LOPINAVIR AND RITONAVIR tablets, for oral use

21079232

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.

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[†], Nevirapine, or Nelfinavir[†]

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.

† 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 II-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*	28	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-Naïve 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 reduced 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: RAMA - 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

21079232

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)]*.

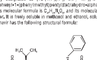
10 OVERDOSAGE

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.

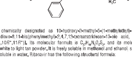
11 DESCRIPTION

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 mg once daily) controlled crossover study in 39 healthy adults. The maximum mean time-matched (95% upper confidence bound) differences in QTcF interval from placebo after baseline-correction were 5.3 (8.1) and 15.2 (18.0) mseconds (msec) for 400/100 mg twice daily and supratherapeutic 800/200 mg twice daily lopinavir and ritonavir, respectively. Lopinavir and ritonavir 800/200 mg twice daily resulted in a Day 3 mean C_{max} approximately 2-fold higher than the mean C_{max} observed with the approved once daily and twice daily lopinavir and ritonavir doses at steady state. The maximum mean (95% upper confidence bound) difference from placebo in the PR interval after baseline-correction were 24.9 (21.5, 28.3) and 31.9 (28.5, 35.3) msec for 400/100 mg twice daily and supratherapeutic 800/200 mg twice daily lopinavir and ritonavir, respectively *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetic properties of lopinavir are summarized in Table 14. The steady-state pharmacokinetic parameters of lopinavir are summarized in Table 15. Under fed conditions, lopinavir concentrations were similar following administration of lopinavir and ritonavir tablets to capsules with less pharmacokinetic variability. Under fed conditions (500 kcal, 25% from fat), lopinavir concentrations were similar following administration of lopinavir and ritonavir capsules and oral solution.

Table 14. Pharmacokinetic Properties of Lopinavir

Absorption	
T_{max} (hr)ᵃ	4.4 ± 0.8
Effect of meal (relative to fasting) Tablet Oral solution	 ↑ 19%ᵇ ↑ 130%ᵇ
Distribution	
% Bound to human plasma proteins	> 98
V_d/Fᵃ (L)	16.9
Metabolism	
Metabolism	CYP3A
Elimination	
Major route of elimination	hepatic
$t_{1/2}$ (h)ᵃ	6.9 ± 2.2
% of dose excreted in urine	10.4 ± 2.3
% of dose excreted in feces	82.6 ± 2.5

ᵃ lopinavir and ritonavir tablet
ᵇ Changes in AUC values

Table 15. Steady-State Pharmacokinetic Parameters of Lopinavir, Mean ± SD

Pharmacokinetic Parameter	Twice Dailyᵃ	Once Dailyᵇ
C_{max} (µg/mL)	9.8 ± 3.7	11.8 ± 3.7
C_{min} (µg/mL)	5.5 ± 2.7	1.7 ± 1.6
AUC_{tau} (µg•h/mL)	92.6 ± 36.7	154.1 ± 61.4

ᵃ 19 HIV-1 subjects, lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily
ᵇ 24 HIV-1 subjects, lopinavir and ritonavir 800/200 mg + emtricitabine 200 mg + tenofovir DF 300 mg

Specific Populations

Gender, Race and Age

No gender or race related pharmacokinetic differences have been observed in adult patients. Lopinavir pharmacokinetics have not been studied in elderly patients.

Pediatric Patients

The 230/57.5 mg/m² twice daily regimen without nevirapine and the 300/75 mg/m² twice daily regimen with nevirapine provided lopinavir plasma concentrations similar to those obtained in adult patients receiving the 400/100 mg twice daily regimen without nevirapine.

Table 16. Lopinavir Pharmacokinetic Data from Pediatric Clinical Trials, Mean ± SD

C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)	AUC_{12} (µg•hr/m)
Age ≥ 14 Days to < 6 Weeks Cohort (N = 9):		
5.17 ± 1.84ᵃ	1.40 ± 0.48ᵃ	43.39 ± 14.80ᵃ
Age ≥ 6 Weeks to < 6 Months Cohort (N = 18):		
9.39 ± 4.91ᵃ	1.95 ± 1.80ᵃ	74.50 ± 37.87ᵃ
Age ≥ 6 Months to ≤ 12 years Cohort (N = 24):		
8.2 ± 2.9ᵇ	3.4 ± 2.1ᵇ	72.6 ± 31.1ᵇ
10.0 ± 3.3ᶜ	3.6 ± 3.5ᶜ	85.8 ± 36.9ᶜ

ᵃ lopinavir and ritonavir oral solution 300/75 mg/m² twice daily without concomitant NNRTI therapy
ᵇ lopinavir and ritonavir oral solution 230/57.5 mg/m² twice daily without nevirapine (n=12)
ᶜ lopinavir and ritonavir oral solution 300/75 mg/m² twice daily with nevirapine (n=12)

Pregnancy

The C_{12h} values of lopinavir were lower during the second and third trimester by approximately 40% as compared to post-partum in 12 HIV-infected pregnant women received lopinavir and ritonavir 400 mg/100 mg twice daily. Yet this decrease is not considered clinically relevant in patients with no documented lopinavir and ritonavir-associated resistance substitutions receiving 400 mg/100 mg twice daily *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

Renal Impairment

Lopinavir pharmacokinetics have not been studied in patients with renal impairment; however, since the renal clearance of lopinavir is negligible, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal impairment.

Hepatic Impairment

Multiple dosing of lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily to HIV-1 and HCV co-infected patients with mild to moderate hepatic impairment (n = 12) resulted in a 30% increase in lopinavir AUC and 20% increase in C_{max} compared to HIV-1 infected subjects with normal hepatic function (n = 12). Additionally, the plasma protein binding of lopinavir was statistically significantly lower in both mild and moderate hepatic impairment compared to controls (99.09 vs. 99.31%, respectively). Lopinavir and ritonavir has not been studied in patients with severe hepatic impairment *[see Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interactions

Lopinavir and ritonavir is an inhibitor of the P450 isoform CYP3A *in vitro*. Lopinavir and ritonavir does not inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 or CYP1A2 at clinically relevant concentrations.

Lopinavir and ritonavir has been shown *in vivo* to induce its own metabolism and to increase the biotransformation of some drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes and by glucuronidation.

The effects of co-administration of lopinavir and ritonavir on the AUC, C_{max} and C_{min} are summarized in Table 17 (effect of other drugs on lopinavir) and Table 18 (effect of lopinavir and ritonavir on other drugs). For information regarding clinical recommendations, see Table 13 in *Drug Interactions (7)*.

Table 17. Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Lopinavir in the Presence of the Co-administered Drug for Recommended Alterations in Dose or Regimen

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug (mg)	Dose of Lopinavir and Ritonavir (mg)	n	Ratio (in combination with Co-administered drug/alone) of Lopinavir Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Efavirenz¹	600 at bedtime	400/100 capsule twice daily	11, 7²	0.97 (0.78, 1.22)	0.81 (0.64, 1.03)	0.61 (0.38, 0.97)
	600 at bedtime	500/125 tablet twice daily	19	1.12 (1.02, 1.23)	1.06 (0.96, 1.17)	0.90 (0.78, 1.04)
	600 at bedtime	600/150 tablet twice daily	23	1.36 (1.28, 1.44)	1.36 (1.28, 1.44)	1.32 (1.21, 1.44)
Etravirine	200 twice daily	400/100 mg twice day (tablets)	16	0.89 (0.82-0.96)	0.87 (0.83-0.92)	0.80 (0.73-0.88)
Fosamprenavir²	700 twice daily plus ritonavir 100 twice daily	400/100 capsule twice daily	18	1.30 (0.85, 1.47)	1.37 (0.80, 1.55)	1.52 (0.72, 1.82)
Ketoconazole	200 single dose	400/100 capsule twice daily	12	0.89 (0.80, 0.99)	0.87 (0.75, 1.00)	0.75 (0.55, 1.00)
Nelfinavir	1000 twice daily	400/100 capsule twice daily	13	0.79 (0.70, 0.89)	0.73 (0.63, 0.85)	0.62 (0.49, 0.78)
Nevirapine	200 twice daily steady-state	400/100 capsule twice daily	22, 19³	0.81 (0.62, 1.05)	0.73 (0.53, 0.98)	0.49 (0.28, 0.74)
	7 mg/kg or 4 mg/kg once daily; twice daily 1 wk⁴	(> 1 yr) 300/75 mg/m² oral solution twice daily	12, 15³	0.86 (0.64, 1.16)	0.78 (0.56, 1.09)	0.45 (0.25, 0.81)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir²	25/150/100 + dasabuvir 400	400/100 tablet twice daily	6	0.87 (0.76, 0.99)	0.94 (0.81, 1.10)	1.15 (0.93, 1.42)
Omeprazole	40 once daily, 5 d	400/100 tablet twice daily, 10 d	12	1.08 (0.99, 1.17)	1.07 (0.99, 1.15)	1.03 (0.90, 1.18)
	40 once daily, 5 d	800/200 tablet once daily, 10 d	12	0.94 (0.88, 1.00)	0.92 (0.86, 0.99)	0.71 (0.57, 0.89)
Pravastatin	20 once daily, 4 d	400/100 capsule twice daily, 14 d	12	0.98 (0.89, 1.08)	0.95 (0.85, 1.05)	0.88 (0.77, 1.02)
Ranitidine	150 single dose	400/100 tablet twice daily, 10 d	12	0.99 (0.95, 1.03)	0.97 (0.93, 1.01)	0.90 (0.85, 0.95)
	150 single dose	800/200 tablet once daily, 10 d	10	0.97 (0.95, 1.00)	0.95 (0.91, 0.99)	0.82 (0.74, 0.91)
Rifabutin	150 once daily	400/100 capsule twice daily	14	1.08 (0.97, 1.19)	1.17 (1.04, 1.31)	1.20 (0.96, 1.65)
Rifampin	600 once daily	400/100 capsule twice daily	22	0.45 (0.40, 0.51)	0.25 (0.21, 0.29)	0.01 (0.01, 0.02)
	600 once daily	800/200 capsule twice daily	10	1.02 (0.85, 1.23)	0.84 (0.64, 1.10)	0.43 (0.19, 0.96)
	600 once daily	400/400 capsule twice daily	9	0.93 (0.81, 1.07)	0.98 (0.81, 1.17)	1.03 (0.68, 1.56)
Rilpivirine	150 once daily	400/100 twice daily (capsules)	15	0.96 (0.88-1.05)	0.99 (0.89-1.10)	0.89 (0.73-1.08)
Ritonavir	100 twice daily	400/100 capsule twice daily	8, 21²	1.28 (0.94, 1.76)	1.46 (1.04, 2.06)	2.16 (1.29, 3.62)
Tipranavir/ritonavir	500/200 twice daily	400/100 capsule twice daily	21 69⁴	0.53 (0.40, 0.69)	0.45 (0.32, 0.63)	0.30 (0.17, 0.51) 0.48⁴ (0.40, 0.58)

¹ Reference for comparison is lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily without efavirenz.
² Data extracted from the U.S. prescribing information of co-administered drugs.
³ Parallel group design
⁴ Drug levels obtained at 8-16 hours post dose
N/A= Not available.

Table 18. Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drug in the Presence of lopinavir and ritonavir for Recommended Alterations in Dose or Regimen

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug (mg)	Dose of Lopinavir and Ritonavir (mg)	n	Ratio (in combination with lopinavir and ritonavir/alone) of Co-administered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Bedaquiline	400 single dose	400/100 twice daily	N/A	N/A	1.22 (1.11, 1.34)	N/A
Efavirenz	600 at bedtime	400/100 capsule twice daily	11, 12³	0.91 (0.72, 1.15)	0.84 (0.62, 1.15)	0.84 (0.58, 1.20)
Elbasvir/grazoprevir¹	50 once daily	400/100 twice daily	10	2.87 (2.29, 3.58)	3.71 (3.05, 4.53)	4.58 (3.72, 5.64)
	200 once daily		13	7.31 (5.65, 9.45)	12.86 (10.25, 16.13)	21.70 (12.99, 36.25)
Ethinyl Estradiol	35 µg once daily (Ortho Novum®)	400/100 capsule twice daily	12	0.59 (0.52, 0.66)	0.58 (0.54, 0.62)	0.42 (0.36, 0.49)
Etravirine	200 twice daily	400/100 tablet twice day	16	0.70 (0.64-0.78)	0.65 (0.59-0.71)	0.55 (0.49-0.62)
Fosamprenavir	700 twice daily plus ritonavir 100 twice daily	400/100 capsule twice daily	18	0.42 (0.30, 0.58)	0.37 (0.28, 0.49)	0.35 (0.27, 0.46)
Indinavir	800 twice daily combo nonfasting vs. 800 three times daily alone fasting	400/100 capsule twice daily	13	0.71 (0.63, 0.81)	0.91 (0.75, 1.10)	3.47 (2.60, 4.64)
Ketoconazole	200 single dose	400/100 capsule twice daily	12	1.13 (0.91, 1.40)	3.04 (2.44, 3.79)	N/A
Maraviroc¹	300 twice daily	400/100 twice daily	11	1.97 (1.66, 2.34)	3.95 (3.43, 4.56)	9.24 (7.98, 10.7)
Methadone	5 single dose	400/100 capsule twice daily	11	0.55 (0.48, 0.64)	0.47 (0.42, 0.53)	N/A
Nelfinavir	1000 twice daily combo vs. 1250 twice daily alone	400/100 capsule twice daily	13	0.93 (0.82, 1.05)	1.07 (0.95, 1.19)	1.86 (1.57, 2.22)
M8 metabolite				2.36 (1.91, 2.91)	3.46 (2.78, 4.31)	7.49 (5.85, 9.58)
Nevirapine	200 once daily twice daily	400/100 capsule twice daily	5, 6³	1.05 (0.72, 1.52)	1.08 (0.72, 1.64)	1.15 (0.71, 1.86)
Norethindrone	1 once daily (Ortho Novum®)	400/100 capsule twice daily	12	0.84 (0.75, 0.94)	0.83 (0.73, 0.94)	0.68 (0.54, 0.85)
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir	25/150/100 + dasabuvir 400	400/100 tablet twice daily	6	1.14 (1.01, 1.28)	1.17 (1.07, 1.28)	1.24 (1.14, 1.34)
				2.04 (1.30, 3.20)	2.17 (1.63, 2.89)	2.36 (1.00, 5.55)
				1.55 (1.16, 2.09)	2.05 (1.49, 2.81)	5.25 (3.33, 8.28)
				0.99 (0.75, 1.31)	0.93 (0.75, 1.15)	0.68 (0.57, 0.80)
Pitavastatin¹	4 once daily	400/100 tablet twice daily	23	0.96 (0.84-1.10)	0.80 (0.73-0.87)	N/A
Pravastatin	20 once daily	400/100 capsule twice daily	12	1.26 (0.87, 1.83)	1.33 (0.91, 1.94)	N/A
Rifabutin	150 once daily combo vs. 300 once daily alone	400/100 capsule twice daily	12	2.12 (1.89, 2.38)	3.03 (2.79, 3.30)	4.90 (3.18, 5.76)
25-O-desacetyl rifabutin				23.6 (13.7, 25.3)	47.5 (29.3, 51.8)	94.9 (74.0, 122)
Rifabutin + 25-O-desacetyl rifabutin				3.46 (3.07, 3.91)	5.73 (5.08, 6.46)	9.53 (7.56, 12.01)
Rilpivirine	150 once daily	400/100 capsules twice daily	15	1.29 (1.18-1.40)	1.52 (1.36-1.70)	1.74 (1.46-2.08)
Rosuvastatin²	20 once daily	400/100 tablet twice daily	15	4.66 (3.4, 6.4)	2.08 (1.66, 2.5)	1.04 (0.9, 1.2)
Tenofovir alafenamide¹	10 once daily	800/200 tablet once daily	10	2.19 (1.72, 2.79)	1.47 (1.17, 1.85)	N/A
Tenofovir disoproxil fumarate¹	300 once daily	400/100 capsule twice daily	24	No Change	1.32 (1.26, 1.38)	1.51 (1.32, 1.66)

¹ Data extracted from the U.S. prescribing information of co-administered drugs.
² Kiser, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Apr 15; 47(5):570-8.
³ Parallel group design.
N/A = Not available.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Lopinavir, an inhibitor of the HIV-1 protease, prevents cleavage of the viral Gag-Pol polyprotein, resulting in the production of immature, non-infectious viral particles.

Antiviral Activity

In the absence of human serum, the mean 50% effective concentration (EC_{50}) values of lopinavir against five different HIV-1 subtype B laboratory strains in lymphoblastic cell lines ranged from 10-27 nM (0.006-0.017 µg/mL, 1 µg/mL=1.6 µM), and ranged from 4-11 nM (0.003-0.007 µg/mL) against several HIV-1 subtype B clinical isolates in peripheral blood lymphocytes (n = 6). In the presence of 50% human serum, the mean EC_{50} values of lopinavir against these five HIV-1 laboratory strains ranged from 65-289 nM (0.04-0.18 µg/mL), representing a 7 to 11-fold attenuation. The EC_{50} values of lopinavir against three different HIV-2 strains ranged from 12-180 nM (0.008-113 µg/mL).

Resistance

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to lopinavir have been selected in cell culture. The presence of ritonavir does not appear to influence the selection of lopinavir-resistant viruses in cell culture.

In a study of 653 antiretroviral treatment-naïve patients (Study 863), plasma viral isolates from each patient on treatment with plasma HIV-1 RNA > 400 copies/mL at Week 24, 32, 40 and/or 48 were analyzed. No specific amino acid substitutions could be associated with resistance to lopinavir and ritonavir in the virus from 37 evaluable lopinavir and ritonavir-treated patients. The selection of resistance to lopinavir and ritonavir in antiretroviral treatment-naïve pediatric patients (Study 940) appears to be consistent with that seen in adult patients (Study 863).

Resistance to lopinavir and ritonavir has been noted to emerge in patients treated with other protease inhibitors prior to lopinavir and ritonavir therapy. In studies of 227 antiretroviral treatment-naïve and protease inhibitor experienced patients, isolates from 4 of 23 patients with quantifiable (> 400 copies/mL) viral RNA following treatment with lopinavir and ritonavir for 12 to 100 weeks displayed significantly reduced susceptibility to lopinavir compared to the corresponding baseline viral isolates. All four of these patients had previously received treatment with at least one protease inhibitor and had at least 4 substitutions associated with protease inhibitor resistance immediately prior to lopinavir and ritonavir therapy. Following viral rebound, isolates from these patients all contained additional substitutions, some of which are recognized to be associated with protease inhibitor resistance.

Cross-resistance - Nonclinical Studies

Varying degrees of cross-resistance have been observed among HIV-1 protease inhibitors. The antiviral activity in cell culture of lopinavir against clinical isolates from patients previously treated with a single protease inhibitor was determined (Table 19).

Table 19. Susceptibility Reduction to Lopinavir Against Isolates from Patients Previously Treated With a Single Protease Inhibitor

Susceptibility reduced by >4 fold	Susceptibility reduced to LPV
Indinavir (n=16)	5.7 fold
Nelfinavir (n=13)	<4 fold
Ritonavir (n=3)	8.32 fold
Saquinavir (n=4)	<4 fold

Isolates from patients previously treated with two or more protease inhibitors showed greater reductions in susceptibility to lopinavir, as described in the following section.

Clinical Studies - Antiviral Activity of lopinavir and ritonavir in Patients with Previous Protease Inhibitor Therapies

The clinical relevance of reduced susceptibility in cell culture to lopinavir has been examined by assessing the virologic response to lopinavir and ritonavir therapy in treatment-experienced patients, with respect to baseline viral genotype in three studies and baseline viral phenotype in one study.

Virologic response to lopinavir and ritonavir has been shown to be affected by the presence of three or more of the following amino acid substitutions in protease at baseline: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, and I84V. Table 20 shows the 48-week virologic response (HIV-1 RNA <400 copies/mL) according to the number of the above protease inhibitor resistance-associated substitutions at baseline in studies 888 and 765 *[see Clinical Studies (14.2) and (14.3)]* and study 957 (see below). Once daily administration of lopinavir and ritonavir for adult patients with three or more of the above substitutions is not recommended.

Table 20. Virologic Response (HIV-1 RNA < 400 copies/mL) at Week 48 by Baseline Lopinavir and Ritonavir Susceptibility and by Number of Protease Substitutions Associated with Reduced Response to Lopinavir and Ritonavir¹

Number of protease inhibitor substitutions at baseline¹	Study 888 (Single protease inhibitor-experienced², NNRTI-naive) n=130	Study 765 (Single protease inhibitor-experienced³, NNRTI-naive) n=56	Study 957 (Multiple protease inhibitor-experienced⁴, NNRTI-naive) n=50
0-2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 or more	0/1 (0%)	N/A	1/4 (25%)

¹ Substitutions considered in the analysis included L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, and I84V.
² 43% indinavir, 42% nelfinavir, 10% ritonavir, 15% saquinavir.
³ 41% indinavir, 38% nelfinavir, 4% ritonavir, 16% saquinavir.
⁴ 86% indinavir, 54% nelfinavir, 80% ritonavir, 70% saquinavir.

Virologic response to lopinavir and ritonavir therapy with respect to phenotypic susceptibility to lopinavir at baseline was examined in Study 957. In this study 56 NNRTI-naive patients with HIV-1 RNA >1,000 copies/mL despite previous therapy with at least two protease inhibitors selected from indinavir, nelfinavir, ritonavir, and saquinavir were randomized to receive one of two doses of lopinavir and ritonavir in combination with efavirenz and nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). The EC_{50} values of lopinavir against the 56 baseline viral isolates ranged from 0.5- to 96-fold the wild-type EC_{50} value. Fifty-five percent (31/56) of these baseline isolates displayed >4-fold reduced susceptibility to lopinavir. These 31 isolates had a median reduction in lopinavir susceptibility of 18-fold. Response to therapy by baseline lopinavir susceptibility is shown in Table 21.

Table 21. HIV-1 RNA Response at Week 48 by Baseline Lopinavir Susceptibility¹

Lopinavir susceptibility² at baseline	HIV-1 RNA <400 copies/mL (%)	HIV-1 RNA <50 copies/mL (%)
< 10 fold	25/27 (93%)	22/27 (81%)
> 10 and < 40 fold	11/15 (73%)	9/15 (60%)
≥ 40 fold	2/8 (25%)	2/8 (25%)

¹ Lopinavir susceptibility was determined by recombinant phenotypic technology performed by Virologic.
² Fold change in susceptibility from wild type.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Lopinavir/ritonavir combination was evaluated for carcinogenic potential by oral gavage administration to mice and rats for up to 104 weeks. Results showed an increase in the incidence of benign hepatocellular adenomas and an increase in the combined incidence of hepatocellular adenomas plus carcinoma in both males and females in mice and males in rats at doses that produced approximately 1.6-2.2 times (mice) and 0.5 times (rats) the human exposure (based on AUC_{0-24h} measurement) at the recommended dose of 400/100 mg lopinavir and ritonavir twice daily. Administration of lopinavir/ritonavir did not cause a statistically significant increase in the incidence of any other benign or malignant neoplasm in mice or rats.

Carcinogenicity studies in mice and rats have been carried out on ritonavir. In male mice, there was a dose dependent increase in the incidence of both adenomas and combined adenomas and carcinomas in the liver. Based on AUC measurements, the exposure at the high dose was approximately 4-fold for males that of the exposure in humans with the recommended therapeutic dose (400/100 mg lopinavir and ritonavir twice daily). There were no carcinogenic effects seen in females at the dosages tested. The exposure at the high dose was approximately 9-fold for the females that of the exposure in humans. There were no carcinogenic effects in rats. In this study, the exposure at the high dose was approximately 0.7-fold that of the exposure in humans with the 400/100 mg lopinavir and ritonavir twice daily regimen. Based on the exposures achieved in the animal studies, the significance of the observed effects is not known.

Mutagenesis

Neither lopinavir nor ritonavir was found to be mutagenic or clastogenic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay using *S. typhimurium* and *E. coli*, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

Impairment of Fertility

Lopinavir in combination with ritonavir at a 2:1 ratio produced no effects on fertility in male and female rats at levels of 10/5, 30/15 or 100/50 mg/kg/day. Based on AUC measurements, the exposures in rats at the high doses were approximately 0.7-fold for lopinavir and 1.8-fold for ritonavir of the exposures in humans at the recommended therapeutic dose (400/100 mg twice daily).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adult Patients without Prior Antiretroviral Therapy

Study 863: Lopinavir and ritonavir Capsules twice daily + stavudine + lamivudine compared to nelfinavir three times daily + stavudine + lamivudine

Study 863 was a randomized, double-blind, multicenter trial comparing treatment with lopinavir and ritonavir capsules (400/100 mg twice daily) plus stavudine and lamivudine versus nelfinavir (750 mg three times daily) plus stavudine and lamivudine in 653 antiretroviral treatment naïve patients. Patients had a mean age of 38 years (range: 19 to 84), 57% were Caucasian, and 80% were male. Mean baseline CD4+ cell count was 259 cells/mm³ (range: 2 to 949 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.9 $\log_{10}$ copies/mL (range: 2.6 to 6.8 $\log_{10}$ copies/mL).

Treatment response and outcomes of randomized treatment are presented in Table 22.

Table 22. Outcomes of Randomized Treatment Through Week 48 (Study 863)

Outcome	Lopinavir and Ritonavir +d4T+3TC (N = 326)	Nelfinavir+d4T+3TC (N = 327)
Responder¹	75%	62%
Virologic failure² Rebound Never suppressed through Week 48	9% 7% 2%	25% 15% 9%
Death	2%	1%
Discontinued due to adverse events	4%	4%
Discontinued for other reasons³	10%	8%

¹ Patients achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA < 400 copies/mL through Week 48.
² Includes confirmed viral rebound and failure to achieve confirmed < 400 copies/mL through Week 48.
³ Includes lost to follow-up, patient's withdrawal, non-compliance, protocol violation and other reasons. Overall discontinuation through Week 48, including patients who discontinued subsequent to virologic failure, was 17% in the lopinavir and ritonavir arm and 24% in the nelfinavir arm.

Through 48 weeks of therapy, there was a statistically significantly higher proportion of patients in the lopinavir and ritonavir arm compared to the nelfinavir arm with HIV-1 RNA < 400 copies/mL (75% vs. 62%, respectively) and HIV-1 RNA < 50 copies/mL (67% vs. 52%, respectively). Treatment response by baseline HIV-1 RNA level subgroups is presented in Table 23.

Table 23. Proportion of Responders Through Week 48 by Baseline Viral Load (Study 863)

Baseline Viral Load (HIV-1 RNA copies/mL)	Lopinavir and Ritonavir +d4T+3TC			Nelfinavir +d4T+3TC		
	<400 copies/mL¹	<50 copies/mL²	n	<400 copies/mL¹	<50 copies /mL²	n
< 30,000	74%	71%	82	79%	72%	87
≥ 30,000 to < 100,000	81%	73%	79	67%	54%	79
≥ 100,000 to < 250,000	75%	64%	83	60%	47%	72
≥ 250,000	72%	60%	82	44%	33%	89

¹ Patients achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA < 400 copies/mL through Week 48.
² Patients achieved HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48.

Through 48 weeks of therapy, the mean increase from baseline in CD4+ cell count was 207 cells/mm³ for the lopinavir and ritonavir arm and 195 cells/mm³ for the nelfinavir arm.

Study 730: Lopinavir and ritonavir Tablets once daily + tenofovir DF + emtricitabine compared to lopinavir and ritonavir Tablets twice daily + tenofovir DF + emtricitabine

Study 730 was a randomized, open-label, multicenter trial comparing treatment with lopinavir and ritonavir 800/200 mg once daily plus tenofovir DF and emtricitabine versus lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily plus tenofovir DF and emtricitabine in 664 antiretroviral treatment-naïve patients. Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either lopinavir and ritonavir 800/200 mg once daily (n = 333) or lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily (n = 331). Further stratification within each group was 1:1 (tablet vs. capsule). Patients administered the capsule were switched to the tablet formulation at Week 8 and maintained on their randomized dosing schedule. Patients were administered emtricitabine 200 mg once daily and tenofovir DF 300 mg once daily. Mean age of patients enrolled was 39 years (range: 19 to 71); 75% were Caucasian, and 78% were male. Mean baseline CD4+ cell count was 216 cells/mm³ (range: 20 to 775 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 5.0 $\log_{10}$ copies/mL (range: 1.7 to 7.0 $\log_{10}$ copies/mL).

Treatment response and outcomes of randomized treatment through Week 48 are presented in Table 24.

Table 24. Outcomes of Randomized Treatment Through Week 48 (Study 730)

Outcome	Lopinavir and Ritonavir Once Daily +TDF+FTC (n = 333)	Lopinavir and Ritonavir Twice Daily +TDF+FTC (n = 331)
Responder¹	78%	77%
Virologic failure² Rebound Never suppressed through Week 48	10% 5% 5%	8% 5% 3%
Death	1%	< 1%
Discontinued due to adverse events	4%	3%
Discontinued for other reasons³	8%	11%

¹ Patients achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA < 50 copies/mL through Week 48.
² Includes confirmed viral rebound and failure to achieve confirmed < 50 copies/mL through Week 48.
³ Includes lost to follow-up, patient's withdrawal, non-compliance, protocol violation and other reasons.

Through 48 weeks of therapy, 78% in the lopinavir and ritonavir once daily arm and 77% in the lopinavir and ritonavir twice daily arm achieved and maintained HIV-1 RNA < 50 copies/mL (95% confidence interval for the difference, -5.9% to 6.8%). Mean CD4+ cell count increases at Week 48 were 186 cells/mm³ for the lopinavir and ritonavir once daily arm and 198 cells/mm³ for the lopinavir and ritonavir twice daily arm.

14.2 Adult Patients with Prior Antiretroviral Therapy

Study 888: Lopinavir and ritonavir Capsules twice daily + nevirapine + NRTIs compared to investigator-selected protease inhibitor(s) + nevirapine + NRTIs

Study 888 was a randomized, open-label, multicenter trial comparing treatment with lopinavir and ritonavir capsules (400/100 mg twice daily) plus nevirapine and nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus investigator-selected protease inhibitor(s) plus nevirapine and nucleoside reverse transcriptase inhibitors in 288 single protease inhibitor-experienced, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)-naïve patients. Patients had a mean age of 40 years (range: 18 to 74), 68% were Caucasian, and 86% were male. Mean baseline CD4+ cell count was 322 cells/mm³ (range: 10 to 1059 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.1 $\log_{10}$ copies/mL (range: 2.6 to 6.0 $\log_{10}$ copies/mL).

Treatment response and outcomes of randomized treatment through Week 48 are presented in Table 25.

Table 25. Outcomes of Randomized Treatment Through Week 48 (Study 888)

Outcome	Lopinavir and Ritonavir + nevirapine + NRTIs (n = 148)	Investigator-Selected Protease Inhibitor(s) + Nevirapine + NRTIs (n = 140)
Responder¹	57%	33%
Virologic failure² Rebound Never suppressed through Week 48	24% 11% 13%	41% 19% 23%
Death	1%	2%
Discontinued due to adverse events	5%	11%
Discontinued for other reasons³	14%	13%

¹ Patients achieved and maintained confirmed HIV-1 RNA < 400 copies/mL through Week 48.
² Includes confirmed viral rebound and failure to achieve confirmed < 400 copies/mL through Week 48.
³ Includes lost to follow-up, patient's withdrawal, non-compliance, protocol violation and other reasons.

Through 48 weeks of therapy, there was a statistically significantly higher proportion of patients in the lopinavir and ritonavir arm compared to the investigator-selected protease inhibitor(s) arm with HIV-1 RNA < 400 copies/mL (57% vs. 33%, respectively).

Through 48 weeks of therapy, the mean increase from baseline in CD4+ cell count was 111 cells/mm³ for the lopinavir and ritonavir arm and 112 cells/mm³ for the investigator-selected protease inhibitor(s) arm.

Study 802: Lopinavir and ritonavir Tablets 800/200 mg Once Daily Versus 400/100 mg Twice Daily when Co-administered with Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors in Antiretroviral-Experienced, HIV-1 Infected Subjects

M06-802 was a randomized open-label study comparing the safety, tolerability, and antiviral activity of once daily and twice daily dosing of lopinavir and ritonavir tablets in 599 subjects with detectable viral loads while receiving their current antiviral therapy. Of the enrolled subjects, 55% on both treatment arms had not been previously treated with a protease inhibitor and 81-88% had received prior NNRTIs as part of their anti-HIV treatment regimen. Patients were randomized in a 1:1 ratio to receive either lopinavir and ritonavir 800/200 mg once daily (n = 300) or lopinavir and ritonavir 400/100 mg twice daily (n = 299). Patients were administered at least two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors selected by the investigator. Mean age of patients enrolled was 41 years (range: 21 to 73); 51% were Caucasian, and 66% were male. Mean baseline CD4+ cell count was 254 cells/mm³ (range: 4 to 952 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.3 $\log_{10}$ copies/mL (range: 1.7 to 6.6 $\log_{10}$ copies/mL).

Treatment response and outcomes of randomized treatment through Week 48 are presented in Table 26.

Table 26. Outcomes of Randomized Treatment Through Week 48 (Study 802)

Outcome	Lopinavir and Ritonavir Once Daily +NRTIs (n=300)	Lopinavir and Ritonavir Twice Daily +NRTIs (n=299)
Virologic Success (HIV-1 RNA <50 copies/mL)	57%	54%
Virologic failure¹	22%	24%
No virologic data in Week 48 window		
Discontinued study due to adverse event or death²	5%	7%
Discontinued study for other reasons³	13%	12%
Missing data during window but on study	3%	3%

¹ Includes patients who discontinued prior to Week 48 for lack or loss of efficacy and patients with HIV-1 RNA ≥ 50 copies/mL at Week 48.
² Includes patients who discontinued due to adverse events or death at any time from Day 1 through Week 48 if this resulted in no virologic data on treatment at Week 48.
³ Includes withdrawal of consent, loss to follow-up, non-compliance, protocol violation and other reasons.

Through 48 weeks of treatment, the mean change from baseline for CD4 + cell count was 135 cells/mm³ for the once daily group and 122 cells/mm³ for the twice daily group.

14.3 Other Studies Supporting Approval in Adult Patients

Study 720: Lopinavir and ritonavir twice daily + stavudine + lamivudine

Study 765: Lopinavir and ritonavir twice daily + nevirapine + NRTIs

Study 720 (patients without prior antiretroviral therapy) and study 765 (patients with prior protease inhibitor therapy) were randomized, blinded, multi-center trials evaluating treatment with lopinavir and ritonavir at up to three dose levels (200/100 mg twice daily [720 only], 400/100 mg twice daily, and 400/200 mg twice daily). In Study 720, all patients switched to 400/100 mg twice daily between Weeks 48-72. Patients in study 720 had a mean age of 35 years, 70% were Caucasian, and 96% were male, while patients in study 765 had a mean age of 40 years, 73% were Caucasian, and 90% were male. Mean (range) baseline CD4+ cell counts for patients in study 720 and study 765 were 338 (3-918) and 372 (72-807) cells/mm³, respectively. Mean (range) baseline plasma HIV-1 RNA levels for patients in study 720 and study 765 were 4.9 (3.3 to 6.3) and 4.0 (2.9 to 5.8) $\log_{10}$ copies/mL, respectively.

Through 360 weeks of treatment in study 720, the proportion of patients with HIV-1 RNA < 400 (< 50) copies/mL was 61% (59%) [n = 100]. Among patients completing 360 weeks of treatment with CD4+ cell count measurements [n=60], the mean (median) increase in CD4+ cell count was 501 (457) cells/mm³. Thirty-nine patients (39%) discontinued the study, including 13 (13%) discontinuations due to adverse reactions and 1 (1%) death.

Through 144 weeks of treatment in study 765, the proportion of patients with HIV-1 RNA < 400 (< 50) copies/mL was 54% (50%) [n = 70], and the corresponding mean increase in CD4+ cell count was 212 cells/mm³. Twenty-seven patients (39%) discontinued the study, including 5 (7%) discontinuations secondary to adverse reactions and 2 (3%) deaths.

14.4 Pediatric Studies

Study 940 was an open-label, multicenter, dose-finding 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 (44%) and experienced (56%) pediatric patients. All patients were non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor naïve. Patients were randomized to either 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir per m² or 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naïve patients also received lamivudine and stavudine. Experienced patients received nevirapine plus up to two nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Safety, efficacy and pharmacokinetic profiles of the two dose regimens were assessed after three weeks of therapy in each patient. After analysis of these data, all patients were continued on the 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m² dose. Patients had a mean age of 5 years (range 6 months to 12 years) with 14% less than 2 years. Mean baseline CD4+ cell count was 838 cells/mm³ and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.7 $\log_{10}$ copies/mL.

Through 48 weeks of therapy, the proportion of patients who achieved and sustained an HIV-1 RNA < 400 copies/mL was 80% for antiretroviral naïve patients and 71% for antiretroviral experienced patients. The mean increase from baseline in CD4+ cell count was 404 cells/mm³ for antiretroviral naïve and 284 cells/mm³ for antiretroviral experienced patients treated through 48 weeks. At 48 weeks, two patients (2%) had prematurely discontinued the study. One antiretroviral naïve patient prematurely discontinued secondary to an adverse reaction, while one antiretroviral experienced patient prematurely discontinued secondary to an HIV-1 related event.

Dose selection in pediatric patients was based on the following:

- Among patients 14 days to 6 months of age receiving 300/75 mg/m² twice daily without nevirapine, plasma concentrations were lower than those observed in adults or in older children. This dose resulted in HIV-1 RNA < 400 copies/mL in 55% of patients (70% in those initiating treatment at <6 weeks of age).
- Among patients 6 months to 12 years of age, 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). These doses resulted in treatment benefit (proportion of patients with HIV-1 RNA < 400 copies/mL) similar to that seen in the adult clinical trials.
- Among patients 12 to 18 years of age receiving 400/100 mg/m² or 480/120 mg/m² (with efavirenz) twice daily, plasma concentrations were 60-100% higher than among 6 to 12 year old patients receiving 230/57.5 mg/m². Mean apparent clearance was similar to that observed in adult patients receiving standard dose and in patients 6 to 12 years of age. Although changes in HIV-1 RNA in patients with prior treatment failure were less than anticipated, the pharmacokinetic data supports use of similar dosing as in patients 6 to 12 years of age, not to exceed the recommended adult dose.
- For all age groups, the body surface area dosing was converted to body weight dosing using the patient's prescribed lopinavir dose.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Lopinavir and Ritonavir Tablets, USP are available in the following strengths and package sizes:

	Lopinavir and Ritonavir Tablets, USP 200 mg lopinavir and 50 mg ritonavir	Lopinavir and Ritonavir Tablets, USP 100 mg lopinavir and 25 mg ritonavir
Presentation	Yellow coloured capsule shaped, film coated tablets debossed with "LRT" on one side and plain on other side.	Yellow coloured, capsule shaped, biconvex, film coated tablets debossed with "LRT" on one side and "J" on other side.
Bottle size	Bottles of 120 tablets	Bottles of 60 tablets
Recommended Storage	Store lopinavir and ritonavir tablets at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP controlled room temperature]. Dispense in original container. For patient use: exposure of this product to high humidity outside the original container for longer than 2 weeks is not recommended.	

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

General Administration Information *[see Dosage and Administration (2)]*

- Advise patients to pay special attention to accurate administration of their dose to minimize the risk of accidental overdose or underdose of lopinavir and ritonavir.
- Advise caregivers to inform their healthcare provider if the child's weight changes in order to make sure that the child's lopinavir and ritonavir dose is adjusted as needed.
- Inform patients and caregivers that lopinavir and ritonavir tablets may be taken with or without food.
- Advise patients to remain under the care of a healthcare provider while using lopinavir and ritonavir tablets and to take lopinavir and ritonavir tablets in combination with other antiretroviral drugs as prescribed.
- Advise patients not to alter the dose or discontinue therapy without consulting with their healthcare provider. If a dose of lopinavir and ritonavir tablets is missed patients should take the dose as soon as possible and then return to their normal schedule. However, if a dose is skipped the patient should not double the next dose.
- Inform patients that it is important to take lopinavir and ritonavir tablets on a regular dosing schedule as directed and to avoid missing doses as that can result in development of resistance.
- Inform patients that there may be a greater chance of developing diarrhea with the once daily regimen as compared with the twice daily regimen.
- Inform patients that lopinavir and ritonavir is not a cure for HIV-1 infection and that they may continue to experience illnesses associated with HIV-1 infection, including opportunistic infections.

Drug Interactions

Inform patients that lopinavir and ritonavir may interact with some drugs; therefore, patients should be advised to report to their healthcare provider the use of any prescription, non-prescription medication or herbal products such as St. John's Wort *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1) and Drug Interactions (7)]*.

Pancreatitis

Advise patients that pancreatitis has been observed in patients receiving lopinavir and ritonavir and to alert their healthcare provider if they experience symptoms such as nausea, vomiting or abdominal pain *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Skin Rash

Inform patients that skin rash ranging in severity from mild to toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, urticaria, and angioedema have been reported in patients receiving lopinavir and ritonavir or its components lopinavir and/or ritonavir. Advise patients to contact their healthcare provider if they develop a rash while taking lopinavir and ritonavir *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Hepatotoxicity

Pre-existing liver disease including Hepatitis B or C can worsen with use of lopinavir and ritonavir. This can be seen as worsening of transaminase elevations or hepatic decompensation. Advise patients that their liver function tests will need to be monitored closely especially during the first several months of lopinavir and ritonavir treatment and that they should notify their healthcare provider if they develop the signs and symptoms of worsening liver disease including loss of appetite, abdominal pain, jaundice, and itchy skin *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

QT and PR Interval Prolongation

Advise patients that lopinavir and ritonavir might produce changes in the electrocardiogram (e.g., PR and/or QT prolongation) and to consult their healthcare provider if they experience symptoms such as dizziness, lightheadedness, abnormal heart rhythm or loss of consciousness *[see Warnings and Precautions (5.5, 5.6)]*.

Diabetes Mellitus/Hyperglycemia

Advise patients that new onset of diabetes or exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and hyperglycemia have been reported during lopinavir and ritonavir use. Advise patients to notify their healthcare provider if they develop the signs and symptoms of diabetes mellitus including frequent urination, excessive thirst, extreme hunger or unusual weight loss and/or an increased blood sugar while on lopinavir and ritonavir as they may require a change in their diabetes treatment or new treatment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients that immune reconstitution syndrome has been reported in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy, including lopinavir and ritonavir *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

Lipid Disorders

Advise patients that treatment with lopinavir and ritonavir therapy can result in substantial increases in the concentration of total cholesterol and triglycerides *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Fat Redistribution

Advise patients that redistribution or accumulation of body fat may occur in patients receiving antiretroviral therapy and that the cause and long term health effects of these conditions are not known at this time *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Patients with Hemophilia

Advise patients with hemophilia that they may experience increased bleeding when treated with protease inhibitors such as lopinavir and ritonavir *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Lactation

Instruct women with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in breast milk *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.

Lopinavir and Ritonavir Tablets 200mg/50mg and 100mg/25mg

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

21079232

LOPINAVIR et RITONAVIR
comprimés,
à utiliser par voie orale

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

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

Inhibiteurs de la PDE5 : avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil	↑ avanafil ↑ sildénafil ↑ tadalafil ↑ vardénafil	Pour les inhibiteurs de PDE5 contre-indiqués, *(voir Contre-indications (4))*. N'utilisez pas de lopinavir et ritonavir avec avanafil car un régime posologique de l'avanafil sûre et efficace n'a pas été établie. Une attention particulière doit être exercée lors de la prescription du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil chez les patients recevant lopinavir et ritonavir. L'administration concomitante de lopinavir et ritonavir avec ces médicaments peut entraîner une augmentation des effets indésirables liés à l'inhibiteur de la PDE5, notamment une hypotension, une syncope, des modifications de la vue et une érection prolongée. Utilisation d'inhibiteurs de la PDE5 pour l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : Le sildénafil (Revatio®) est contre-indiqué *(voir Contre-indications (4))*. Les ajustements de doses suivants sont recommandés pour l'utilisation de tadalafil (Adcirca®) avec du lopinavir et ritonavir : Administration concomitante d'ADCIRCA chez des patients sous lopinavir et ritonavir : Chez les patients recevant du lopinavir et du ritonavir pendant au moins une semaine, débuter ADCIRCA à 20 mg une fois par jour. Augmenter à 40 mg une fois par jour en fonction de la tolérance individuelle. Administration concomitante de lopinavir et de ritonavir chez des patients traités par ADCIRCA : Évitez d'utiliser ADCIRCA pendant l'initiation du lopinavir et du ritonavir. Arrêtez ADCIRCA au moins 24 heures avant le début du traitement par le lopinavir et ritonavir. Au moins une semaine après le début du traitement par le lopinavir et le ritonavir, reprendre ADCIRCA à 20 mg une fois par jour. Augmenter à 40 mg une fois par jour en fonction de la tolérance individuelle. Utilisation d'inhibiteurs de PDE5 pour la dysfonction érectile : Il est recommandé de ne pas dépasser les doses suivantes : • Sildénafil : 25 mg toutes les 48 heures • Tadalafil : 10 mg toutes les 72 heures • Vardénafil : 2,5 mg toutes les 72 heures Utilisez avec une surveillance accrue des événements indésirables.

* Voir *Pharmacologie clinique (12.3)* pour l'ampleur de l'interaction.

7.4 Médicaments n'ayant aucune interaction observée ou prévue avec Lopinavir et ritonavir

Des études d'interactions médicamenteuses ne révèlent aucune interaction cliniquement significative entre Lopinavir et ritonavir et la désipramine (sonde CYP2D6), l'ézétimibe, la pitavastatine, la pravastatine, la stavudine, la lamivudine, l'oméprazole ou la ranitidine.

Sur la base des profils métaboliques connus, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre lopinavir et ritonavir et la dapsone, le triméthoprime/le sulfaméthoxazole, l'azithromycine, l'érythromycine ou le fluconazole.

8 UTILISATION CHEZ LES POPULATIONS PARTICULIÈRES

8.1 Grossesse

Résumé des risques

Les données disponibles du Antiretroviral Pregnancy Registry ne montrent aucune différence dans le risque global de malformations congénitales majeures par rapport au taux de 2,7 % de la population de référence américaine du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) *(voir Données)*. Le taux de base estimé de fausses couches dans les grossesses reconnues cliniquement dans la population générale américaine est de 15 à 20 %. Le risque naturel de malformations congénitales majeures et de fausses couches pour la population indiquée est inconnu. Les limites méthodologiques de l'APR comprennent l'utilisation du MACDP comme groupe de comparaison externe. La population du MACDP n'est pas spécifique d'une maladie, évalue les femmes et les nourrissons d'une région géographique limitée et n'inclut pas les résultats des naissances survenues à <20 semaines de gestation *(voir Données)*. Aucune malformation liée au traitement n'a été observée lors de l'administration du lopinavir en association avec du ritonavir à des rates ou à des lapines gravides ; toutefois, des effets toxiques sur le développement embryonnaire et fœtal sont survenus chez des rates ayant reçu des doses toxiques maternelles.

Considérations cliniques

Ajustements posologiques pendant la grossesse et la période postnatale

Administrer 400/100 mg de lopinavir et de ritonavir deux fois par jour à des femmes enceintes sans substitution de résistance associée au lopinavir *(voir Posologie et administration (2.5) et Pharmacologie clinique (12.3))*. Les données sont insuffisantes pour recommander l'administration de lopinavir et de ritonavir aux patientes 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 post-partum.

Il n'est pas recommandé d'administrer le lopinavir et le ritonavir une fois par jour pendant la grossesse.

Données

Données humaines

Le lopinavir et le ritonavir ont été évalués chez 12 femmes enceintes infectées par le VIH dans un essai pharmacocinétique ouvert *(voir Pharmacologie clinique (12.3))*. L'examen de ces données limitées n'a révélé aucune nouvelle tendance dans le profil d'innocuité chez les femmes enceintes ayant reçu le lopinavir et le ritonavir comparativement à l'innocuité décrite chez les adultes non enceintes.

Antiretroviral Pregnancy Registry Data : D'après les rapports prospectifs du Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) de plus de 3 000 expositions à des schémas contenant du lopinavir (dont plus de 1 000 au cours du premier trimestre), il n'y avait aucune différence entre les anomalies congénitales globales lors du traitement par lopinavir et le taux naturel de 2,7% dans la population américaine de référence du Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. La prévalence des anomalies congénitales chez les nouveau-nés vivants était de 2,1 % (IC 95 % : 1,4 %-3,0 %) après l'exposition au lopinavir au cours du premier trimestre et de 3,0 % (IC 95 % : 2,1 %-3,8 %) après l'exposition au lopinavir au deuxième et troisième trimestre. D'après les rapports prospectifs du rapport annuel de situation de plus de 5 600 expositions à des traitements contenant du ritonavir (y compris plus de 2 000 expositions au cours du premier trimestre), il n'y avait aucune différence entre les anomalies congénitales globales lors du traitement par ritonavir et le taux naturel américain (MACDP). La prévalence des anomalies congénitales chez les nouveau-nés vivants était de 2,2 % (IC 95 % : 1,7 %-2,8 %) après l'exposition au ritonavir au cours du premier trimestre et de 2,9 % (IC 95 % : 2,4 %-3,6 %) après les deuxième et troisième trimestres d'exposition au ritonavir. Pour le lopinavir et le ritonavir, un nombre suffisant d'expositions a été surveillé au cours du premier trimestre pour déceler une augmentation d'au moins 1,5 fois le risque d'anomalies congénitales générales et de 2 fois le risque d'anomalies congénitales dans les systèmes cardiovasculaire et génito-urinaire.

Données sur les animaux

Des effets toxiques sur le développement embryonnaire et fœtal (résorption précoce, diminution de la viabilité fœtale, diminution du poids corporel fœtal, augmentation de l'incidence des variations squelettiques et des retards de l'ossification squelettique) sont survenus chez des rats auxquels on a administré du lopinavir en association avec le ritonavir (aux jours 6-17 de gestation) à une dose toxique chez la mère. D'après les mesures de l'ASC, l'exposition au médicament chez les rats aux doses toxiques était environ 0,7 fois (pour le lopinavir) et 1,8 fois (pour le ritonavir) l'exposition des humains à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg deux fois par jour). Dans une étude prénatale et postnatale chez le rat, il a été observé une toxicité pour le développement (diminution de la survie des nouveau-nés entre la naissance et le 21e jour postnatal).

Aucune toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal n'a été observée chez les lapines à qui il a été administré du lopinavir en association avec du ritonavir (aux jours 6 à 18 de la gestation) à une dose toxique pour la mère. D'après les mesures de l'ASC, l'exposition au médicament chez le lapin aux doses toxiques était environ 0,6 fois (pour le lopinavir) et semblable (pour le ritonavir) à l'exposition chez l'humain à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg deux fois par jour).

8.2 Allaitement

Résumé des risques

Les centres de contrôle et de prévention de la maladie recommandent aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant pour éviter de risquer la transmission postnatale du VIH. En raison du potentiel de (1) transmission du VIH (chez les nourrissons séronégatifs), (2) développement d'une résistance virale (chez les nourrissons séropositifs) et (3) des effets indésirables graves chez un enfant allaité, demandez aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent du lopinavir et ritonavir.

8.3 Femmes et hommes à potentiel reproducteur

Contraception

L'utilisation de Lopinavir et Ritonavir peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés. Conseillez aux patients qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés d'utiliser une méthode de contraception alternative efficace ou une méthode de contraception barrière supplémentaire *(voir Interactions médicamenteuses (7.3))*.

8.4 Utilisation en pédiatrique

Les profils d'innocuité, d'efficacité et des propriétés pharmacocinétiques de Lopinavir et ritonavir comprimés chez les patients pédiatriques âgés de moins de 14 jours n'ont pas été établis. Lopinavir et ritonavir une fois par jour n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques.

L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de plus de 6 mois ont été démontrées lors d'un essai clinique chez 100 patients. L'essai clinique était un essai en ouvert, multicentrique, évaluant le profil pharmacocinétique, la tolérance, l'innocuité et l'efficacité de Lopinavir et ritonavir solution orale contenant 80 mg/ml de lopinavir et 20 mg/ml de ritonavir chez 100 patients pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans naïfs de traitement antirétroviral et prétraités par des antirétroviraux. La sélection de la dose pour les patients pédiatriques âgés de 6 mois à 12 ans était basée sur les résultats suivants. Le régime posologique de 230/57,5 mg/m² de solution orale deux fois par jour sans névirapine et celui de 300/75 mg/m² de solution orale deux fois par jour avec névirapine ont donné des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles obtenues chez les patients adultes recevant le régime posologique de 400/100 mg deux fois par jour (sans névirapine) *(voir Effets indésirables (6.2), Pharmacologie clinique (12.3), Études cliniques (14.4))*.

Un essai prospectif, multicentrique, en ouvert, a évalué le profil pharmacocinétique, la tolérance, l'innocuité et l'efficacité de doses élevées de Lopinavir et ritonavir avec ou sans traitement concomitant par INNTI (Groupe 1: 400/100 mg/m² deux fois par jour + ≥ 2 INTI; groupe 2: 480/120 mg/m² deux fois par jour + ≥ 1 INTI + 1 INNTI) chez des 26 enfants et des adolescents âgés de ≥ 2 ans à < 18 ans en échec d'un traitement antérieur. Les patients avaient également le mésylate de saquinavir ajouté à leur traitement. Cette stratégie visait à déterminer si les doses plus élevées que celles approuvées de Lopinavir et ritonavir pourraient surmonter une résistance croisée aux inhibiteurs de la protéase. Des doses élevées de Lopinavir et ritonavir ont présenté un profil d'innocuité similaire à ceux observés dans les essais précédents ; les changements de l'ARN du VIH-1 ont été inférieurs aux prévisions; trois patients ont eu l'ARN du VIH-1 <400 copies/ml à la 48e semaine. Des augmentations du nombre de cellules CD4+ ont été notées chez les huit patients qui ont resté sous traitement pendant 18 semaines *(voir Effets indésirables (6.2), Pharmacologie clinique (12.3))*.

Une étude prospective multicentrique, randomisée et ouverte a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'administration de comprimés de lopinavir et de ritonavir administrés deux fois par jour ou une fois par jour pour le poids chez des patients pédiatriques sous traitement antirétroviral combiné (cART) chez les enfants infectés par le VIH-1 virologiquement inhibés (n = 173). Les enfants étaient admissibles lorsqu'ils étaient âgés de moins de 18 ans, ≥ 15 kg de poids, recevant une thérapie antirétrovirale qui comprenait du lopinavir et du ritonavir, qu'ils possédaient un taux d'acide ribonucléique (ARN) VIH-1 < 50 copies/ml pendant au moins 24 semaines et qu'ils étaient capables d'avaler les comprimés. À la 24ème semaine, l'efficacité (définie comme la proportion de sujets dont l'ARN plasmatique du VIH-1 était inférieur à 50 copies par ml) était significativement plus élevée chez les sujets recevant deux doses quotidiennes que chez les sujets recevant une dose quotidienne. Le profil d'innocuité était semblable entre les deux groupes de traitement, bien que l'incidence de diarrhée ait été plus élevée chez les sujets traités une fois par jour.

8.5 Utilisation en gériatrique

Les études cliniques de Lopinavir et ritonavir n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus afin de déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. En général, une prudence appropriée doit être exercée lors de l'administration et la surveillance de Lopinavir et ritonavir chez les patients âgés, chez qui il y a une fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

8.6 Insuffisance hépatique

Lopinavir et ritonavir est principalement métabolisé par le foie; par conséquent, la prudence doit être exercée lors de l'administration de ce médicament aux patients présentant une insuffisance hépatique, car les concentrations de lopinavir peuvent augmenter *(voir Mises en garde et précautions (5.4) et Pharmacologie clinique (12.3))*.

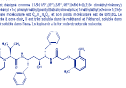
10 SURDOSAGE

L'expérience humaine de surdosage aigu de lopinavir et de ritonavir est limitée. Le traitement d'un surdosage au lopinavir et ritonavir doit comprendre des mesures générales de soutien y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Il n'y a aucun antidote spécifique au surdosage avec lopinavir et ritonavir. Si indiqué, l'élimination des médicaments non absorbés se fera par lavage gastrique. L'administration de charbon activé peut également être utilisée pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. Le lopinavir étant fortement lié aux protéines, la dialyse est peu probable d'être utile dans l'importante retrait du médicament.

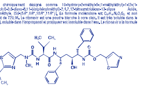
11 DESCRIPTION

Lopinavir et ritonavir comprimé USP, est une co-formulation de lopinavir et de ritonavir. Le lopinavir est un inhibiteur de la protéase du VIH-1. En tant que co-formulé dans Lopinavir et ritonavir comprimés, le ritonavir inhibe le métabolisme médié par le CYP3A du lopinavir, fournissant ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques du lopinavir.

Le lopinavir est chimiquement désigné comme 1S-[1R*,(R*),3R*, 4R*]]-N-[4-[[(2,6- diméthylphénoxy) acétyl]amino]-3-hydroxy-5- phényl -1- (phénylméthyl)pentyl]tétrahydro-alpha-(1-méthyléthyl)-2-oxo-1(2H)-pyrimidineacétamide. Sa formule moléculaire est $C_{37}H_{48}N_4O_5$, et son poids moléculaire est de 628,80. Le lopinavir est une poudre blanche à crème clair. Il est très soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et pratiquement insoluble dans l'eau. Le lopinavir a la formule structurale suivante:



Le ritonavir est chimiquement désigné comme 10-hydroxy-2-méthyl-5-(1-méthyléthyl)-1-[2-(1-méthyléthyl)-4-thiazolyl]-3,6-dioxo-8,11-bis(phénylméthyl)-2,4,7,12-tétraazatridécan-13-oïque. Acide, ester de 5-thiazolylméthyle, [5S-(5R*, 8R*,10R*,11R*)]. Sa formule moléculaire est $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$, et son poids moléculaire est de 720,95. Le ritonavir est une poudre blanche à crème clair. Il est très soluble dans le méthanol et l'éthanol, soluble dans l'isopropanol et pratiquement insoluble dans l'eau. Le ritonavir a la formule structurale suivante:



Les comprimés de lopinavir et de ritonavir, USP sont offerts en deux concentrations pour administration orale :

- Comprimés jaunes contenant 200 mg de lopinavir et 50 mg de ritonavir
- Comprimés jaunes contenant 100 mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir

Lopinavir et ritonavir comprimés, USP 200 mg / 50 mg contient les composants inactifs suivants : copovidone, monolaurate de sorbitane, dioxyde de silicium colloïdal, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarylfumarate de sodium. Ce qui suit sont les ingrédients d'enrobage : hypromellose, alcool isopropylique, opadry II 85G82999 jaune (alcool polyvinylique en partie hydrolysé, talc, dioxyde de titane, PEG 3350, lécithine, jaune oxyde de fer, rouge oxyde de fer).

Lopinavir et ritonavir comprimés, USP 100 mg / 25 mg contient les composants inactifs suivants : copovidone, monolaurate de sorbitane, dioxyde de silicium colloïdal, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarylfumarate de sodium. Ce qui suit sont les ingrédients d'enrobage : hypromellose, alcool isopropylique, opadry II 85G82999 jaune (alcool polyvinylique en partie hydrolysé, talc, dioxyde de titane, PEG 3350, lécithine, jaune oxyde de fer, rouge oxyde de fer).

12. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mécanisme d'action

Le lopinavir et le ritonavir sont une combinaison à dose fixe de médicaments antiviraux anti-VIH-1, le lopinavir *(voir Microbiologie (12.4))* et le ritonavir. Tel que co-formulé dans le lopinavir et le ritonavir, le ritonavir inhibe le métabolisme du lopinavir médié par le CYP3A, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du lopinavir.

12.2 Propriétés Pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

L'effet du lopinavir et du ritonavir sur l'intervalle QTcF a été évalué dans une étude croisée contrôlée par placebo et active (moxifloxacine 400 mg une fois par jour) chez 39 adultes sains. Les différences moyennes maximales (limite supérieure de confiance de 95 %) dans l'intervalle QTcF pour le placebo après correction de base étaient de 5,3 (8,1) et 15,2 (18,0) mercredis (ms) pour 400/100 mg deux fois par jour et 800/200 mg deux fois par jour à des fins suprathérapeutiques, pour le lopinavir et le ritonavir, respectivement. Lopinavir et ritonavir 800/200 mg deux fois par jour a entraîné une Cmax moyenne au jour 3 environ deux fois plus élevée que la Cmax moyenne observée avec les doses approuvées de lopinavir et de ritonavir une fois par jour et deux fois par jour en régime permanent. La différence moyenne maximale (limite de confiance supérieure de 95 %) par rapport au placebo dans l'intervalle PR après correction de base était de 24,9 (21,5, 28,3) et 31,9 (28,5, 35,3) msec pour 400/100 mg deux fois par jour et 800/200 mg deux fois par jour pour le lopinavir et le ritonavir, respectivement *(voir Mise en garde et précaution (5.5, 5.6))*.

12.3 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir sont résumées au tableau 14. Les paramètres pharmacocinétiques du lopinavir à l'état d'équilibre sont résumés au tableau 15. Dans des conditions d'alimentation, les concentrations de lopinavir étaient semblables après l'administration de comprimés de lopinavir et de ritonavir à des gélules ayant une variabilité pharmacocinétique moindre. Dans des conditions d'alimentation (500 kcal, 25 % provenant de graisses), les concentrations de lopinavir étaient semblables après l'administration de gélules de lopinavir et de ritonavir et de solution orale.

Tableau 14. Propriétés pharmacocinétiques du lopinavir

Absorption	
T_{max} (hr)[a]	4,4 ± 0,8
Effet du repas (par rapport au jeûne) Comprimé Solution orale	 ↑ 19%[b] ↑ 130%[b]
Distribution	
Lié aux protéines plasmatiques humaines	> 98
V_d/F (L)	16,9
Métabolisme	
Métabolisme	CYP3A
Élimination	
Principale voie d'élimination hépatique	
$t_{1/2}$ (h)[a]	6,9 ± 2,2
% de la dose excrétée dans l'urine	10,4 ± 2,3
% de la dose excrétée dans les selles	82,6 ± 2,5

[a] comprimé de lopinavir et de ritonavir
[b] Variations des valeurs de l'ASC

Tableau 15. Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du lopinavir, moyenne ± écart-type

Paramètre pharmacocinétique	Deux fois par jour[a]	Une fois par jour[b]
C_{max} (µg/mL)	9,8 ± 3,7	11,8 ± 3,7
C_{min} (µg/mL)	5,5 ± 2,7	1,7 ± 1,6
ASC_{tau} (µg•h/mL)	92,6 ± 36,7	154,1 ± 61,4

[a] 19 sujets VIH-1, lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour
[b] 24 sujets VIH-1, lopinavir et ritonavir 800/200 mg + emtricitabine 200 mg – ténofovir DF 300 mg

Populations particulières

Sexe, race et âge

Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe ou à la race n'a été observée chez les patients adultes. Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir n'ont pas été étudiées chez les patients âgés.

Patients pédiatriques

Le régime de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine et le régime de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine ont fourni des concentrations plasmatiques de lopinavir semblables à celles obtenues chez les patients adultes recevant le régime de 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.

Tableau 16. Données pharmacocinétiques sur le lopinavir provenant d'essais cliniques pédiatriques, moyenne ± ET

C_{max} (µg/mL)	C_{min} (µg/mL)	AUC_{12} (µg•h/mL)
Cohorte âge ≥ de 14 jours à < 6 semaines (N = 9) :		
5,17 ± 1,84[a]	1,40 ± 0,48[a]	43,39 ± 14,80[a]
Cohorte âge ≥ de 6 semaines à < 6 mois (N = 18) :		
9,39 ± 4,91[a]	1,95 ± 1,80[a]	74,50 ± 37,87[a]
Cohorte âge ≥ 6 mois à ≤ 12 ans (N = 24) :		
8,2 ± 2,9[b]	3,4 ± 2[b]	72,6 ± 31[b]
10,0 ± 3,3[c]	3,6 ± 3,5[c]	85,8 ± 36,9[c]

[a] lopinavir et ritonavir en solution orale 300/75 mg/m² deux fois par jour sans traitement concomitant par INNTI
[b] lopinavir et ritonavir en solution orale 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine (n = 12)
[c] lopinavir et ritonavir solution orale 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine (n = 12)

Grossesse

Les valeurs de C_{12h} du lopinavir étaient inférieures d'environ 40 % au cours des deuxième et troisième trimestres par rapport au post-partum chez 12 femmes enceintes infectées par le VIH ayant reçu du lopinavir et du ritonavir 400 mg/100 mg deux fois par jour. Pourtant, cette diminution n'est pas jugée cliniquement pertinente chez les patients qui ne présentent pas de substitution de résistance documentée associée au lopinavir et qui reçoivent 400 mg/100 mg deux fois par jour *(voir Utilisation chez les populations particulières (8.1))*.

Insuffisance rénale

Les propriétés pharmacocinétiques du lopinavir n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale; toutefois, puisque la clairance rénale du lopinavir est négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale n'est pas prévue chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Des doses multiples de Lopinavir et ritonavir 400/100 mg administrées deux fois par jour aux patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC, atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée (n = 12) ont entraîné une augmentation de 30% de l'ASC du lopinavir et une augmentation de 20% de la C_{max} par rapport aux patients infectés par le VIH-1 ayant une fonction hépatique normale (n = 12). De plus, la liaison aux protéines plasmatiques du lopinavir était statistiquement et significativement plus faible chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère et modérée par rapport au groupe témoin (99,09 vs. 99,31%, respectivement). Lopinavir et ritonavir n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère *(voir Mises en garde et précautions (5.4) et Utilisation chez les populations particulières (8.6))*.

Interactions médicamenteuses

Lopinavir et ritonavir sont des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A du cytochrome P450 *in vitro*. Lopinavir et ritonavir n'inhibe pas le CYP2D6, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2E1, le CYP2B6 ou le CYP1A2 à des concentrations cliniquement pertinentes.

Lopinavir et ritonavir s'est avéré *in vivo* induire son propre métabolisme et augmenter la biotransformation de certains médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 enzymes et par glucuronidation.

Les effets de la co-administration de Lopinavir et ritonavir sur l'ASC, la C_{max} et la C_{min}, sont résumés dans le tableau 17 (effet d'autres médicaments sur le lopinavir) et le tableau 18 (effet de Lopinavir et ritonavir sur d'autres médicaments). Pour des informations concernant les recommandations cliniques, voir tableau 13 dans *Interactions médicamenteuses (7)*.

Tableau 17. Interactions médicamenteuses: Paramètres pharmacocinétiques du lopinavir en présence du médicament co-administré pour les modifications recommandées de la dose ou du régime posologique

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de Lopinavir et ritonavir (mg)	n	Ratio (en association avec le médicament co-administré/seul) des paramètres pharmacocinétiques du lopinavir (IC à 90%) ; Aucun effet = 1,00		
				C_{max}	ASC	C_{min}
Éfavirenz[1]	600 au coucher	400/100 gélule deux fois par jour	11, 7[1]	0,97 (0,78 ; 1,22)	0,81 (0,64 ; 1,03)	0,61 (0,38 ; 0,97)
	600 au coucher	500/125 comprimé deux fois par jour	19	1,12 (1,02 ; 1,23)	1,06 (0,96 ; 1,17)	0,90 (0,78 ; 1,04)
	600 au coucher	600/150 comprimé deux fois par jour	23	1,36 (1,28 ; 1,44)	1,36 (1,28 ; 1,44)	1,32 (1,21 ; 1,44)
Étravirine	200 deux fois par jour	400/100 deux fois par jour (comprimés)	18	0,89 (0,82 ; 0,96)	0,87 (0,83 ; 0,92)	0,80 (0,73 ; 0,88)
Fosamprénavir[4]	700 deux fois par jour plus ritonavir 100 deux fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	18	1,30 (0,85 ; 1,47)	1,37 (0,8 ; 1,55)	1,52 (0,72 ; 1,82)
Kétoconazole	200 dose unique	400/100 gélule deux fois par jour	12	0,89 (0,80 ; 0,99)	0,87 (0,75 ; 1)	0,75 (0,55 ; 1)
Nelfinavir	1000 deux fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	13	0,79 (0,70 ; 0,89)	0,73 (0,63 ; 0,85)	0,62 (0,49 ; 0,78)
Névirapine	200 deux fois par jour, à l'état d'équilibre	400/100 gélule deux fois par jour, à l'état d'équilibre	22, 19[1]	0,81 (0,62 ; 1,05)	0,73 (0,53 ; 0,98)	0,49 (0,28 ; 0,74)
	7 mg/kg ou 4 mg/kg une fois par jour, 2 semaines ; deux fois par jour 1 semaine[2]	(> 1 an) 300/75 mg/m² solution orale deux fois par jour	12, 15[1]	0,86 (0,64 ; 1,16)	0,78 (0,56 ; 1,09)	0,45 (0,25 ; 0,81)
Ombitasvir / paritaprévir / ritonavir + dasabuvir[3]	25/150/100 + dasabuvir 400	400/100 comprimé deux fois par jour	6	0,87 (0,76 ; 0,99)	0,94 (0,81 ; 1,10)	1,15 (0,93 ; 1,42)
Oméprazole	40 une fois par jour, 5 j	400/100 comprimé deux fois par jour, 10 j	12	1,08 (0,99 ; 1,17)	1,07 (0,99 ; 1,15)	1,03 (0,90 ; 1,18)
	40 une fois par jour, 5 j	800/200 comprimé une fois par jour, 10 j	12	0,94 (0,88 ; 1,00)	0,92 (0,86 ; 0,99)	0,71 (0,57 ; 0,89)
Pravastatine	20 une fois par jour, 4 j	400/100 gélule deux fois par jour, 14 j	12	0,98 (0,89 ; 1,08)	0,95 (0,85 ; 1,05)	0,88 (0,77 ; 1,02)
Ranitidine	150 dose unique	400/100 comprimé deux fois par jour, 10 j	12	0,99 (0,95 ; 1,03)	0,97 (0,93 ; 1,01)	0,90 (0,85 ; 0,95)
	150 dose unique	800/200 comprimé une fois par jour 10 j	10	0,97 (0,95 ; 1,00)	0,96 (0,91 ; 0,99)	0,82 (0,74 ; 0,91)
Rifabutine	150 une fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	14	1,08 (0,97 ; 1,19)	1,17 (1,04 ; 1,31)	1,2 (0,96 ; 1,65)
Rifampicine	600 une fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	22	0,45 (0,40 ; 0,51)	0,25 (0,21 ; 0,29)	0,01 (0,01 ; 0,02)
	600 une fois par jour	800/200 gélule deux fois par jour	10	1,02 (0,85 ; 1,23)	0,84 (0,64 ; 1,1)	0,43 (0,19 ; 0,96)
	600 une fois par jour	400/400 gélule deux fois par jour	9	0,93 (0,81 ; 1,07)	0,98 (0,81 ; 1,17)	1,03 (0,68 ; 1,56)
Rilpivirine	150 une fois par jour	400/100 deux fois par jour (gélule)	15	0,96 (0,88 ; 1,05)	0,99 (0,89 ; 1,10)	0,89 (0,73 ; 1,08)
Ritonavir	100 deux fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	8 ; 21[1]	1,28 (0,94 ; 1,76)	1,46 (1,04 ; 2,06)	2,16 (1,29 ; 3,62)
Tipranavir/ ritonavir	500/200 mg deux fois par jour	400/100 deux fois par jour (gélule)	21, 69[1]	0,53 (0,40 ; 0,69)	0,45 (0,32 ; 0,63)	0,3 (0,17 ; 0,51) 0,48[1] (0,40 ; 0,58)

[1] La référence pour la comparaison est lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour sans l'éfavirenz.
[2] Données extraites des renseignements prescription américaine sur les médicaments co-administrés.
[3] Modèle des groupes parallèles.
[4] Concentrations de médicament obtenues à 8-16 heures après la dose.
N/D = non disponible

Tableau 18. Interactions médicamenteuses : Paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré en présence du Lopinavir et ritonavir pour les modifications recommandées de la dose ou du régime posologique.

Médicament co-administré	Dose du médicament co-administré (mg)	Dose de Lopinavir et ritonavir (mg)	n	Ratio (en association avec Lopinavir et ritonavir/seul) des paramètres pharmacocinétiques du médicament co-administré (IC à 90%) ; Aucun effet = 1,00		
				C_{max}	ASC	C_{min}
Bédaquiline[1]	400 dose unique	400/100 deux fois par jour	N/D	N/D	1,22 (1,11 ; 1,34)	N/D
Éfavirenz	600 au coucher	400/100 gélule deux fois par jour	11, 12[1]	0,91 (0,72 ; 1,15)	0,84 (0,62 ; 1,15)	0,84 (0,58 ; 1,2)
Elbasvir / grazoprévir	50 une fois par jour	400/100 deux fois par jour	10	2,87 (2,29 ; 3,58)	3,71 (3,05 ; 4,53)	4,58 (3,72 ; 5,64)
	200 une fois par jour		13	7,31 (5,65 ; 9,45)	12,86 (10,25 ; 16,13)	21,70 (12,99 ; 36,25)
Éthinylestradiol	35 µg une fois par jour, 21 j (Ortho Novum®)	400/100 gélule deux fois par jour	12	0,59 (0,52 ; 0,66)	0,58 (0,51 ; 0,62)	0,42 (0,36 ; 0,49)
Étravirine	200 deux fois par jour	400/100 comprimé deux fois par jour	16	0,70 (0,64-0,78)	0,65 (0,59-0,71)	0,55 (0,49-0,62)
Fosamprénavir[4]	700 deux fois par jour plus ritonavir 100 deux fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	18	0,42 (0,30 ; 0,58)	0,37 (0,28 ; 0,49)	0,35 (0,27 ; 0,46)
Indinavir	600 deux fois par jour, 10 j combo non à jeun vs. 800 trois fois par jour, seul à jeun	400/100 gélule deux fois par jour	13	0,71 (0,63 ; 0,81)	0,91 (0,75 ; 1,10)	3,47 (2,60 ; 4,64)
Kétoconazole	200 dose unique	400/100 gélule deux fois par jour	12	1,13 (0,91 ; 1,40)	3,04 (2,44 ; 3,79)	N/D
Maraviroc	300 deux fois par jour	400/100 deux fois par jour	11	1,97 (1,66 ; 2,34)	3,95 (3,43 ; 4,56)	9,24 (7,98 ; 10,7)
Méthadone	5 dose unique	400/100 gélule deux fois par jour, 10 j	11	0,55 (0,48 ; 0,64)	0,47 (0,42 ; 0,53)	N/D
Nelfinavir[4]	1000 deux fois par jour, combo vs. 1250 deux fois par jour seul	400/100 gélule deux fois par jour	13	0,93 (0,82 ; 1,05)	1,07 (0,95 ; 1,19)	1,86 (1,57 ; 2,22)
Métabolite M8				2,36 (1,91 ; 2,91)	3,46 (2,78 ; 4,31)	7,49 (5,85 ; 9,58)
Névirapine	200 une fois par jour, deux fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	5, 6[1]	1,05 (0,72 ; 1,52)	1,08 (0,72 ; 1,64)	1,15 (0,71 ; 1,86)
Noréthindrone	1 une fois par jour, 21 j (Ortho Novum®)	400/100 gélule deux fois par jour	12	0,84 (0,75 ; 0,94)	0,83 (0,73 ; 0,94)	0,68 (0,54 ; 0,85)
Ombitasvir / paritaprévir / ritonavir + dasabuvir	25/150/100 + dasabuvir 400	400/100 comprimé deux fois par jour		1,14 (1,01 ; 1,28)	1,17 (1,07 ; 1,28)	1,24 (1,11 ; 1,34)
				2,04 (1,30 ; 3,20)	2,17 (1,63 ; 2,89)	2,36 (1,00 ; 5,55)
				1,55 (1,16 ; 2,09)	2,05 (1,49 ; 2,81)	5,25 (3,33 ; 8,28)
				0,99 (0,75 ; 1,31)	0,93 (0,75 ; 1,15)	0,68 (0,57 ; 0,80)
Pitavastatine[4]	4 mg une fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	23	0,96 (0,84-1,10)	0,80 (0,73-0,87)	N/D
Pravastatine	20 une fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	12	1,26 (0,87 ; 1,83)	1,33 (0,91 ; 1,94)	N/D
Rifabutine	150 une fois par jour; combo vs. 300 une fois par jour ; seul	400/100 gélule deux fois par jour	12	2,12 (1,89 ; 2,38)	3,03 (2,79 ; 3,30)	4,90 (3,18 ; 5,76)
25-O-désacétyl rifabutine				23,6 (13,7 ; 25,3)	47,5 (29,3 ; 51,8)	94,9 (74,0 ; 122)
Rifabutine + 25-O-désacétyl rifabutine				3,46 (3,07 ; 3,91)	5,73 (5,08 ; 6,46)	9,53 (7,56 ; 12,01)
Rilpivirine	150 une fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	15	1,29 (1,18-1,40)	1,52 (1,36-1,70)	1,74 (1,46-2,08)
Rosuvastatine[3]	20 une fois par jour	400/100 comprimé deux fois par jour	15	4,66 (3,4 ; 6,4)	2,08 (1,66 ; 2,6)	1,04 (0,9 ; 1,2)
Ténofovir alafénamide[4]	10 une fois par jour	800/200 comprimé une fois par jour	10	2,19 (1,72 ; 2,79)	1,47 (1,17 ; 1,85)	N/D
Fumarate de ténofovir disoproxil[5]	300 mg une fois par jour	400/100 gélule deux fois par jour	24	Aucun changement	1,32 (1,26 ; 1,38)	1,51 (1,32 ; 1,66)

[1] Données extraites des renseignements prescription américaine sur les médicaments co-administrés.
[2] Kiser, et al, J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Apr 15; 47(5) 570-8.
[3] Modèle des groupes parallèles.
N/D = Non disponible.

12.4 Microbiologie

Mécanisme d'action

Le lopinavir, un inhibiteur de la protéase du VIH-1, empêche le clivage de la polyprotéine Gag-Pol, entraînant la production de particules virales immatures, non infectieuses.

Activité antivirale

En l'absence de sérum humain, les valeurs moyennes 50% de la concentration efficace (CE_{50}) du lopinavir contre cinq différentes souches de laboratoire de sous-type B du VIH-1 variaient entre 10 et 27 nM (0,006 à 0,017 µg/ml, 1 µg/ml = 1,6 µM) et variaient de 4 à 11 nM (0,003 à 0,007 µg/ml) contre plusieurs isolats cliniques du VIH-1 de sous-type B (n = 6). En présence de 50% de sérum humain, les valeurs moyennes de la CE_{50} du lopinavir contre ces cinq souches de laboratoire du VIH-1 variaient de 65 à 289 nM (0,04 à 0,18 µg/ml), représentant une atténuation de 7 à 11-fois. Les valeurs de la CE_{50} du lopinavir contre trois différentes souches du VIH-2 variaient de 12 à 180 nM (0,008 à 113 µg/ml).

Résistance

Les isolats du VIH-1 avec une sensibilité réduite au lopinavir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La présence du ritonavir ne semble pas influencer la sélection des virus résistant au lopinavir en culture cellulaire.

Lors d'une étude de 653 patients naïfs de traitement antirétroviral (étude 863), les isolats viraux plasmatiques de chaque patient sous traitement par l'ARN du VIH-1 plasmatique > 400 copies/ml à 24, 32, 40 et/ou 48 semaines ont été analysés. Aucune preuve de la résistance au Lopinavir et ritonavir n'a été observée chez 37 patients traités par Lopinavir et ritonavir évaluables. La sélection de la résistance au Lopinavir et ritonavir chez les patients pédiatriques naïfs de traitement antirétroviral (étude 940) semble être cohérente avec celle observée chez les patients adultes (étude 863).

La résistance au Lopinavir et ritonavir est apparue chez les patients traités par d'autres inhibiteurs de la protéase avant le traitement par Lopinavir et ritonavir. Lors d'études de 227 patients naïfs de traitement antirétroviral et prétraités par des inhibiteurs de la protéase, les isolats de 4 des 23 patients avec l'ARN viral quantifiable (> 400 copies/ml) suite au traitement par Lopinavir et ritonavir pendant 12 à 100 semaines ont montré une sensibilité significativement réduite au lopinavir par rapport aux isolats viraux initiaux correspondants. Ces quatre patients avaient déjà reçu au moins un inhibiteur de protéase et présentaient au moins quatre substitutions associées à une résistance aux inhibiteurs de protéase immédiatement avant le traitement au lopinavir et au ritonavir. Après un rebond viral, les isolats de ces patients contenaient tous des substitutions supplémentaires, dont certaines sont reconnues pour être associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase.

Résistance croisée- Études précliniques

Divers degrés de résistance croisée ont été observés parmi les inhibiteurs de la protéase du VIH-1. L'activité antivirale en culture cellulaire du lopinavir contre les isolats cliniques provenant de patients préalablement traités par un seul inhibiteur de la protéase ont été déterminés (Tableau 19).

Tableau 19. Réduction de la sensibilité au lopinavir contre les isolats de patients déjà traités avec un seul inhibiteur de protéase

Sensibilité réduite > 4 fois	Sensibilité réduite à LPV
Indinavir (n=16)	5,7 fois
Nelfinavir (n=13)	<4 fois
Ritonavir (n=3)	8,32 fois
Saquinavir (n=4)	<4 fois

Les isolats provenant de patients préalablement traités par deux ou plusieurs inhibiteurs de la protéase ont montré des réductions plus importantes de la sensibilité au lopinavir, comme décrit dans le paragraphe suivant.

Études cliniques- Activité antivirale de Lopinavir et ritonavir chez des patients prétraités par des inhibiteurs de la protéase

La pertinence clinique de la sensibilité réduite au lopinavir en culture cellulaire a été évaluée en relation avec la réponse virologique au traitement par Lopinavir et ritonavir chez les patients prétraités, par rapport au génotype viral initial lors de trois études et au phénotype viral initial lors d'une étude.

La réponse virologique au Lopinavir et ritonavir s'est avérée être affectée par la présence de trois ou plusieurs des substitutions d'acides aminés suivantes de la protéase initiale: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, et I84V. Le tableau 20 présente la réponse virologique à la 48e semaine (ARN du VIH-1 <400 copies/ml) selon le nombre de substitutions initiales ci-dessus associées à la résistance aux inhibiteurs de la protéase lors des études 888 et 765 *(voir Études cliniques (14.2) et (14.3))* et étude 957 (voir ci-dessous). L'administration une fois par jour de Lopinavir et ritonavir chez les patients adultes ayant trois ou plusieurs des substitutions ci-dessus n'est pas recommandée.

Tableau 20. Réponse virologique (ARN du VIH-1<400copies/ml) à la 48e semaine par une sensibilité initiale au Lopinavir et ritonavir et par le nombre de substitutions de protéase associées à une réponse réduite au Lopinavir et ritonavir[1]

Nombre de substitutions initiales des inhibiteurs de la protéase[1]	Étude 888 (un seul inhibiteur de la protéase-prétraités[2], naïfs aux INNTI) n=130	Étude 765 (un seul inhibiteur de la protéase-prétraités [3], naïfs aux INNTI) n=56	Étude 957 (plusieurs inhibiteurs de la protéase-prétraités[4], naïfs aux INNTI) n=50
0-2	76/103 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 ou plus	0/1 (0%)	N/D	1/4 (25%)

[1] Les substitutions considérées lors de l'analyse ont inclus L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T, et I84V.
[2] 43% indinavir, 42% nelfinavir, 10% ritonavir, 15% saquinavir.
[3] 41% indinavir, 38% nelfinavir, 4% ritonavir, 16% saquinavir.
[4] 86% indinavir, 54% nelfinavir, 80% ritonavir, 70% saquinavir.

La réponse virologique au traitement par Lopinavir et ritonavir à l'égard de la sensibilité phénotypique initiale au lopinavir a été examinée lors de l'étude 957. Dans cette étude 56 patients naïfs aux INNTI avec l'ARN du VIH >1 000 copies/ml malgré un traitement antérieur avec au moins deux inhibiteurs de la protéase sélectionnés parmi l'indinavir, le nelfinavir, le ritonavir et le saquinavir ont été randomisés pour recevoir l'une des deux doses de Lopinavir et ritonavir en association avec l'éfavirenz et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Les valeurs de la CE_{50} du lopinavir contre les 56 isolats viraux initiaux variaient de 0,5 à 96 fois les valeurs de la CE_{50} de type sauvage. Cinquante-cinq pour cent (31/56) de ces isolats initiaux ont affiché une sensibilité réduite >4 fois au lopinavir. Ces 31 isolats présentaient une réduction médiane de la sensibilité au lopinavir de 18 fois. La réponse au traitement par une sensibilité initiale au lopinavir est présentée dans le tableau 21.

Table 21. Réponse de l'ARN du VIH-1 à la 48e semaine par une sensibilité initiale au lopinavir[1]

Sensibilité initiale au lopinavir[2]	ARN du VIH-1 <400 copies/ml (%)	ARN du VIH-1 <50 copies/ml (%)
<10 fois	25/27 (93%)	22/27 (81%)
>10 et <40 fois	11/15 (73%)	9/15 (60%)
≥ 40 fois	2/8 (25%)	2/8 (25%)

[1] La sensibilité au lopinavir a été déterminée par une technologie phénotypique de recombinaison réalisée par Virologic.
[2] Changement du nombre de fois de la sensibilité de type sauvage.

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogenèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Carcinogenèse

L'association lopinavir/ritonavir a été évaluée pour déterminer le risque carcinogène lors d'une administration orale par gavage chez la souris et le rat pour un maximum de 104 semaines. Les résultats ont montré une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires bénins et une augmentation de l'incidence associée des adénomes hépatocellulaires plus le carcinome chez les mâles et les femelles chez la souris et chez les mâles chez le rat à des doses qui ont produit environ 1,6 à 2,2 fois (souris) et 0,5 fois (rats) l'exposition humaine (selon la mesure de l'$ASC_{0-24 heures}$) à la dose recommandée de 400/100 mg de Lopinavir et ritonavir deux fois par jour. L'administration de lopinavir/ritonavir n'a pas entraîné une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tout autre néoplasme bénin ou malin chez la souris ou le rat.

Des études de la carcinogénicité chez la souris et le rat ont été menées sur le ritonavir. Chez la souris mâle, il y a eu une augmentation dépendante de la dose de l'incidence des adénomes et des adénomes carcinomes associés dans le foie. Selon les mesures de l'ASC, l'exposition à la dose élevée a été environ de 4 fois pour les mâles par rapport à l'exposition humaine avec la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg de Lopinavir et ritonavir deux fois par jour). Aucun effet carcinogène n'a été observé chez les femelles aux doses testées. L'exposition à dose élevée a été d'environ 9 fois pour les femelles par rapport à l'exposition chez l'homme. Il n'y a eu aucun effet carcinogène chez le rat. Lors de cette étude, l'exposition à la dose élevée a été d'environ 0,7 fois celle de l'exposition chez l'homme avec le traitement de 400/100 mg de Lopinavir et ritonavir deux fois par jour. Sur la base des expositions obtenues lors des études chez l'animal, l'importance des effets observés est inconnue.

Mutagenèse

Ni le lopinavir ni le ritonavir s'est avéré mutagène ou clastogène dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris le test de mutation bactérienne inverse d'Ames à l'aide de *S. typhimurium* et *E. coli*, le test du lymphome de la souris, le test du micronoyau de la souris et les aberrations chromosomiques des lymphocytes humains.

Altération de la fertilité

Le lopinavir en association avec le ritonavir à un ratio de 2:1 n'a produit aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles à des taux de 10/5, 30/15 ou 100/50 mg/kg/jour. Selon les mesures de l'ASC, les expositions chez le rat à des doses élevées ont été d'environ 0,7 fois pour le lopinavir et 1,8 fois pour le ritonavir les expositions chez l'homme à la dose thérapeutique recommandée (400/100 mg deux fois par jour).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Patients adultes sans traitement antirétroviral préalable

Étude 863: Lopinavir et ritonavir gélules deux fois par jour + stavudine + lamivudine par rapport au nelfinavir trois par jour + stavudine + lamivudine

L'étude 863 était un essai randomisé, en double aveugle, multicentrique, comparant le traitement par Lopinavir et ritonavir gélules (400/100 mg deux fois par jour) plus la stavudine et la lamivudine versus le nelfinavir (750 mg trois par jour) plus la stavudine et la lamivudine chez 653 patients naïfs de traitement antirétroviral. L'âge moyen des patients était de 38 ans (intervalle: 19 à 84 ans), 57% étaient de race blanche et 80% étaient de sexe masculin. Le nombre moyen initial de cellules CD4+ était de 259 cellules/mm³ (intervalle: 2 à 949 cellules/mm³) et la valeur moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 plasmatique était de 4,9 log_{10} copies/ml (intervalle: 2,6 à 6,8 log_{10} copies/ml).

La réponse au traitement et les résultats du traitement randomisé sont présentés dans le tableau 22.

Tableau 22. Résultats du traitement randomisé à la 48e semaine (étude 863)

Résultat	Lopinavir et ritonavir +d4T+3TC (N = 326)	Nelfinavir+d4T+3TC (N = 327)
Répondeur[1]	75%	62%
Échec virologique[2] Rebond Jamais supprimé à la 48e semaine	9% 7% 2%	25% 15% 9%
Décès	2%	1%
Abandon dû aux effets indésirables	4%	4%
Abandon pour d'autres raisons[3]	10%	8%

[1] Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la 48e semaine.
[2] Comprend le rebond et l'échec viraux confirmés pour atteindre une concentration confirmée < 400 copies/ml à la 48e semaine.
[3] Comprend les patients perdus de vue, l'abandon par le patient, des cas de non-conformité, violation du protocole et d'autres raisons. Le total d'abandons à la 48e semaine, y compris les patients qui ont interrompu suite à l'échec virologique, a été de 17% dans le groupe lopinavir/ritonavir et de 24% dans le groupe du nelfinavir.

À la 48e semaine de traitement, il y a eu une proportion statistiquement et significativement plus élevée de patients dans le groupe lopinavir et ritonavir par rapport au groupe du nelfinavir avec l'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml (75% vs. 62%, respectivement) et l'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml (67% vs. 52%, respectivement). La réponse au traitement par les sous-groupes au taux initial de l'ARN du VIH est présentée dans le tableau 23.

Tableau 23. Proportion des répondeurs à la 48e semaine par la charge virale initiale (étude 863)

Charge virale initiale (ARN du VIH-1 copies/ml)	Lopinavir et ritonavir +d4T+3TC		n	Nelfinavir +d4T+3TC		n
	<400 copies/ ml[1]	<50 copies/ ml[2]		<400 copies/ ml[1]	<50 copies/ ml[2]	
< 30000	74%	71%	82	79%	72%	87
≥ 30000 à < 100000	81%	73%	79	67%	54%	79
≥ 100000 à < 250000	75%	64%	83	60%	47%	72
≥ 250000	72%	60%	82	44%	33%	89

[1] Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la 48e semaine.
[2] Patients ayant atteint l'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48e semaine.

À la 48e semaine du traitement, l'augmentation moyenne par rapport au départ du nombre de cellules CD4+ a été de 207 cellules/mm³ pour le groupe Lopinavir et ritonavir et de 195 cellules/mm³ pour le groupe du nelfinavir.

Étude 730: Lopinavir et ritonavir comprimés une fois par jour + fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine par rapport au Lopinavir et ritonavir comprimés deux fois par jour + fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine.

L'étude 730 était un essai randomisé, en ouvert, multicentrique comparant le traitement par Lopinavir et ritonavir 800/200 mg une fois par jour plus le fumarate de ténofovir disoproxil (FTD) et l'emtricitabine versus Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour plus le fumarate de ténofovir disoproxil et l'emtricitabine chez 664 patients naïfs de traitement antirétroviral. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1:1 soit pour recevoir Lopinavir et ritonavir 800/200 mg une fois par jour (n = 333) ou Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour (n = 331). Une stratification plus poussée au sein de chaque groupe était de 1:1 (comprimé vs. gélule). Les patients ayant reçu les gélules sont passés aux comprimés à la 8e semaine et ont été maintenus sous leur régime posologique randomisé. Des patients ont reçu 200 mg d'emtricitabine une fois par jour et 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour. L'âge moyen des patients enregistrés était de 39 ans (intervalle: 19 à 71ans) ; 75% étaient de race blanche et 78% étaient de sexe masculin. Le nombre moyen initial de cellules CD4+ était de 216 cellules/mm³ (intervalle: 20 à 775 cellules/mm³) et la valeur moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 plasmatique était de 5,0 log_{10} copies/ml (intervalle: 1,7 à 7,0 log_{10} copies/ml).

La réponse au traitement et les résultats du traitement randomisé à la 48e semaine sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24. Résultats du traitement randomisé à la 48e semaine (étude 730)

Résultat	Lopinavir et ritonavir une fois par jour +FTD+FTC (n = 333)	Lopinavir et ritonavir deux fois par jour +FTD+FTC (n = 331)
Répondeur[1]	78%	77%
Échec virologique[2] Rebond Jamais supprimé à la 48e semaine	10% 5% 5%	8% 5% 3%
Décès	1%	<1%
Abandon dû aux effets indésirables	4%	3%
Abandon pour d'autres raisons[3]	8%	11%

[1] Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48 semaine.
[2] Comprend le rebond et l'échec viraux confirmés pour atteindre une concentration confirmée <50 copies/ml à la 48e semaine
[3] Comprend les patients perdus de vue, l'abandon par le patient, des cas de non-conformité, violation du protocole et d'autres raisons.

Après 48 semaines de traitement, 78% des patients dans le groupe Lopinavir et ritonavir une fois par jour et 77% dans le groupe Lopinavir et ritonavir deux fois par jour ont obtenu et maintenu l'ARN du VIH-1 <50 copies/ml (intervalle de confiance à 95% pour la différence, -5,9% à 6,8%). Les augmentations moyennes du nombre de cellules CD4+ à la 48e semaine étaient de 186 cellules/mm³ pour le groupe Lopinavir et ritonavir une fois par jour et de 198 cellules/mm³ pour le groupe Lopinavir et ritonavir deux fois par jour.

14.2 Patients adultes ayant déjà reçu un traitement antirétroviral

Étude 888: Lopinavir et ritonavir gélules deux fois par jour + névirapine + INTI par rapport à/aux l'inhibiteur(s) de la protéase sélectionné(s) par les chercheurs + névirapine + INTI

L'étude 888 était un essai randomisé, en ouvert, multicentrique, comparant le traitement par Lopinavir et ritonavir gélules (400/100 mg deux fois par jour) plus la névirapine et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse versus un des inhibiteur(s) de la protéase sélectionné(s) par les chercheurs plus la névirapine et des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez 288 patients prétraités par un seul inhibiteur de la protéase, naïfs de traitement par inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). L'âge moyen des patients était de 40 ans (intervalle : 18 à 74 ans), 68% ont étaient caucasiens et 86% étaient de sexe masculin. Le nombre moyen initial de cellules CD4+ était de 322 cellules/mm³ (intervalle: 10 à 1059 cellules/mm³) et la valeur moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 plasmatique était de 4,1 log_{10} copies/ml (intervalle: 2,6 à 6,0 log_{10} copies/ml).

La réponse au traitement et les résultats du traitement randomisé à la 48e semaine sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25. Résultats du traitement randomisé à la 48e semaine (étude 888)

Résultat	Lopinavir et ritonavir + névirapine + INTI (n = 148)	Inhibiteur (s) de la protéase sélectionné (s) par les chercheurs + névirapine + INTI (n = 140)
Répondeur[1]	57%	33%
Échec virologique[2] Rebond Jamais supprimé à la 48e semaine	24% 11% 13%	41% 19% 23%
Décès	1%	2%
Abandon dû aux effets indésirables	5%	11%
Abandon pour d'autres raisons[3]	14%	13%

[1] Patients ayant atteint et maintenu une concentration confirmée en ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la 48e semaine.
[2] Comprend le rebond et l'échec viraux confirmés pour atteindre une concentration confirmée <50 copies/ml à la 48e semaine.
[3] Comprend les patients perdus de vue, l'abandon par le patient, des cas de non-conformité, violation du protocole et d'autres raisons

Après 48 semaines de traitement, la proportion des patients dont l'ARN du VIH-1 était< 400 copies/ml, était statistiquement et significativement plus élevée pour le groupe de patients traités par Lopinavir et ritonavir par rapport à celle du groupe de patients traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la protéase sélectionnés par les chercheurs (57% vs. 33%, respectivement).

Après 48 semaines de traitement, l'augmentation, par rapport à la quantité initiale du nombre de cellules CD4+, était de 111 cellules/mm³ pour le groupe de patients traités par Lopinavir et ritonavir et de 112 cellules/mm³ pour le groupe de patients traités par un ou plusieurs inhibiteurs de la protéase sélectionnés par les chercheurs.

Étude 802: Lopinavir and ritonavir comprimés 800/200 mg une fois par jour versus 400/100 mg deux fois par jour lorsque co-administrés avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse chez des sujets prétraités par des antirétroviraux, infectés par le VIH-1.

M06-802 était une étude en ouvert aléatoire comparant la tolérance, la tolérabilité et l'activité antivirale des doses de comprimés de Lopinavir et ritonavir prises une fois et deux fois par jour chez 599 sujets avec des charges virales détectables lors de la prise de leur traitement antiviral habituel. Parmi les patients enregistrés, 55% des patients des deux groupes de traitement n'ont pas été prétraités par un inhibiteur de la protéase, et 81 à 88% ont reçu des INNTI préalablement, dans le cadre de traitement anti-VIH. Les patients ont été sélectionnés aléatoirement dans un rapport 1:1 soit pour recevoir Lopinavir et ritonavir 800/200 mg une fois par jour (n = 300) soit Lopinavir et ritonavir 400/100 mg deux fois par jour (n = 299). Les patients ont reçu au moins deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sélectionnés par les chercheurs. L'âge moyen des patients enregistrés était de 41 ans (entre 21 et 73 ans); 51% ont étaient caucasiens et 66% étaient des hommes. La quantité moyenne par rapport à la quantité initiale de cellules CD4+ était de 254 cellules/mm³ (entre 4 et 952 cellules/mm³) et la concentration plasmatique moyenne initiale d'ARN du VIH-1 était de 4,3 log_{10} copies/ml (entre 1,7 et 6,6 log_{10} copies/ml).

La réponse au traitement et les résultats du traitement aléatoire à la 48e semaine sont présentés dans le tableau 26.

Tableau 26. Résultats du traitement randomisé à la 48e semaine (étude 802)

Résultat	Lopinavir et ritonavir une fois par jour + INTI (n = 300)	Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + INTI (n = 299)
Succès virologique (ARN du VIH-1<50 copies ml)	57%	54%
Échec virologique[1]	22%	24%
Aucune donnée virologique pendant la semaine 48		
Interruption de l'étude dues aux effets indésirables ou au décès[2]	5%	7%
Interruption de l'étude pour d'autres raisons[3]	13%	12%
Données manquantes pendant l'intervalle de temps, mais en cours d'analyse	3%	3%

[1] Inclut les patients qui ont arrêté avant la 48e semaine par manque ou perte d'efficacité et les patients avec l'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml à la 48e semaine.
[2] Inclut les patients qui ont arrêté pour cause d'effets indésirables ou de décès à tout moment entre le 1er jour et la 48e semaine, si cela n'a entraîné aucune donnée virologique sur le traitement à la 48ème semaine.
[3] Inclut le retrait du consentement, les patients perdus de vue, des cas de non-conformité, les violations du protocole et d'autres raisons

Après 48 semaines de traitement, la variation moyenne par rapport à la quantité initiale du nombre de cellules CD4+ était de135 cellules/mm³ pour le groupe une fois par jour et de 122 cellules/mm³ pour les groupes de deux fois par jour.

14.3 Autres études appuyant l'approbation chez des patients adultes

Étude 720: Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + stavudine + lamivudine

Étude 765: Lopinavir et ritonavir deux fois par jour + névirapine + INTI

L'étude 720 (patients naïfs de traitements antirétroviraux) et l'étude 765 (patients prétraités par un inhibiteur de la protéase) étaient des essais aléatoires, en aveugle, et multicentriques, évaluant le traitement par Lopinavir et ritonavir jusqu'à trois niveaux de dose (200/100 mg deux fois par jour [720 seulement], 400/100 mg deux fois par jour et 400/200 mg deux fois par jour). Lors de l'étude 720, tous les patients sont passés à 400/100 mg deux fois par jour entre la 48e et 72e semaine. Les patients de l'étude 720 avaient eu une moyenne d'âge de 35 ans, 70% étaient caucasiens et 96% étaient des hommes, tandis que les patients de l'étude 765 avaient une moyenne d'âge de 40 ans, 73% étaient caucasiens et 90% étaient des hommes. Les quantités moyennes initiales (plage) de cellules CD4+ des patients des études 720 et 765 étaient respectivement de 338 (entre 3 et 918) et 372 (entre 72 et 807) cellules/mm³. Les concentrations plasmatiques moyennes initiales (plage) d'ARN du VIH-1 des patients des études 720 et 765 étaient respectivement de 4,9 (entre 3,3 et 6,3) et 4 (entre 2,9 et 5,8) log_{10} copies/ml.

Après 360 semaines de traitement dans l'étude 720, la proportion des patients avec ARN du VIH < 400 (< 50) copies/ml était de 61% (59%) [n = 100]. Parmi les patients ayant effectué les 360 semaines de traitement avec des mesures de la quantité de cellules CD4 (n=60), l'augmentation moyenne (médiane) du nombre de cellules CD4+ était de 501 (457) cellules/mm³. Trente-neuf patients (39%) ont abandonné l'étude, dont 13 (13%) abandons dus aux effets indésirables et 1 (1%) décès.

Après 144 semaines de traitement dans l'étude 765, la proportion de patients avec ARN du VIH< 400 (< 50) copies/ml a été de 54% (50%) [n = 70], et l'augmentation moyenne correspondante du nombre de cellules CD4+ était de 212 cellules/mm³. Vingt-sept patients (39%) ont abandonné l'étude, dont 5 (7%) abandons dus aux effets indésirables et 2 (3%) décès.

14.4 Études pédiatriques

L'étude 940 a été un essai ouvert, multicentrique évaluant le profil pharmacocinétique, la tolérabilité, l'innocuité et l'efficacité de Lopinavir et ritonavir solution orale contenant du lopinavir 80 mg/ml et du ritonavir 20 mg/ml chez 100 patients pédiatriques naïfs (44%) et prétraités (56%) par des antirétroviraux. Tous les patients étaient naïfs aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Les patients ont été sélectionnés aléatoirement soit pour recevoir 230mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m² soit pour recevoir 300mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m². Les patients naïfs ont également reçu de la lamivudine et de la stavudine. Les patients prétraités ont reçu de la névirapine, et jusqu'à deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les profils d'innocuité, d'efficacité et pharmacocinétique des deux régimes posologiques ont été évalués après trois semaines de traitement chez chaque patient. Après l'analyse de ces données, tous les patients ont continué avec une dose de 300 mg de lopinavir/75mg de ritonavir par m². Les patients avaient une moyenne d'âge de 5 ans (entre 6 mois et 12 ans) avec 14% de moins de 2 ans. Le nombre moyen initial de cellules CD4+ était de 838 cellules/mm³ et la concentration plasmatique initiale d'ARN du VIH-1 était de 4,7 log_{10} copies/ml.

Après 48 semaines de traitement, la proportion des patients qui ont obtenu et maintenu un ARN de VIH-1< 400 copies/ml était de 80% pour les patients naïfs d'antirétroviraux et de 71% pour les patients prétraités par des antirétroviraux. L'augmentation moyenne par rapport à la quantité initiale du nombre de cellules CD4+ était de 404 cellules/mm³ pour les patients naïfs d'antirétroviraux et de 284 cellules/mm³ pour les patients prétraités par des antirétroviraux traités pendant 48 semaines. À la 48e semaine, deux patients (2%) ont prématurément abandonné l'étude. Un patient naïf d'antirétroviraux a prématurément abandonné consécutivement à un effet indésirable, tandis qu'un patient prétraité par des antirétroviraux a prématurément abandonné consécutivement à un événement lié au VIH-1.

La sélection posologique chez les patients pédiatriques était fondée sur les points suivants :

- Parmi les patients âgés de 14 jours à 6 mois recevant 300/75 mg/m² deux fois par jour sans névirapine, les concentrations plasmatiques étaient plus faibles que celles observées chez les adultes ou des enfants plus âgés. Cette dose a entraîné un ARN du VIH-1< 400 copies/ml chez 55% des patients (70% chez ceux ayant débuté le traitement à l'âge de<6 semaines).
- Parmi les patients âgés de 6 mois à 12 ans, les régimes thérapeutiques 230/57,5 mg/m² solution orale deux fois par jour sans névirapine, et 300/75mg/m² solution orale deux fois par jour avec névirapine, ont fourni des concentrations plasmatiques de lopinavir similaires à celles obtenues chez les adultes recevant le schéma thérapeutique 400/100 mg deux fois par jour (sans névirapine). Ces doses ont entraîné un bénéfice thérapeutique (proportion des patients avec ARN du VIH-1< 400 copies/ml) similaire à celui observé lors des essais cliniques chez l'adulte.
- Parmi les patients âgés de 12 à 18 ans recevant 400/100mg/m² ou 480/120mg/m² (avec éfavirenz) deux fois par jour, les concentrations plasmatiques étaient de 60 à 100% plus élevées que chez les patients âgés de 6 à 12 ans recevant 230/57,5mg/m². La clairance moyenne apparente était similaire à celle observée chez les adultes recevant la dose standard et chez les patients âgés de 6 mois à 12 ans. Bien que les modifications de l'ARN du VIH-1 chez les patients en échec de traitement aient été plus faibles que prévues, les données pharmacocinétiques plaident pour l'utilisation d'une posologie similaire à celle utilisée chez les patients âgés de 6 à 12 ans, ne devant pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte.
- Pour toutes les tranches d'âge, la dose de la surface corporelle a été convertie à celle du poids corporel à l'aide de posologie actuelle du patient.

16. COMMENT EST-CE FOURNI/ CONSERVATION ET MANIPULATION

Lopinavir et ritonavir comprimés, USP est disponible dans les concentrations et tailles d'emballage suivantes:

	Lopinavir et ritonavir comprimés, USP 200 mg Lopinavir et 50 mg Ritonavir	Lopinavir et ritonavir comprimés, USP 100 mg Lopinavir et 25 mg Ritonavir
Présentation	Comprimés pelliculés jaunes en forme de gélules marqué « LRT » d'un côté et lisse de l'autre côté.	Comprimés pelliculés jaunes en forme de gélules, biconvexe, marqué « LRT » d'un côté et « J » de l'autre côté.
Taille de la bouteille	Bouteilles de 120 comprimés	Bouteilles de 60 comprimés
Conservation recommandée	Conservez les comprimés de lopinavir et de ritonavir à 20 °C à 25 °C (68°F à 77 °F); excursions autorisées à 15 °C à 30 °C (59 °F à 86 °F). [Voir la température ambiante contrôlée USP.] Distribuer dans le récipient d'origine. À l'intention du patient-utilisateur : il n'est pas recommandé d'exposer ce produit à une humidité élevée en dehors du récipient d'origine pendant plus de 2 semaines.	

17 RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS

Conseiller au patient de lire l'étiquetage du patient approuvé par la FDA (Guide des médicament)

Informations sur l'administration générale *[voir Posologie et administration (2)]*

- Conseiller aux patients de porter une attention particulière à l'administration précise de leur dose afin de minimiser le risque de surdosage ou de sous-dosage accidentels de lopinavir et de ritonavir.
- Conseiller aux soignants d'informer leur fournisseur de soins si le poids de l'enfant change afin de s'assurer que la dose de lopinavir et de ritonavir de l'enfant est ajustée au besoin.
- Informer les patients et les soignants que le lopinavir et les comprimés de ritonavir peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Conseiller aux patients de demeurer sous les soins d'un fournisseur de soins pendant qu'ils prennent le lopinavir et le ritonavir en comprimés et de prendre le lopinavir et le ritonavir en comprimés en association avec d'autres médicaments antirétroviraux tel que prescrit.
- Conseiller aux patients de ne pas modifier la dose ou d'interrompre le traitement sans consulter leur fournisseur de soins. Si une dose de lopinavir et de comprimés de ritonavir est oubliée, les patients doivent prendre la dose dès que possible, puis reprendre leur horaire normal. Cependant, si une dose est omise, le patient ne doit pas doubler la dose suivante.
- Informer les patients qu'il est important de prendre le lopinavir et les comprimés de ritonavir selon un régime posologique régulier, tel qu'indiqué, et d'éviter de manquer des doses, car cela peut entraîner le développement d'une résistance.
- Informer les patients qu'il peut y avoir un plus grand risque de diarrhée avec le régime une fois par jour qu'avec le régime deux fois par jour.
- Informer les patients que le lopinavir et le ritonavir ne guérissent pas l'infection à VIH-1 et qu'ils peuvent continuer à souffrir de maladies associées à l'infection à VIH-1, y compris des infections opportunistes.

Interactions médicamenteuses

Informer les patients que le lopinavir et le ritonavir peuvent interagir avec certains médicaments ; par conséquent, les patients doivent être avisés de signaler à leur fournisseur de soins l'utilisation de tout médicament sur ordonnance, en vente libre ou à base de plantes médicinales comme le millepertuis *[voir Contre-indications (4), Mises en garde et précautions (5.1) et Interactions médicamenteuses (7)]*.

Pancréatite

Aviser les patients qu'une pancréatite a été observée chez les patients recevant du lopinavir et du ritonavir et les aviser d'avertir leur fournisseur de soins s'ils présentent des symptômes tels que nausées, vomissements ou douleur abdominale *[voir Mises en garde et précautions (5.3)]*.

Éruption cutanée

Informer les patients que des éruptions cutanées allant de la nécrolyse épidermique légère à toxique (TEN), le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe, l'urticaire et l'angio-œdème ont été signalées chez des patients recevant le lopinavir et le ritonavir ou ses composants, le lopinavir et/ou le ritonavir. Conseiller aux patients de communiquer avec leur fournisseur de soins s'ils présentent une éruption cutanée pendant qu'ils prennent du lopinavir et du ritonavir *[voir Effets indésirables (6.1)]*.

Hépatotoxicité

Une maladie hépatique préexistante, y compris l'hépatite B ou C, peut s'aggraver avec l'utilisation du lopinavir et du ritonavir. Cela peut être de présenter sous forme d'une aggravation de l'élévation des transaminases ou une décompensation hépatique. Aviser les patients que leurs tests de la fonction hépatique devront faire l'objet d'une surveillance étroite, surtout pendant les premiers mois de traitement par le lopinavir et le ritonavir, et qu'ils doivent aviser leur fournisseur de soins s'ils présentent des signes et symptômes d'aggravation d'une maladie hépatique, notamment une perte d'appétit, une douleur abdominale, un ictère et une démangeaison de la peau *[voir Mises en garde et précautions (5.4)]*.

Prolongation de l'intervalle QT et PR

Aviser les patients que le lopinavir et le ritonavir peuvent modifier l'électrocardiogramme (p. ex., prolongation de l'intervalle PR et/ou QT) et qu'il est nécessaire de consulter leur fournisseur de soins s'ils présentent des symptômes comme des vertiges, des étourdissements, un rythme cardiaque anormal ou une perte de conscience *[voir Mises en garde et précautions (5.5, 5.6)]*.

Diabète sucré/hyperglycémie

Informer les patients que de nouveaux cas de diabète ou d'exacerbation du diabète sucré préexistant et d'hyperglycémie ont été signalés pendant l'utilisation du lopinavir et du ritonavir. Conseiller aux patients d'aviser leur fournisseur de soins s'ils présentent des signes et symptômes de diabète sucré, y compris des mictions fréquentes, une soif excessive, une faim extrême ou une perte de poids inhabituelle et/ou une augmentation de la glycémie lorsqu'ils prennent du lopinavir ou du ritonavir, car ils pourraient devoir modifier leur traitement du diabète ou nécessiter un nouveau traitement *[voir Mises en garde et précautions (5.7)]*.

Syndrome de reconstitution immunitaire

Informer les patients que des cas de syndrome de reconstitution immunitaire ont été signalés chez des patients infectés par le VIH traités par un traitement antirétroviral combiné, y compris le lopinavir et le ritonavir *[voir Mises en garde et précautions (5.8)]*.

Troubles lipidiques

Aviser les patients que le traitement par le lopinavir et le ritonavir peut entraîner une augmentation importante de la concentration de cholestérol total et de triglycérides *[voir Mises en garde et précautions (5.9)]*.

Redistribution des graisses

Aviser les patients que la redistribution ou l'accumulation de graisse corporelle peut se produire chez les patients recevant un traitement antirétroviral et que la cause et les effets à long terme de ces conditions sur la santé ne sont pas connus pour le moment *[voir Mises en garde et précautions (5.10)]*.

Patients atteints d'hémophilie

Aviser les patients hémophiles qu'ils peuvent avoir des saignements plus abondants lorsqu'ils sont traités avec des inhibiteurs de protéase comme le lopinavir et le ritonavir *[voir Mises en garde et précautions (5.11)]*.

Allaitement

Dire aux femmes infectées par le VIH-1 de ne pas allaiter car le VIH-1 peut être transmis au bébé dans le lait maternel *[voir Utilisation chez les populations particulières (8.2)]*.

Lopinavir et Ritonavir comprimés 200 mg 50 mg et 100 mg/25 mg

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

CIPLA LTD.
MIDC, Patalganga INDE.
Rév : 12/2018

21079232