pas le lopinavir et le ritonavir à d'autres personnes, même si elles ont la même affection que vous. Cela pourrait leur faire du mal.

Vous pouvez demander à votre pharmacien ou à votre fournisseur de soins les renseignements sur le lopinavir et le ritonavir qui sont destinés aux professionnels de la santé.

Quels sont les ingrédients du lopinavir et du ritonavir en comprimé, USP ?

Ingrédient actif : lopinavir et ritonavir

Ingrédients inactifs :

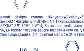
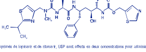
Lopinavir et Ritonavir comprimés USP 200mg/50mg : copovidone, monolaurate de sorbitane, dioxyde de silicium colloïdal, cellulose microcristalline, crospovidone, fumarate de stéaryl-sodium. Les ingrédients du revêtement sont les suivants : hyperomellose, alcool isopropylique, jaune opadry II 85G82999 (alcool polyvinylique hydrolysé, talc, dioxyde de titane, PEG 3350, lécithine, jaune oxyde de fer, rouge oxyde de fer).

Lopinavir et Ritonavir comprimés USP 100mg/25mg : copovidone, monolaurate de sorbitane, dioxyde de silicium colloïdal, cellulose microcristalline, crospovidone, fumarate de stéaryl-sodium. Les ingrédients du revêtement sont les suivants : hyperomellose, alcool isopropylique, jaune opadry II 85G82999 (alcool polyvinylique hydrolysé, talc, dioxyde de titane, PEG 3350, lécithine, jaune oxyde de fer, rouge oxyde de fer).

Pour de plus amples renseignements sur le lopinavir et le ritonavir, composez le 1-866-604-3268.

Ce guide des médicaments a été approuvé par la Food and Drug Administration des États-Unis.

Avertissement : Les autres marques citées sont des marques déposées de leurs propriétaires respectifs et ne sont pas des marques de commerce de Cipla Limited.

Cipla Ltd
MIDC, Patalganga, INDE
Rev : 12/2018

Perforation