

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lopinavir e ritonavir Sandoz 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir e 50 mg di ritonavir.  
Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Lopinavir e ritonavir Sandoz sono compresse gialle, ovali, biconvesse, rivestite con film (19.00 x 10.20 mm), con impresso "H" su un lato e "L3" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Lopinavir e ritonavir Sandoz è indicato, in associazione con altri medicinali antiretrovirali, per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini di età superiore ai 2 anni con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1).

La scelta di Lopinavir e ritonavir Sandoz per il trattamento di pazienti con infezione HIV-1 e con precedente esperienza di inibitori della proteasi deve basarsi su test di resistenza virale individuale e sulla storia dei trattamenti precedenti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lopinavir e ritonavir Sandoz deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV. Le compresse rivestite con film di Lopinavir e ritonavir Sandoz devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate.

#### Posologia

##### *Adulti e adolescenti*

La dose standard raccomandata di Lopinavir e ritonavir Sandoz è 400/100mg compresse rivestite con film (2 compresse da 200/50mg) due volte al giorno in associazione o meno ai pasti. Ai pazienti adulti, nei casi in cui la somministrazione once-daily è considerata necessaria al fine di ottimizzare l'aderenza alla terapia, Lopinavir e ritonavir Sandoz compresse rivestite con film può essere somministrato al dosaggio 800/200 mg compresse rivestite con film (4 compresse da 200/50 mg) una volta al giorno in associazione o meno ai pasti. L'uso del dosaggio once-daily deve essere limitato a quei pazienti adulti che hanno solamente pochissime mutazioni associate all'inibitore della proteasi (PI) (es. meno di 3 mutazioni PI in accordo ai risultati degli studi clinici, vedere paragrafo 5.1 per la descrizione completa della popolazione) e si deve tener conto del rischio di una minore soppressione virologica sostenuta (vedere sezione 5.1) e un maggiore rischio di diarrea (vedere sezione 4.8) se paragonato al dosaggio standard raccomandato due volte al giorno. Una soluzione orale è disponibile per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire. La soluzione orale di lopinavir/ritonavir può essere disponibile per i pazienti che non possono assumere compresse rivestite con film.

##### *Popolazione pediatrica (2 anni di età o superiore)*

La dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz in compresse rivestite con film raccomandata per gli adulti (pari a 400/100 mg due volte al giorno) può essere utilizzata anche nei bambini che hanno un peso di 40 kg o superiore, oppure se l'Area di Superficie Corporea (Body Surface Area = BSA)\* risulti superiore a 1,4 m<sup>2</sup>.

Per i bambini che hanno un peso inferiore a 40 kg o che presentano una BSA compresa tra 0,5 e 1,4 m<sup>2</sup>, e in grado di deglutire le compresse rivestite con film, fare riferimento alla tabella relativa alle indicazioni di dosaggio riportata sotto. Per bambini che non sono in grado di deglutire le compresse rivestite con film, sono disponibili altre forme farmaceutiche. Lopinavir e ritonavir Sandoz somministrato una volta al giorno non è stato valutato nei pazienti pediatrici.

\* la Superficie Corporea può essere calcolata con la seguente equazione:

$$BSA (m^2) = \sqrt{(Altezza (cm) \times Peso (kg) / 3600)}$$

#### *Bambini di età inferiore ai 2 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Lopinavir e ritonavir Sandoz non sono ancora state stabilite nei bambini di età inferiore ai 2 anni. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2 ma nessuna raccomandazione su una posologia può essere fatta.

#### *Terapia concomitante: efavirenz o nevirapina*

La tabella seguente contiene le indicazioni di dosaggio sulla base della BSA per Lopinavir e ritonavir Sandoz compresse rivestite con film quando somministrato in combinazione con efavirenz o nevirapina nei bambini in grado di deglutire le compresse rivestite con film intere. Alcuni di questi dosaggi non sono ottenibili con Lopinavir e ritonavir Sandoz.

<b>Linea guida per il dosaggio pediatrico se in combinazione con efavirenz o nevirapina</b>	
Area di Superficie Corporea (m <sup>2</sup> )	Dosaggio raccomandato di lopinavir/ritonavir (mg) due volte al giorno*
> 0.5 to < 0.8	200/50 mg
> 0.8 to < 1.2	300/75 mg <sup>†</sup>
≥ 1.2 to < 1.4	400/100 mg
> 1.4	500/125 mg <sup>†</sup>

\*Le compresse rivestite con film di Lopinavir e ritonavir Sandoz non devono essere masticate, divise o frantumate.

† Poiché le compresse rivestite con film di Lopinavir e ritonavir Sandoz non devono essere rotte, questa dose non può essere raggiunta con questo medicinale.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti HIV positivi che presentano una compromissione epatica di grado medio o moderato, è stato osservato un incremento di circa il 30% della concentrazione di lopinavir, non ci si aspetta però che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 5.2). Non si dispone di dati relativi a pazienti affetti da compromissione epatica grave. Lopinavir e ritonavir Sandoz non deve essere somministrato a questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

#### *Danno renale*

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non si attendono aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti affetti da danno renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

#### *Gravidanza e postparto*

- Nessun aggiustamento della dose è richiesto per lopinavir/ritonavir durante la gravidanza e il postparto.

- La monosomministrazione giornaliera di lopinavir/ritonavir non è raccomandata per donne in gravidanza a causa della mancanza di dati farmacocinetici e clinici.

#### Modo di somministrazione:

Le compresse rivestite con film di Lopinavir e ritonavir Sandoz sono somministrate per via orale e devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate. Le compresse rivestite con film di Lopinavir e ritonavir Sandoz possono essere assunte con o senza cibo.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Grave insufficienza epatica.

Lopinavir e ritonavir Sandoz contiene lopinavir e ritonavir che sono entrambi inibitori del citocromo P450 isoforme CYP3A. Lopinavir e ritonavir Sandoz non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali le elevate concentrazioni plasmatiche sono associate a effetti avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita. Questi medicinali comprendono:

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe	Razionale
<i>Concomitante incremento dei livelli del medicinale</i>		
Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa <sub>1</sub>	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che possono portare a grave ipotensione. La somministrazione concomitante di alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Antiarritmici	Amiodarone, dronedarone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone e dronedarone. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o altre gravi reazioni avverse.
Antibiotici	Acido fusidico	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico. La somministrazione concomitante di acido fusidico è controindicata nelle infezioni dermatologiche (vedere paragrafo 4.5).
Antigottosi	Colchicina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di colchicina. Possibili reazioni gravi e/o pericolose per la vita in pazienti con insufficienza renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Anti-istamine	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questi medicinali.
Antipsicotici/neurolettici	Pimozide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di pimozide. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi anomalie ematologiche, o altri gravi effetti avversi da parte di questo medicinale.
	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che può portare al coma. La somministrazione concomitante con quetiapina è

		controindicata (vedere paragrafo 4.5)
Alcaloidi dell'ergot	Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche dei derivati dell'ergot che portano a tossicità acuta da ergot, incluso vasospasmo ed ischemia.
Medicinali per la motilità gastrointestinale	Cisapride	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di cisapride. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questo medicinale.
Inibitori della HMG Co-A Reduttasi	Lovastatina, simvastatina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lovastatina e simvastatina; di conseguenza, aumento del rischio di miopatia inclusa rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).
Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)	Avanafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di avanafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
	Sildenafil	Controindicato solamente quando impiegato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH). Aumento delle concentrazioni plasmatiche di sildenafil. Di conseguenza, aumento della possibilità di reazioni avverse associate a sildenafil (che includono ipotensione e sincope). Vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5 per la co-somministrazione di sildenafil nei pazienti con disfunzione erettile.
	Vardenafil	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di vardenafil (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Sedativi/ipnotici	Midazolam orale, triazolam	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di midazolam orale e triazolam. Di conseguenza, aumento del rischio di estrema sedazione e di depressione respiratoria da parte di questi medicinali. Per le precauzioni nella somministrazione parenterale di midazolam, vedere paragrafo 4.5.
<b>Diminuzione del livello di lopinavir/ritonavir</b>		
Preparazioni a base di erbe	Erba di S. Giovanni	Preparazioni erboristiche contenenti l'erba di S. Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ) a causa del rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche e di riduzione degli effetti clinici di lopinavir e ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Pazienti con condizioni coesistenti

##### *Insufficienza epatica*

La sicurezza e l'efficacia di lopinavir/ritonavir non è stata stabilita in pazienti con significativi e concomitanti patologie epatiche. Lopinavir e ritonavir Sandoz è controindicato in pazienti con danno epatico di grado severo (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con epatite cronica di tipo B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di associazione hanno un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente

fatali. In caso di concomitante terapia antivirale per epatiti di tipo B o C, fare riferimento alle informazioni sul prodotto relative a questi tipi di medicinali.

Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa l'epatite cronica, hanno una maggiore frequenza di anomalie della funzione epatica, nel corso di terapia antiretrovirale di associazione e devono essere monitorati seguendo le pratiche standard. Se si evidenzia un peggioramento della patologia epatica in tali pazienti, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Elevati livelli delle transaminasi con o senza elevati livelli di bilirubina sono stati riportati in soggetti HIV-1 monoinfetti ed in individui trattati per profilassi post esposizione già da 7 giorni dopo l'inizio del trattamento con lopinavir/ritonavir in associazione ad altri agenti antiretrovirali. In alcuni casi la disfunzione epatica era grave.

Prima di iniziare la terapia con lopinavir/ritonavir si devono condurre appropriati test di laboratorio e deve essere eseguito uno stretto monitoraggio durante il trattamento.

#### *Danno renale*

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non si attendono aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti affetti da insufficienza renale. Poiché lopinavir e ritonavir sono altamente legati alle proteine plasmatiche, la loro significativa rimozione attraverso l'emodialisi o la dialisi peritoneale è improbabile.

#### *Emofilia*

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartrosi spontanee in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possibile continuare il trattamento con inibitori della proteasi o riprenderlo nel caso fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto essere informati circa la possibilità di un aumento di tali episodi emorragici.

#### *Pancreatite*

Sono stati riportati casi di pancreatite in pazienti trattati con Lopinavir e ritonavir Sandoz, inclusi quelli che hanno sviluppato una ipertrigliceridemia. Nella maggior parte di questi casi i pazienti hanno avuto una storia precedente di pancreatite e/o concomitante terapia con altri medicinali associati alla pancreatite. Marcati aumenti dei trigliceridi sono un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatiti. Pazienti affetti da malattia da HIV in stadio avanzato possono essere a rischio di aumento dei trigliceridi e pancreatite.

Una pancreatite deve essere presa in considerazione qualora si verificano sintomi clinici (quali nausea, vomito, dolore addominale) o anomalie nei parametri di laboratorio (quali aumento del valore della lipasi o dell'amilasi sierica) che suggeriscano una pancreatite. Pazienti che manifestano questi segni o sintomi devono essere valutati e la terapia con Lopinavir e ritonavir Sandoz deve essere sospesa se c'è una diagnosi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8).

#### *Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione*

Nei soggetti HIV positivi con immunodeficienza di grado severo, al momento della scelta della terapia antiretrovirale combinata (CART), è possibile che si manifesti una reazione infiammatoria ad agenti patogeni opportunisti asintomatici o residui, in grado di provocare condizioni cliniche sfavorevoli o di aggravare la sintomatologia legata alla malattia. In genere, tali reazioni, sono state riscontrate durante le prime settimane o nel corso dei primi mesi di terapia. Evidenze cliniche che devono essere segnalate, sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche diffuse o localizzate, la polmonite da *Pneumocystis Jiroveci*. Ogni sintomo di tipo infiammatorio deve essere valutato e trattato qualora fosse ritenuto necessario.

Durante la immunoricostruzione immunitaria sono state riportate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves); comunque, il tempo di attacco riportato è molto variabile e può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### *Osteonecrosi*

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcool, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di combinazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

### *Prolungamento dell'intervallo PR*

In alcuni soggetti adulti sani è stato dimostrato che lopinavir/ritonavir determina un modesto prolungamento asintomatico dell'intervallo PR. Sono stati riportati rari casi di blocco atrio-ventricolare di 2° e 3° grado in soggetti con sottostante malattia cardiaca strutturale e anomalie del sistema di conduzione pre-esistenti o in pazienti che assumevano medicinali noti per causare un prolungamento dell'intervallo PR (quali verapamil o atazanavir). In questi pazienti, Lopinavir e ritonavir Sandoz deve essere utilizzato con cautela (vedere paragrafo 5.1).

### *Peso e parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### Interazioni con altri medicinali

Lopinavir e ritonavir Sandoz contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori del P450 isoforme CYP3A. Lopinavir e ritonavir Sandoz può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali che sono metabolizzati principalmente dal CYP3A. Questi aumenti delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati possono aumentare o prolungare sia i loro effetti terapeutici che quelli indesiderati (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Potenti inibitori del CYP3A4 come gli inibitori della proteasi possono aumentare l'esposizione alla bedaquilina che potrebbe potenzialmente aumentare il rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina. Pertanto, l'associazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere evitata. Tuttavia, se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).

La co-somministrazione di delamanid con un potente inibitore del CYP3A (come lopinavir/ritonavir) può aumentare l'esposizione al metabolita di delamanid, che è stato associato al prolungamento del QTc. Pertanto, se la co-somministrazione di delamanid con lopinavir/ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.5 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del delamanid).

Sono state riportate reazioni da interazione farmacologica potenzialmente fatali e ad esito fatale in pazienti in trattamento con colchicina e forti inibitori del CYP3A come il ritonavir. La co-somministrazione di colchicina è controindicata in pazienti con danno renale e/o compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La combinazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con:

- tadalafil, indicato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- riociguat non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- vorapaxar non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- acido fusidico nelle infezioni osteo-articolari non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);

- salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5);
- rivaroxaban non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

La combinazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con atorvastatina non è raccomandata. Se l'utilizzo di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la più bassa dose possibile di atorvastatina con attento monitoraggio sulla sicurezza. Si deve inoltre usare cautela e considerare una riduzione del dosaggio se Lopinavir e ritonavir Sandoz è usato in concomitanza con rosuvastatina. Se fosse necessaria una terapia con inibitori della reduttasi HMG-CoA, è consigliato l'uso di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Inibitori della PDE5*

Si deve usare particolare attenzione quando si prescrive sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti che assumono Lopinavir e ritonavir Sandoz. Si prevede che la co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con questi medicinali aumenti sostanzialmente la loro concentrazione e può risultare in effetti indesiderati associati quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista e prolungata erezione (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di avanafil o vardenafil e lopinavir/ritonavir è controindicato (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante di sildenafil prescritto per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con Lopinavir e ritonavir Sandoz è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Si deve usare particolare cautela quando si prescrive Lopinavir e ritonavir Sandoz con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT come: clorfeniramina, chinidina, eritromicina e claritromicina. Inoltre Lopinavir e ritonavir Sandoz può aumentare le concentrazioni dei medicinali somministrati contemporaneamente e questo può dare luogo ad un aumento delle reazioni avverse cardiache a loro associate. Sono stati riportati durante la fase preclinica di lopinavir/ritonavir eventi cardiaci; pertanto non possono escludersi i potenziali effetti cardiaci di Lopinavir e ritonavir Sandoz (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

La co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz e rifampicina non è raccomandata. La rifampicina in combinazione con lopinavir/ritonavir determina importanti riduzioni nelle concentrazioni di lopinavir cui può conseguire una significativa riduzione dell'effetto terapeutico di lopinavir. Un'adeguata esposizione a lopinavir/ritonavir si può ottenere impiegando una più alta dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz, ma questo è associato però ad un più alto rischio di tossicità epatica e gastrointestinale. Pertanto, tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non sia giudicata strettamente necessaria (vedere paragrafo 4.5).

L'utilizzo concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati da CYP3A4, come il budesonide, non è raccomandato, a meno che il potenziale beneficio derivante dalla terapia sia superiore al rischio di effetti sistemici da corticosteroidi, incluse la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

#### Altro

Lopinavir e ritonavir Sandoz non è una cura per l'infezione da HIV o l'AIDS. Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Devono essere prese precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. Coloro che assumono Lopinavir e ritonavir Sandoz possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie correlate con la malattia da HIV e l'AIDS.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Lopinavir e ritonavir Sandoz contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori del citocromo P450 isoforme CYP3A *in vitro*. La somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz con altri medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può produrre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dell'altro medicinale che può aumentare o prolungare gli effetti terapeutici e le reazioni avverse. Lopinavir/ritonavir a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (vedere paragrafo 4.3).

Lopinavir/ritonavir ha mostrato in vivo di indurre il proprio metabolismo e di incrementare la biotrasformazione di alcuni medicinali metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450 (inclusi CYP2C9 E CYP2C19) e dalla glucuronidazione. Questo può risultare in diminuite concentrazioni plasmatiche e potenziale diminuzione dell'efficacia dei medicinali co-somministrati.

I medicinali che sono controindicati per la gravità e l'ampiezza delle interazioni e della potenzialità di provocare effetti avversi sono elencati nel paragrafo 4.3.

Tutti gli studi di interazione, fatto salvo laddove diversamente specificato, sono stati eseguiti utilizzando lopinavir/ritonavir capsule, formulazione che dà un'esposizione di lopinavir all'incirca il 20% inferiore rispetto alle compresse rivestite con film da 200/50 mg.

Le interazioni conosciute e teoriche con i medicinali antiretrovirali e non-antiretrovirali sono elencate nella tabella sottostante.

#### Tabella interazioni

Le interazioni tra lopinavir/ritonavir e medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella sottostante (l'aumento è indicato con "↑", la diminuzione con "↓", nessuna variazione con "↔", una volta al giorno con "QD", due volte al giorno con "BID" e tre volte al giorno con "TID").

Se non diversamente indicato, gli studi sotto riportati sono stati condotti con il dosaggio raccomandato di lopinavir/ritonavir (cioè 400/100 mg due volte al giorno).

<b>Medicinale Co-somministrato per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli di medicinale</b> <b>Variatione della Media Geometrica (%) nella AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b> <b>Meccanismo di interazione</b>	<b>Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir e ritonavir Sandoz</b>
<b>Agenti Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori Nucleosidici/Nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</b>		
Stavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	Nessun aggiustamento della dose necessario.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, zidovudina: le concentrazioni potrebbero essere ridotte a causa di un aumento della glucuronidazione da parte di lopinavir/ritonavir.	Il significato clinico della riduzione di abacavir e zidovudina non è noto.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Nessun aggiustamento della dose necessario. Le maggiori concentrazioni di tenofovir potrebbero potenziare gli effetti indesiderati associati a tenofovir, inclusi i disturbi renali.
<b>Inibitori Non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</b>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	La dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relativa a 400/100 mg BID somministrato da solo)	Lopinavir e ritonavir Sandoz non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con efavirenz.
Nevirapina, 200 mg	Lopinavir:	La dose di Lopinavir e ritonavir



BID	AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Sandoz deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con nevirapina. Lopinavir e ritonavir Sandoz non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con nevirapina.
<u>Etravir in a</u>  (Lopinavir/ritonavir compresse 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Non è necessario aggiustamento della dose.
Rilpivirina  (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inibizione dell'enzima CYP3A)	L'uso concomitante di lopinavir/ritonavir con rilpivirina causa un incremento nel plasma della concentrazione di rilpivirina, ma non è richiesto l'aggiustamento della dose.
<i>HIV CCR5 – antagonista</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La dose di maraviroc deve essere diminuita a 150 mg due volte al giorno durante la co-somministrazione con Lopinavir e ritonavir Sandoz 400/100 mg due volte al giorno.
<i>Inibitore dell'integrasi</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nessun aggiustamento della dose necessario.
<i>Co-somministrazione con altri inibitori della proteasi HIV (PIs)</i> In accordo alle attuali linee guida, la duplice terapia con inibitori della proteasi è generalmente non raccomandata.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  o  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir	Fosamprenavir: Le concentrazioni di amprenavir sono significativamente ridotte.	La co-somministrazione di dosi incrementate di fosamprenavir (1400 mg BID) con lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID) nei pazienti pretrattati con inibitori della proteasi comportava una maggiore incidenza di eventi avversi gastrointestinali e un aumento dei trigliceridi nel sangue con il regime combinato senza aumenti nell'efficacia virologica, se comparati con dosi standard di fosamprenavir/ritonavir. La somministrazione concomitante di

533/133 mg BID)		questi medicinali non è raccomandata. Lopinavir e ritonavir Sandoz non deve essere somministrato una volta al giorno con amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 3.5-volte C <sub>max</sub> : ↓ (relativa a indinavir 800 mg TID da solo) Lopinavir: ↔ (relativa al confronto storico)	Le dosi appropriate per questa combinazione, per quanto riguarda efficacia e sicurezza, non sono state stabilite.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Nessun aggiustamento della dose necessario.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	La somministrazione contemporanea di questi medicinali non è raccomandata
<i>Antiacidi</i>		
Omeprazolo (40 mg QD)	Omeprazolo: ↔ Lopinavir: ↔	Nessun aggiustamento della dose necessario.
Ranitidina (150 mg dose singola)	Ranitidina: ↔	Nessun aggiustamento della dose necessario.
<i>Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa<sub>1</sub></i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, sono attesi aumenti delle concentrazioni di alfuzosina.	La concomitante somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poiché può essere aumentata la tossicità correlata all'alfuzosina, inclusa l'ipotensione.
<i>Analgesici</i>		
Fentanil	Fentanil: Aumentato rischio di effetti indesiderati (depressione respiratoria, sedazione) dovuti alle maggiori concentrazioni plasmatiche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda un attento monitoraggio degli eventi avversi (in particolare la depressione respiratoria ma anche la sedazione) quando il fentanil è somministrato in concomitanza con Lopinavir e ritonavir Sandoz.
<i>Antiarritmici</i>		
Amiodarone, dronedarone	Amiodarone, dronedarone: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di lopinavir/ritonavir e amiodarone o dronedarone è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poiché può aumentare il rischio di aritmia o di altre gravi reazioni avverse.
Digossina	Digossina: Le concentrazioni plasmatiche possono essere aumentate a causa dell'inibizione della Glicoproteina-P da parte di lopinavir/ritonavir. L'aumento del livello di digossina può diminuire nel tempo poiché si sviluppa induzione della Pgp	In caso di somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz e digossina, si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina. La prescrizione di Lopinavir e ritonavir Sandoz in pazienti già in terapia con

		<p>digossina deve essere eseguita con particolare cautela, in quanto ci si attende che l'effetto inibitorio acuto di ritonavir sulla Pgp determini un incremento significativo dei livelli di digossina.</p> <p>Ci si attende che l'inizio della terapia con digossina in pazienti che già assumono Lopinavir e ritonavir Sandoz determini un incremento delle concentrazioni di digossina di minore entità.</p>
Bepidil, lidocaina sistemica, e chinidina	Bepidil, lidocaina sistemica, chinidina: Le concentrazioni possono essere aumentate quando co-somministrati con lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio della concentrazione terapeutica del medicinale.
<i>Antibiotici</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Moderati aumenti nella AUC della claritromicina sono attesi a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Per i pazienti con insufficienza renale (CrCL <30 ml/min) deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere paragrafo 4.4). Si dovrebbe prestare attenzione alla somministrazione di claritromicina con Lopinavir e ritonavir Sandoz in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.
<i>Agenti antitumorali</i>		
Afatinib (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Afatinib: AUC: ↑ Cmax: ↑ L'entità degli aumenti dipende dal tempo di somministrazione di ritonavir.  Dovuto alla BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) e all'inibizione acuta di P-gp da parte di lopinavir/ritonavir	È necessario prestare cautela quando afatinib viene somministrato con lopinavir/ritonavir. Fare riferimento al RCP di afatinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad afatinib.
Ceritinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	È necessario prestare cautela quando ceritinib viene somministrato con lopinavir/ritonavir. Fare riferimento al RCP di ceritinib per le raccomandazioni sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate a ceritinib.
La maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	La maggior parte degli inibitori della tirosin chinasi come dasatinib e nilotinib, e anche vincristina e vinblastina: Rischio di aumento degli eventi avversi dovuti alle maggiori concentrazioni sieriche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Attento monitoraggio della tolleranza di questi agenti antitumorali.
<i>Anticoagulanti</i>		

Warfarin	warfarin: Le concentrazioni possono essere influenzate quando è co-somministrato con lopinavir/ritonavir a causa dell'induzione del CYP2C9	Si raccomanda monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg due volte al giorno)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% Cmax: ↑ 55% A causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di rivaroxaban e Lopinavir e ritonavir Sandoz può aumentare l'esposizione al rivaroxaban che può determinare un incremento del rischio di sanguinamento. L'uso di rivaroxaban non è raccomandato in pazienti che stanno ricevendo un trattamento concomitante con Lopinavir e ritonavir Sandoz. (vedere paragrafo 4.4).
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di vorapaxar con lopinavir/ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al RCP di vorapaxar).
<i>Antiepilettici</i>		
Fenitoina	Fenitoina Le concentrazioni allo steady-state erano moderatamente diminuite a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19 da parte di lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Le concentrazioni sono diminuite a causa dell'induzione del CYP3A da parte della fenitoina.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di fenitoina con Lopinavir e ritonavir Sandoz. I livelli di fenitoina devono essere monitorati quando viene co-somministrata con lopinavir/ritonavir. Quando co-somministrato con fenitoina, può essere considerato un aumento del dosaggio di Lopinavir e ritonavir Sandoz. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica.
Carbamazepina e fenobarbitale	Carbamazepina: Le concentrazioni sieriche possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Le concentrazioni possono essere diminuite a causa dell'induzione del CYP3A da parte della carbamazepina e del fenobarbitale.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di carbamazepina o fenobarbitale con Lopinavir e ritonavir Sandoz. I livelli di carbamazepina e fenobarbitale devono essere monitorati quando vengono co-somministrati con lopinavir/ritonavir. Quando co-somministrato con carbamazepina o fenobarbitale può essere considerato un aumento della dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica. Lopinavir e ritonavir non deve essere somministrato una volta al giorno con carbamazepina e fenobarbitale.
Lamotrigina e valproato	Lamotrigina: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 46% Cmin: ↓ 56%	I pazienti devono essere strettamente monitorati per una diminuzione dell'effetto VPA quando Lopinavir e ritonavir Sandoz e l'acido valproico o valproato sono somministrati in

	A causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina Valproato: ↓	concomitanza. <u>Pazienti che iniziano o interrompono Lopinavir e ritonavir Sandoz mentre stanno assumendo una dose di mantenimento di lamotrigina:</u> è possibile che sia necessario aumentare la dose di lamotrigina se Lopinavir e ritonavir Sandoz viene aggiunto o diminuirla se Lopinavir e ritonavir Sandoz è interrotto; di conseguenza deve essere effettuato il monitoraggio plasmatico di lamotrigina, in particolar modo prima e durante le 2 settimane successive all'inizio o all'interruzione di Lopinavir e ritonavir Sandoz in modo da valutare se un aggiustamento di dose di lamotrigina è necessario. <u>Pazienti che stanno assumendo Lopinavir e ritonavir Sandoz ed iniziano il trattamento con lamotrigina:</u> non è necessario alcun aggiustamento dell'incremento progressivo raccomandato della dose di lamotrigina.
<i>Antidepressivi e ansiolitici</i>		
Trazodone dose singola (ritonavir, 200 mg BID)	trazodone: AUC: ↑ 2.4-volte Eventi avversi quali nausea, capogiri, ipotensione e sincope sono stati osservati in seguito alla co-somministrazione di trazodone e ritonavir.	Non è noto se la combinazione di lopinavir/ritonavir determini un simile incremento nell'esposizione al trazodone. La combinazione deve essere usata con cautela e si dovrebbe considerare la dose più bassa di trazodone.
<i>Antifungini</i>		
Ketoconazolo e itraconazolo	Ketoconazolo, Itraconazolo: Le concentrazioni sieriche di ketoconazolo e itraconazolo possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dosi elevate di ketoconazolo e itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate.
Voriconazolo	Voriconazolo: Le concentrazioni possono essere diminuite.	La co-somministrazione di voriconazolo e una bassa dose di ritonavir (100 mg BID) così come contenuto in Lopinavir e ritonavir Sandoz deve essere evitata a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio sul paziente giustifichi l'utilizzo del voriconazolo.
<i>Agenti anti gotta:</i>		
Colchicina dose singola (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Colchicina: AUC : ↑ 3-volte Cmax : ↑ 1.8-volte A causa dell'inibizione della P-gp e/o	La somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz con colchicina in pazienti con danno renale e/o compromissione epatica è

	del CYP3A4 da parte di ritonavir.	controindicata a causa di reazioni avverse serie e/o potenzialmente fatali correlate alla colchicina come l'aumento della tossicità neuromuscolare (inclusa rabdomiolisi) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Si raccomanda una riduzione della dose di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con regolare funzionalità renale o epatica nel caso sia richiesto il trattamento con lopinavir/ritonavir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto della colchicina.
<i>Antinfettivi</i>		
Acido fusidico	Acido fusidico: Le concentrazioni possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz con acido fusidico è controindicata nelle indicazioni dermatologiche a causa dell'aumento del rischio di eventi avversi correlati all'acido fusidico, in particolare rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3). Quando utilizzato per le infezioni osteo articolari, laddove la somministrazione risulta inevitabile, si raccomanda fortemente uno stretto monitoraggio clinico per gli eventi avversi muscolari (vedere paragrafo 4.4).
<i>Antimicobatterici</i>		
Bedaquilina (dose singola)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose multipla)	Bedaquilina AUC: ↑ 22% Cmax: ↔  Un effetto più pronunciato sulle esposizioni plasmatiche della bedaquilina può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.  Inibizione del CYP3A4 probabilmente dovuta a lopinavir/ritonavir.	A causa del rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina, la combinazione di bedaquilina e lopinavir/ritonavir deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con lopinavir/ritonavir deve essere fatta con cautela. Si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico e delle transaminasi più frequente (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto della bedaquilina).
Delamanid (100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑22%  DM-6705 (metabolita attivo di delamanid): AUC: ↑30%  Un effetto più pronunciato sulle esposizioni a DM-6705 può essere osservato durante la co-	A causa del rischio di prolungamento del QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con lopinavir/ritonavir è considerata necessaria, si raccomanda un monitoraggio elettrocardiografico molto frequente per l'intero periodo di trattamento con delamanid (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del

	somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.	Prodotto del delamanid)
Rifabutina 150 mg QD	Rifabutina (medicinale precursore e metabolita attivo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5.7-volte C <sub>max</sub> : ↑ 3.5-volte	Quando somministrata con Lopinavir e ritonavir Sandoz la dose raccomandata di rifabutina è di 150 mg 3 volte alla settimana in giorni prestabiliti (per esempio Lunedì-Mercoledì-Venerdì). A causa di un previsto aumento nell'esposizione alla rifabutina è opportuno un controllo maggiore delle reazioni avverse correlate alla rifabutina, ivi compresa la neutropenia e l'uveite. Una ulteriore riduzione del dosaggio di rifabutina a 150 mg due volte a settimana in giorni stabiliti è raccomandata per i pazienti nei quali la dose da 150 mg 3 volte a settimana non è tollerata. Va tenuto presente che il dosaggio due volte a settimana di 150 mg potrebbe non garantire una esposizione ottimale alla rifabutina portando così ad un rischio di resistenza alle rifamicine e ad un fallimento terapeutico. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario per Lopinavir e ritonavir Sandoz.
Rifampicina	Lopinavir: Si possono osservare grandi diminuzioni nelle concentrazioni di lopinavir a causa dell'induzione del CYP3A da parte della rifampicina.	La co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con rifampicina non è raccomandata poiché la diminuzione delle concentrazioni di lopinavir può significativamente diminuire l'effetto terapeutico del lopinavir. Un aggiustamento della dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz a 400 mg/400 mg (cioè Lopinavir e ritonavir Sandoz 400/100 mg + ritonavir 300 mg) due volte al giorno ha permesso di compensare l'effetto induttore della rifampicina sul CYP3A4. Comunque, tale aggiustamento di dose potrebbe essere associato all'aumento del rapporto ALT/AST e all'aumento dei disturbi gastrointestinali. Pertanto, questa co-somministrazione deve essere evitata a meno che non venga giudicata strettamente necessaria. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, la dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz aumentata a 400 mg/400 mg due volte al giorno può essere somministrata con rifampicina sotto stretto monitoraggio terapeutico e della sicurezza. La dose di Lopinavir e

		ritonavir Sandoz deve essere aumentata solo dopo che sia stata intrapresa la terapia con rifampicina (vedere paragrafo 4.4)
<i>Antipsicotici</i>		
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di quetiapina dovrebbero aumentare.	La somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità quetiapina correlata.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam per via orale: AUC: ↑ 13-volte Midazolam per via parenterale: AUC: ↑ 4-volte a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir	Lopinavir e ritonavir Sandoz non deve essere somministrato con midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna prestare attenzione alla co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz e midazolam per via parenterale. Se Lopinavir e ritonavir Sandoz è co-somministrato con midazolam per via parenterale, ciò deve essere effettuato in un'unità di terapia intensiva (UTI) o analogo reparto che garantisca uno stretto monitoraggio clinico ed un appropriato trattamento medico nel caso di depressione dell'attività respiratoria e/o prolungata sedazione. Si deve considerare un aggiustamento del dosaggio del midazolam specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam
<i>Agonisti dell'adrenorecettore Beta<sub>2</sub> (a lunga durata)</i>		
Salmeterolo	Salmeterolo: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir sono attesi aumenti delle concentrazioni.	La combinazione può determinare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari associati al salmeterolo, incluso prolungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale. Di conseguenza, la somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz con salmeterolo non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<i>Calcio antagonisti</i>		
Felodipina, nifedipina, e nicardipina	Felodipina, nifedipina, nicardipina: Le concentrazioni possono essere aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli effetti avversi quando questi medicinali vengono contemporaneamente somministrati con Lopinavir e ritonavir Sandoz
<i>Corticosteroidi</i>		
Desametasone	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte a causa dell'induzione del	Il monitoraggio clinico dell'efficacia antivirale è raccomandato quando questi medicinali sono somministrati in



	CYP3A da parte del desametasone.	concomitanza con Lopinavir e ritonavir Sandoz.
Fluticasone propionato, 50 µg intranasale 4 volte al giorno  (100 mg ritonavir BID)	Fluticasone propionato: Concentrazioni nel plasma ↑ Livelli di cortisolo ↓ 86%	Gli effetti maggiori possono manifestarsi quando il fluticasone propionato è inalato. Gli effetti sistemici dei corticosteroidi comprendenti la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica sono stati osservati in pazienti trattati con ritonavir e con fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o per via intranasale; ciò potrebbe anche verificarsi con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via del P450 3A per esempio budesonide. Conseguentemente, la somministrazione concomitante di Lopinavir e ritonavir Sandoz e questi glucocorticoidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio superi il rischio degli effetti sistemici dei corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione di dose dei glucocorticoidi deve essere presa in considerazione con l'attento monitoraggio degli effetti locali e sistemici così come il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (per esempio beclometasone). Inoltre, in caso di sospensione dei glucocorticoidi la riduzione di dose progressiva può essere effettuata attraverso un periodo più lungo.
<i>Inibitori della fosfodiesterasi (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-volte A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir	L'uso di avanafil con Lopinavir e ritonavir Sandoz è controindicato (vedere paragrafo 4.3)
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-volte Dovuto all'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa: la co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con sildenafil è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con tadalafil non è raccomandata.  <u>Per la disfunzione erettile:</u> Si deve usare particolare cautela quando viene prescritto sildenafil o tadalafil in pazienti trattati con Lopinavir e ritonavir Sandoz

		incrementando il monitoraggio nei confronti di eventi avversi quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista, erezione prolungata. Quando co-somministrato con Lopinavir e ritonavir Sandoz, le dosi di sildenafil non devono superare i 25 mg nelle 48 ore e le dosi di tadalafil non devono superare i 10 mg nelle 72 ore.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di Lopinavir e ritonavir Sandoz.	L'uso di vardenafil con Lopinavir e ritonavir Sandoz è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<i>Inibitori della proteasi dell'HCV</i>		
Boceprevir 800 mg tre volte al giorno	Boceprevir: AUC: ↓ 45% Cmax: ↓ 50% Cmin: ↓ 57%  Lopinavir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 30% Cmin: ↓ 43%	La co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz e boceprevir non è raccomandata.
Simeprevir 200 mg al giorno (ritonavir 100mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7.2-volte Cmax: ↑ 4.7-volte Cmin: ↑ 14.4-volte	Non è raccomandata la co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz e simeprevir.
Telaprevir 750 mg tre volte al giorno	Telaprevir: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 53% Cmin: ↓ 52%  Lopinavir: ↔	La co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz e telaprevir non è raccomandata.
<i>Prodotti a base di erbe</i>		
Erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Le concentrazioni possono essere ridotte dall'induzione del CYP3A da parte della preparazione a base di Erba di San Giovanni.	Le preparazioni a base di erbe contenenti l'Erba di San Giovanni non devono essere combinate con lopinavir e ritonavir. Se un paziente sta già prendendo Erba di San Giovanni, è necessario interrompere l'assunzione dell'Erba di San Giovanni e se possibile controllare i livelli virali. I livelli di lopinavir e ritonavir possono aumentare se si interrompe l'assunzione dell'Erba di San Giovanni. Può essere necessario aggiustare la dose di Lopinavir e ritonavir Sandoz. Gli effetti indotti possono persistere per almeno 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3). Dunque, Lopinavir e ritonavir Sandoz può essere assunto nuovamente in totale sicurezza 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con Erba di San Giovanni.

<i>Immunosoppressori</i>		
Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), e tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Un monitoraggio più frequente della concentrazione terapeutica è raccomandato fino a quando i livelli plasmatici di questi medicinali non siano stati ristabiliti.
<i>Agenti ipolipidemizzanti</i>		
Lovastatina e simvastatina	Lovastatina, simvastatina: Aumentate notevolmente le concentrazioni nel plasma a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Dal momento che l'aumento delle concentrazioni di inibitori della HMG-CoA riduttasi può causare miopatia, compresa rhabdmiolisi, la combinazione di questi agenti con Lopinavir e ritonavir Sandoz è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina	atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-volte C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La combinazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con atorvastatina non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, la dose più bassa possibile di atorvastatina deve essere somministrata con attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2-volte C <sub>max</sub> : ↑ 5-volte Sebbene rosuvastatina sia poco metabolizzata dal CYP3A4, si è osservato un incremento della sua concentrazione nel plasma. Il meccanismo di questa interazione può risultare da un'inibizione delle proteine di trasporto.	Si deve prestare attenzione e devono essere prese in considerazione dosi ridotte quando Lopinavir e ritonavir Sandoz è co-somministrato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
Fluvastatina o pravastatina	Fluvastatina, pravastatina: Non si è manifestata alcuna rilevante interazione clinica. Pravastatina non è metabolizzata dal CYP450. Fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.	Se è indicato un trattamento con un inibitore HMG-CoA reduttasi, fluvastatina o pravastatina sono raccomandate.
<i>Oppioidi</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Nessuna correzione di dose è necessaria.
Metadone	Metadone: ↓	È raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di metadone.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinilestradiolo	Etinilestradiolo: ↓	In caso di co-somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con contraccettivi contenenti

		etinilestradiolo (qualunque sia la formulazione contraccettiva p. es. orale o cerotto), devono essere utilizzati metodi aggiuntivi di contraccezione.
<i>Medicinali per la disassuefazione dall'abitudine al fumo</i>		
Bupropione	Bupropione e il suo metabolita attivo, idrossibupropione: AUC e C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Questo effetto può essere dovuto all'induzione del metabolismo del bupropione.	Se la co-somministrazione di lopinavir/ritonavir con bupropione è giudicata inevitabile, questo deve essere somministrato sotto stretto monitoraggio clinico per l'efficacia del bupropione, senza eccedere la dose raccomandata, nonostante l'induzione osservata.
<i>Agenti vasodilatatori:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Le concentrazioni plasmatiche di Lopinavir/ritonavir possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A4 da parte del bosentan.  Bosentan: AUC: ↑ 5-volte C <sub>max</sub> : ↑ 6-volte Inizialmente, bosentan C <sub>min</sub> : ↑ approssimativamente di 48-volte a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Si deve prestare attenzione nella somministrazione di Lopinavir e ritonavir Sandoz con bosentan. Quando Lopinavir e ritonavir Sandoz è somministrato concomitantemente con bosentan, l'efficacia della terapia HIV deve essere monitorata e i pazienti devono essere strettamente osservati per la tossicità del bosentan, specialmente durante la prima settimana di co-somministrazione
Riociguat	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di riociguat con lopinavir/ritonavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al RCP di riociguat).
<i>Altri prodotti medicinali</i>		
In base ai profili metabolici conosciuti, non si attendono interazioni clinicamente significative tra lopinavir/ritonavir e dapsona, trimetoprim/sulfametossazolo, azitromicina o fluconazolo.		

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Come regola generale, quando si decide di usare agenti antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da HIV nelle donne in gravidanza e di conseguenza per ridurre il rischio di trasmissione verticale dell'HIV al neonato, si devono prendere in considerazione i dati sugli animali come anche l'esperienza clinica in donne in gravidanza al fine di caratterizzare la sicurezza per il feto.

Lopinavir/ritonavir è stato valutato in oltre 3000 donne durante la gravidanza, includendo 1000 durante il primo trimestre.

Nel corso della sorveglianza post-marketing attraverso l'Antiretroviral Pregnancy Register, istituito dal Gennaio 1989, non è stato riportato un aumento del rischio di difetti alla nascita associati a Lopinavir e ritonavir Sandoz tra le oltre 1000 donne esposte durante il primo trimestre. La prevalenza di difetti alla nascita dopo esposizione a lopinavir ad ogni trimestre è paragonabile alla prevalenza osservata nella popolazione generale. Non è stato osservato alcun esempio di difetto alla nascita indicativo di una eziologia

comune. Studi in animali hanno dimostrato tossicità nella riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei dati menzionati, il rischio di malformazione negli uomini è improbabile. Lopinavir può essere usato durante la gravidanza se clinicamente necessario.

#### Allattamento

Studi sui ratti rivelano che il lopinavir è escreto nel latte. Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte umano. Come regola generale, per evitare la trasmissione dell'HIV si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessun caso.

#### Fertilità

Studi sugli animali non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Non sono disponibili dati sull'effetto di lopinavir/ritonavir sulla fertilità sull'uomo.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sugli effetti che il medicinale può determinare sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Lopinavir e ritonavir Sandoz è stata riportata nausea (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### a. Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lopinavir/ritonavir è stata valutata su oltre 2600 pazienti in studi clinici di fase II-IV., dei quali più di 700 hanno assunto una dose di 800/200 mg (6 capsule o 4 compresse rivestite con film) una volta al giorno. Insieme agli inibitori della trascrittasi inversa (NRTIs), in alcuni studi lopinavir/ritonavir è stato usato in associazione con efavirenz o nevirapina.

Le più comuni reazioni avverse associate a lopinavir/ritonavir durante gli studi clinici sono state, diarrea, nausea, vomito, ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia. Il rischio di diarrea è maggiore in caso di singola somministrazione giornaliera di Lopinavir e ritonavir Sandoz. Diarrea, nausea e vomito possono presentarsi all'inizio del trattamento mentre l'ipertrigliceridemia e l'ipercolesterolemia possono presentarsi in seguito. Eventi avversi emergenti dal trattamento hanno portato alla prematura interruzione dello studio per il 7% dei soggetti dagli studi di fase II-IV.

E' importante notare che sono stati riportati alcuni casi di pancreatite in pazienti in terapia con lopinavir/ritonavir, inclusi coloro che hanno sviluppato ipertrigliceridemia. Sono stati riportati inoltre rari casi di aumento dell'intervallo PR durante la terapia con lopinavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.4).

#### b. Lista tabulata delle reazioni avverse

*Reazioni avverse dagli studi clinici e dall'esperienza post-marketing in pazienti adulti e pediatrici:*

I seguenti eventi sono stati identificati come reazioni avverse. La categoria frequenza include tutti gli eventi riportati di grado da moderato a grave, a prescindere dalla valutazione della causalità individuale. Le reazioni avverse sono riportate per tipologia di organo. In ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in base ad un ordine di gravità decrescente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli eventi a frequenza "Non nota" sono stati registrati attraverso la sorveglianza post-marketing.

<b>Effetti Indesiderati verificatisi in Pazienti Adulti durante Studi Clinici e post-marketing</b>		
<b>Classificazione per sistemi e</b>		

<b>organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Infezione del tratto respiratorio superiore
	Comune	Infezione del tratto respiratorio inferiore, infezione della pelle comprendente cellulite, follicolite e foruncolosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusi orticaria e angioedema
	Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
Patologie endocrine	Non comune	Ipogonadismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Disturbi dell'omeostasi del glucosio incluso diabete mellito, ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, diminuzione del peso, diminuzione dell'appetito
	Non comune	Aumento di peso, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
	Non comune	Sogni anormali, diminuzione della libido
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea (inclusa emicrania), neuropatia (inclusa neuropatia periferica), capogiri, insonnia
	Non comune	Ictus cerebrovascolare, convulsioni, disgeusia, ageusia, tremore
Patologie dell'occhio	Non comune	Indebolimento visivo
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Aterosclerosi come infarto del miocardio, blocco atrioventricolare, insufficienza della valvola tricuspide
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
	Non comune	Trombosi delle vene profonde
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea
	Comune	Pancreatite <sup>1</sup> , vomito, reflusso gastroesofageo, gastroenterite e colite, dolore addominale (superiore ed inferiore), distensione addominale, dispepsia, emorroidi, flatulenza
	Non comune	Emorragia gastrointestinale inclusa ulcera gastrointestinale, duodenite, gastrite ed emorragia rettale, stomatite e ulcere orali, incontinenza

		fecale, costipazione, secchezza della bocca
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite incluso incremento delle AST, ALT e GGT
	Non comune	Steatosi epatica, epatomegalia, colangite, iperbilirubinemia
	Non nota	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash incluso rash maculopapulare, dermatite/rash incluso eczema e dermatite seborroica, sudorazioni notturne, prurito
	Non comune	Alopecia, capillarite, vasculite
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Mialgia, dolore muscoloscheletrico inclusi artralgia e dolore alla schiena, disturbi muscolari come debolezza e spasmi
	Non comune	Rabdomiolisi, osteonecrosi
Patologie renali e urinarie	Non comune	Diminuzione della clearance della creatinina, nefrite, ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile, disturbi mestruali, amenorrea, menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento inclusa astenia

<sup>1</sup> Vedere paragrafo 4.4: pancreatite e lipidi

#### c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

E' stata riportata Sindrome di Cushing in pazienti che assumevano ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via inalatoria o intranasale; ciò può anche avvenire con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso la via P450 3A es. budesonide (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

Aumento della creatin fosfochinasi (CPK), mialgia, miosite, e raramente rabdomiolisi, sono state riportate con gli inibitori della proteasi, in particolare in combinazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

#### Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti affetti da HIV con grave immunodeficienza all'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria verso infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Durante la riattivazione immunitaria sono state riportate anche patologie autoimmuni (come la malattia di Graves); comunque, il tempo di attacco riportato è molto variabile e può verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV avanzata o esposti per lungo tempo a terapia antiretrovirale combinata (CART). La frequenza di tali casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

#### d. Popolazione pediatrica

Nei bambini dai 2 anni di età in poi, la natura del profilo di sicurezza è simile a quella osservata negli adulti (vedere tabella di cui al punto b).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

### **4.9 Sovradosaggio**

A tutt'oggi, l'esperienza di sovradosaggio acuto di lopinavir/ritonavir nell'uomo è limitata.

Le reazioni avverse di rilevanza clinica osservate nei cani comprendono la salivazione, l'emesi e la diarrea/evacuazione anormale. I segni di tossicità osservati nei topi, nei ratti e nei cani comprendono ridotta attività, atassia, pallore, disidratazione e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da lopinavir/ritonavir. Il trattamento consisterà in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se necessario, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con emesi o lavanda gastrica. La somministrazione di carbone vegetale attivo può anche essere usata per aiutare l'eliminazione della sostanza attiva non assorbita. Poiché Lopinavir e ritonavir Sandoz è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del medicinale.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, antivirali per il trattamento di infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR10

*Meccanismo d'azione:* il lopinavir determina l'azione antivirale del Lopinavir e ritonavir Sandoz. Il lopinavir è un inibitore della proteasi dell'HIV-1 e HIV-2. L'inibizione della proteasi dell'HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione.

*Effetti sull'elettrocardiogramma:* L'intervallo QTcF è stato valutato in uno studio randomizzato, crossover, controllato verso placebo e medicinale attivo (moxifloxacina 400 mg una volta al giorno) condotto su 39 adulti sani, nel corso del quale sono state eseguite 10 misurazioni nell'arco di 12 ore al Giorno 3. Le differenze medie massime (95% margine superiore di confidenza) nella misurazione del QTcF rispetto al placebo sono risultate pari a 3,6 (6,3) e 13,1(15,8) per il dosaggio di LPV/r 400/100 mg due volte al giorno e quello sovra-terapeutico di 800/200 mg due volte al giorno, rispettivamente. L'induzione del prolungamento dell'intervallo QRS da 6 ms a 9,5 ms con un alto dosaggio lopinavir/ritonavir (800/200 mg due volte al giorno) contribuisce al prolungamento QT. Al Giorno 3 i due regimi hanno determinato una esposizione rispetto a quella osservata con la dose raccomandata, una volta al giorno e due volte al giorno, allo steady-state più elevata di circa 1,5 e 3 volte. Nessun soggetto ha presentato un incremento del QTcF di  $\geq 60$  msec rispetto al valore al basale o un intervallo QTcF la cui misurazione superava la soglia potenzialmente significativa da un punto di vista clinico di 500 msec.



Nello stesso studio nei soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir si è altresì osservato al Giorno 3 un modesto prolungamento dell'intervallo PR. Le variazioni medie rispetto al basale dell'intervallo PR variavano – nell'intervallo di 12 h post-dose - da 11,6 ms a 24,4 ms. La misurazione più elevata dell'intervallo PR è stata di 286 msec e non si è accompagnata all'osservazione di blocco cardiaco di secondo o terzo grado (vedere paragrafo 4.4).

*Attività antivirale in vitro:* l'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro ceppi di HIV clinici e di laboratorio è stata testata rispettivamente in una linea cellulare linfoblastica con infezione acuta e in linfociti periferici. In assenza di siero umano, la IC<sub>50</sub> media di lopinavir contro cinque ceppi di laboratorio differenti di HIV-1 è stata di 19 nM. In assenza e presenza del 50% di siero umano, la IC<sub>50</sub> media di lopinavir contro l'HIV-1<sub>IIIB</sub> nelle cellule MT4 è stata rispettivamente di 17 nM e 102 nM. In assenza di siero umano, la IC<sub>50</sub> media del lopinavir è di 6.5 nM contro ceppi clinici isolati di HIV-1.

### Resistenza

#### *Selezione di resistenze in vitro:*

Sono stati selezionati i ceppi HIV con sensibilità ridotta al lopinavir *in vitro*. Il virus è stato posto *in vitro* con il lopinavir e con il lopinavir più ritonavir a concentrazioni che rappresentano il range delle concentrazioni plasmatiche osservate durante la terapia con lopinavir/ritonavir. L'analisi del virus sia genotipica che fenotipica indica che la presenza del ritonavir, a questi livelli di concentrazione non influisce in maniera determinante nella selezione dei virus resistenti al lopinavir. In conclusione, la caratterizzazione *in vitro* dei fenotipi resistenti sia al lopinavir che ad altri inibitori della proteasi, suggerisce una riduzione della sensibilità al lopinavir strettamente correlata con la diminuzione della sensibilità al ritonavir o all'indinavir, ma non strettamente correlata a una diminuzione della sensibilità all'amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

#### *Analisi della resistenza nei pazienti che non sono mai stati sottoposti a terapia con medicinali antiretrovirali:*

In studi clinici con un limitato numero di campioni analizzati, la selezione di resistenza al lopinavir non è stata osservata in pazienti naïve senza resistenza significativa all'inibitore della proteasi al basale. Vedere inoltre la descrizione dettagliata degli studi clinici.

#### *Analisi della resistenza nei pazienti già trattati con Inibitori della Proteasi:*

La selezione della resistenza a lopinavir nei pazienti che avevano fallito una precedente terapia con inibitore della proteasi è stata caratterizzata mediante analisi longitudinale degli isolati provenienti da 19 soggetti già trattati con inibitori della proteasi in 2 studi di Fase II e Fase III che avevano presentato soppressione virologica incompleta o rebound virale dopo iniziale risposta a lopinavir/ritonavir e che hanno rimostrato *in vitro* una resistenza incrementale tra il basale ed il rebound (definita come emergenza di nuove mutazioni o cambiamento di 2-volte della sensibilità fenotipica a lopinavir). La resistenza incrementale è risultata più comune nei soggetti il cui isolato al basale presentavano numerosi mutazioni associate agli inibitori della proteasi, ma presentavano una sensibilità a lopinavir ridotta < 40 volte rispetto al basale. Le mutazioni V82A, I54V e M46I sono comparse più frequentemente. Sono state anche osservate le mutazioni L33F, I50V e V32I associate alla I47V/A. I 19 isolati hanno dimostrato un aumento dell'IC<sub>50</sub> pari a 4,3 volte rispetto agli isolati al basale (da 6,2 volte a 43 volte, rispetto al virus *wild-type*).

Correlazioni genotipiche della ridotta sensibilità fenotipica al lopinavir in virus selezionati da altri inibitori della proteasi. È stata valutata l'attività antivirale *in vitro* del lopinavir contro 112 ceppi clinici isolati in pazienti sottoposti senza successo alla terapia con uno o più inibitori della proteasi. In questo quadro, le mutazioni nella proteasi dell'HIV che seguono, sono state associate con la sensibilità ridotta al lopinavir *in vitro*: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. La IC<sub>50</sub> media del lopinavir contro ceppi con mutazioni 0 -3, 4 - 5, 6 - 7 e 8 -10 nelle posizioni di aminoacidi sopra riportate è stata rispettivamente di 0.8, 2.7, 13.5 e 44.0 volte più alta rispetto alla EC<sub>50</sub> contro il tipo selvaggio di HIV. I 16 virus che hanno mostrato un cambiamento di > 20 volte nella sensibilità al medicinale contenevano tutte le mutazioni alle posizioni 10, 54, 63 più 82 e/o 84. Inoltre, questi contenevano una media di 3 mutazioni nelle posizioni di aminoacidi 20, 24, 46, 53, 71 e 90. In aggiunta alle mutazioni sopra descritte, sono state osservate le mutazioni V32I e I47A in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi e in terapia con

Lopinavir e ritonavir Sandoz, e le mutazioni I47A e L76V nei casi isolati di ripresa con riduzione della suscettibilità di lopinavir dai pazienti che ricevono la terapia con lopinavir/ritonavir.

Le conclusioni in merito alla rilevanza delle mutazioni particolari o pattern mutazionali sono oggetto di cambiamento con dati aggiuntivi, e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

*Attività antivirale del Lopinavir e ritonavir Sandoz in pazienti in fallimento alla terapia con inibitori della proteasi.* La rilevanza clinica della ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro* è stata valutata in 56 pazienti attraverso la risposta virologica alla terapia con lopinavir/ritonavir, rispetto al genotipo e al fenotipo virale di base. I 56 pazienti erano stati trattati senza successo con una terapia a base di inibitori multipli della proteasi. La IC50 del lopinavir attiva su 56 ceppi di base isolati variava da 0.6 a 96 volte in più rispetto all'IC50 attivo contro il tipo selvaggio del virus HIV. Dopo 484 settimane di trattamento con lopinavir/ritonavir, efavirenz e NRTIs, l'RNA virale osservato è stato rispettivamente di  $\leq 400$  copie/ml nel 93 % (25/27), 73 % (11/15), e 25% (2/8) dei pazienti con  $< 10$  volte, 10 a 40 volte, e  $> 40$  volte di sensibilità ridotta al lopinavir ai livelli di base. Inoltre, la risposta virologica osservata è stata del 91 % (21/23), 71 % (15/21) e 33 % (2/6) nei pazienti con mutazioni 0 - 5, 6 - 7, e 8 - 10 fra le mutazioni sopra descritte nella proteasi dell'HIV associata alla sensibilità ridotta al lopinavir *in vitro*. Poiché questi pazienti non sono stati precedentemente esposti sia a lopinavir/ritonavir che a efavirenz, parte del risultato può essere attribuito all'attività antiretrovirale di efavirenz, particolarmente in pazienti affetti da virus altamente resistenti al lopinavir. Lo studio non conteneva un gruppo di controllo di pazienti che non assumevano lopinavir/ritonavir.

*Resistenza crociata:* Attività di altri inibitori della proteasi nei confronti di isolati virali che hanno sviluppato resistenza incrementale a lopinavir dopo terapia con lopinavir/ritonavir in soggetti che hanno utilizzato un trattamento con degli inibitori della proteasi. La presenza di resistenza crociata ad altri inibitori della proteasi è stata analizzata in 18 isolati di rebound che hanno mostrato evoluzione di resistenza a lopinavir nel corso di 3 studi di Fase II ed uno studio di Fase III di lopinavir/ritonavir condotti su pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi. Il cambiamento mediano di volte della IC50 di lopinavir per questi 18 isolati al basale e al rebound è stato, rispettivamente, di 6,9- e 63 volte, rispetto al virus *wild-type*. In generale, gli isolati di rebound hanno mantenuto (se già cross-resistenti al basale) o hanno sviluppato una resistenza crociata significativa a indinavir, saquinavir e atazanavir. Una modesta riduzione dell'attività di amprenavir è stata evidenziata con un incremento mediano della IC50 da 3,7 a 8 volte negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente. Gli isolati hanno mantenuto la sensibilità a tipranavir con un incremento mediano della IC50 negli isolati al basale e al rebound, rispettivamente, di 1,9 e 1,8 volte rispetto al virus *wild-type*. Si suggerisce di far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Aptivus per ulteriori informazioni sull'utilizzo di tipranavir, compresi i predittori genotipici di risposta, per il trattamento dell'infezione da HIV-1 resistente a lopinavir.

### Risultati clinici

Gli effetti di lopinavir/ritonavir (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui markers biologici di patologia, quali la conta dei linfociti T CD4+ e i livelli di HIV nell'RNA, sono stati valutati in studi controllati della durata da 48 a 360 settimane, tutti effettuati su pazienti sottoposti a trattamento con lopinavir/ritonavir.

### *Uso negli adulti*

#### Pazienti senza una precedente terapia antiretrovirale

Lo studio M98-863 stato uno studio randomizzato in doppio cieco su 653 pazienti sottoposti a trattamento antiretrovirale con lopinavir/ritonavir (400/100 mg due volte al giorno) comparato con nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) più stavudina e lamivudina. La conta media di linfociti T CD4+ basale era 259 cellule/ mm<sup>3</sup> (range: da 2 a 949 cellule/ mm<sup>3</sup>) e la media basale di RNA HIV-1 nel plasma era 4.9 log<sub>10</sub> copie/ml (range: da 2.6 a 6.8 log<sub>10</sub> copie/ml).

Tabella 1

<b>Risultati alla Settimana 48: Studio M98-863</b>		
	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 copie/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 copie/ml*†	67%	52%
Incremento medio della conta delle cellule-T CD4+ dal basale (cellule/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* analisi intent to treat dove i pazienti con valori mancanti sono considerati insuccessi virologici

† p < 0.001

Centotredici pazienti trattati con nelfinavir e 74 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir avevano un RNA HIV superiore a 400 copie / ml in corso di trattamento tra la settimana 24 fino alla settimana 96. Di questi, i campioni provenienti da 96 pazienti trattati con nelfinavir e da 51 pazienti trattati con lopinavir/ritonavir sono stati amplificati per l'esecuzione del test di resistenza. La resistenza a nelfinavir, definita come presenza della mutazione D30N o L90M nella proteasi, è stata osservata in 41/96 pazienti (43%). Resistenza a lopinavir, definita come presenza di qualsiasi mutazione primaria o mutazione nel sito attivo della proteasi (vedere sopra), è stata osservata in 0/51 pazienti (0%). L'assenza di resistenza a lopinavir è stata confermata dall'analisi fenotipica.

Lo studio M05-730 è stato uno studio randomizzato, open-label e multicentrico nel quale si è comparato il trattamento con Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg una volta al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina verso Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg due volte al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina in 664 pazienti che non avevano ricevuto trattamento antiretrovirale. Data l'interazione farmacocinetica tra Lopinavir/Ritonavir e tenofovir (vedere sezione 4.5), i risultati di questo studio potrebbero non essere rigorosamente estrapolati quando altri regimi di backbone vengono utilizzati insieme a Lopinavir/Ritonavir. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere o Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (n = 333) o Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg due volte al giorno (n = 331). Inoltre la stratificazione entro ogni gruppo è stata 1:1 (compresse rivestite con film versus capsule molli). Ai pazienti sono state somministrate o le compresse rivestite con film o le capsule molli per 8 settimane, dopo questo periodo tutti i pazienti hanno ricevuto la formulazione in compresse una volta al giorno o due volte al giorno per il resto dello studio. I pazienti sono stati trattati con emtricitabina 200 mg una volta al giorno e tenofovir DF 300 mg una volta al giorno. La non inferiorità, definita dal protocollo, del dosaggio once-daily rispetto al dosaggio BID veniva dimostrata se il limite inferiore del 95% dell'intervallo di confidenza per la differenza nella proporzione dei pazienti che rispondevano (once daily meno twice daily) escludeva il -12% alla settimana 48. L'età media dei pazienti era di 39 anni (range: da 19 a 71 anni); il 75% erano Caucasici, e il 78% erano maschi. La conta media di linfociti T CD4+ basale è stata di 216 cellule/ mm<sup>3</sup> (range: da 20 a 775 cellule/mm<sup>3</sup>) e il valore di RNA virale nel plasma al basale è stato di 5.0 log<sub>10</sub> copie/ml (range: da 1,7 a 7,0 log<sub>10</sub> copie/ml).

Tabella 2

<b>Risposta Virologica dei Pazienti arruolati nello Studio alla settimana 48 e alla settimana 96</b>						
	<b>Settimana 48</b>			<b>Settimana 96</b>		
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenza [95% IC]</b>	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenza [95% IC]</b>
<b>NC= Fallimento</b>	257/333 (77.2%)	251/331 (75.8%)	1.3 % [-5.1, 7.8]	216/333 (64.9%)	229/331 (69.2%)	-4.3% [-11.5, 2.8]
<b>Dati osservati</b>	257/295 (87.1%)	250/280 (89.3%)	-2.2% [-7.4, 3.1]	216/247 (87.4%)	229/248 (92.3%)	-4.9% [-10.2, 0.4]

Incremento medio della conta delle cellule-T CD4+ dal basale (cellule/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	
---	-----	-----	--	-----	-----	--

Alla settimana 96, erano disponibili i risultati del test di resistenza genotipica da 25 pazienti del gruppo QD e da 26 pazienti del gruppo BID che avevano una risposta virologica incompleta. Nel gruppo QD, nessun paziente mostrava resistenza al lopinavir, e nel gruppo BID, 1 paziente che presentava una significativa resistenza all'inibitore della proteasi al basale mostrava nello studio un'addizionale resistenza al lopinavir.

Prolungata risposta virologica a Lopinavir/Ritonavir (in associazione con gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa) è stata osservata in un piccolo studio di fase II (M97-720) della durata di 360 settimane. Inizialmente, nello studio cento pazienti sono stati trattati con Lopinavir/Ritonavir (compresi 51 pazienti sottoposti a terapia con un dosaggio pari a 400/100 mg due volte al giorno e 49 pazienti trattati con un dosaggio pari a 200/100 mg due volte al giorno o a 400/200 mg due volte al giorno). Tra la 48a e la 72a settimana, tutti i pazienti sono passati a Lopinavir/Ritonavir somministrato in aperto al dosaggio giornaliero di 400/100 mg due volte al giorno. Trentanove pazienti (39%) hanno interrotto lo studio, incluse 16 (16%) interruzioni dovute ad eventi avversi, uno dei quali è stato associato a decesso. 61 pazienti hanno completato lo studio (35 pazienti hanno assunto il dosaggio giornaliero raccomandato di 400/100 mg due volte al giorno per tutta la durata dello studio).

Tabella 3

<b>Risultati alla settimana 360: Studio M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/Ritonavir (N=100)</b>
HIV RNA < 400 copie/ml	61%
HIV RNA < 50 copie/ml	59%
Incremento medio della conta delle cellule-T CD4+ dal basale (cellule/mm <sup>3</sup> )	501

Alla settimana 360 di trattamento, l'analisi genotipica eseguita con successo in 19 su 28 pazienti con valore confermato di HIV-RNA superiore a 400 copie/ml non ha evidenziato mutazioni primarie o al sito attivo della proteasi (aminoacidi alle posizioni 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84, 90) o resistenza fenotipica all'inibitore della proteasi.

#### Pazienti trattati con una precedente terapia antiretrovirale

M06-802 è stato uno studio randomizzato open-label che ha confrontato la sicurezza, la tollerabilità e l'attività antivirale della somministrazione di lopinavir/ritonavir compresse una volta al giorno con quella due volte al giorno in 599 soggetti con carica virale rilevabile mentre ricevevano la loro attuale terapia antivirale. I pazienti non erano stati precedentemente trattati con lopinavir/ritonavir. Essi sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 a ricevere o lopinavir/ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (n = 300) o lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno (n = 299). Ai pazienti sono stati somministrati almeno due inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa scelti dallo sperimentatore. La popolazione scelta era moderatamente PI-experienced, con più della metà dei pazienti che non avevano mai ricevuto prima PI e circa l'80% dei pazienti che presentavano un ceppo virale con meno 3 mutazioni PI. L'età media dei pazienti arruolati era di 41 anni (range: da 21 a 73); il 51% era di origine caucasica e il 66% erano maschi. La conta mediana di linfociti T CD4+ basale era di 254 cellule/mm<sup>3</sup> (range: 4-952 cellule/mm<sup>3</sup>) e la media plasmatica basale di RNA di HIV-1 era del 4,3 log<sub>10</sub> copie/ml (range: 1,7-6,6 log<sub>10</sub> copie/ml). Circa l'85% dei pazienti aveva una carica virale <100.000 copie/ml.

Tabella 4

#### **Risposta Virologica dei Pazienti arruolati nello Studio 802 alla settimana 48**

	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Differenza [95% IC]</b>
NC= Fallimento	171/300 (57%)	161/299 (53.8%)	3.2% [-4.8%, 11.1%]
Dati osservati	171/225 (76.0%)	161/223 (72.2%)	3.8% [-4.3%, 11.9%]
Incremento medio della conta delle cellule-T CD4+ dal basale (cellule/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Alla settimana 48, erano disponibili i risultati del test di resistenza genotipica da 75 pazienti del gruppo QD e da 75 pazienti del gruppo BID che avevano una risposta virologica incompleta. Nel gruppo QD, 6/75 pazienti (8%) mostravano nuove mutazioni primarie all'inibitore della proteasi (codoni 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90) come per 12/77 pazienti (16%) del gruppo BID.

### Uso pediatrico

Lo studio M98-940 è stato uno studio aperto pediatrico che ha valutato la somministrazione di Lopinavir/Ritonavir, in una formulazione liquida, su 100 soggetti naive (44 %) e già trattati (56 %). Tutti i bambini non erano mai stati trattati con inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa. I pazienti sono stati randomizzati a dosaggi di 230 mg di lopinavir associato a 57,5 mg di ritonavir per m<sup>2</sup>, o a dosaggi di 300 mg di lopinavir associato a 75 mg di ritonavir per m<sup>2</sup>. I pazienti sottoposti a trattamento per la prima volta sono stati trattati anche con inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. I pazienti già trattati hanno ricevuto dosi di nevirapina insieme a inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa fino a un massimo di due. La sicurezza, l'efficacia e i profili farmacocinetici dei due schemi terapeutici sono stati valutati dopo 3 settimane di terapia, in ciascun paziente. Successivamente, tutti i pazienti hanno continuato con uno schema terapeutico di 300/75 mg per dose a m<sup>2</sup>. I pazienti reclutati avevano un'età media di 5 anni, (range: da 6 mesi a 12 anni) con 14 pazienti di età inferiore a 2 anni e 6 pazienti di età inferiore a 1 anno. La conta media di linfociti T CD4+ basale è stata di 838 cellule/ mm<sup>3</sup> e la base media di RNA virale nel plasma è stata di 4.7 log<sub>10</sub> copie/ml (range: da 2,9 a 5,8 log<sub>10</sub> copie/ml).

Tabella 5

<b>Risultati alla Settimana 48: Studio M98-940</b>		
	<b>Naïve Antiretrovirale (N=44)</b>	<b>Antiretrovirale con esperienza (N=56)</b>
HIV RNA < 400 copie/ml	84%	75%
Incremento medio della conta delle cellule-T CD4+ dal basale (cellule/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 è uno studio prospettico multicentrico, randomizzato, in aperto che ha valutato il profilo farmacocinetico, l'efficacia e la sicurezza di lopinavir/ritonavir compresse 100 mg/25 mg somministrate due volte al giorno rispetto alla mono-somministrazione giornaliera dosato in base al peso come parte della terapia antivirale di combinazione (CART) in bambini infettati con HIV-1 (n = 173) e virologicamente soppressi.

I bambini erano eleggibili se di età <18 anni, di peso ≥15 kg, in trattamento con CART che includeva lopinavir/ritonavir, con acido ribonucleico (RNA) di HIV-1 in concentrazione <50 copie/ml da almeno 24 settimane ed in grado di deglutire le compresse. Alla settimana 48, l'efficacia e la sicurezza della somministrazione delle compresse di lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg due volte al giorno nella popolazione pediatrica (n = 87), era coerente con l'efficacia e la sicurezza osservata in precedenti studi condotti in adulti e bambini usando lopinavir/ritonavir due volte al giorno. La percentuale di pazienti con carica virale confermata >50 copie/ml durante 48 settimane di follow-up era più elevata nei pazienti pediatrici che

avevano ricevuto le compresse di lopinavir/ritonavir una volta al giorno (12%) rispetto ai pazienti che avevano ricevuto la dose due volte al giorno (8%,  $p = 0.19$ ), principalmente a causa di una più bassa aderenza nel gruppo di monosomministrazione giornaliera. I dati di efficacia a favore del regime di somministrazione due volte al giorno sono rinforzati da differenze nei parametri farmacocinetici che favoriscono significativamente il regime due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche farmacocinetiche del lopinavir somministrato in associazione con il ritonavir sono state studiate in volontari sani adulti e in pazienti affetti da HIV; non sono state rilevate differenze sostanziali fra i due gruppi. Il lopinavir è, in pratica, completamente metabolizzato dal CYP3A. Il ritonavir inibisce il metabolismo del lopinavir, aumentando di conseguenza i livelli plasmatici dello stesso. Nei vari studi, la somministrazione di dosi pari a 400/100 mg di Lopinavir/Ritonavir due volte al giorno produce concentrazioni plasmatiche di lopinavir allo stato stazionario da 15 a 20 volte più elevate rispetto a quelle del ritonavir in pazienti affetti da HIV. I livelli plasmatici del ritonavir sono più bassi del 7 % di quelli ottenuti dopo una doppia dose giornaliera di 600 mg di ritonavir.

L'IC<sub>50</sub> antivirale del lopinavir in vitro è di circa 10 volte inferiore a quella del ritonavir. Di conseguenza, l'attività antivirale del Lopinavir/Ritonavir è da attribuire al lopinavir.

**Assorbimento:** dosi multiple di 400/100 mg di Lopinavir/Ritonavir due volte al giorno per 2 settimane e senza restrizioni alimentari hanno prodotto valori medi di concentrazioni al picco ( $C_{max}$ ) di lopinavir  $\pm$  DS pari a  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , concentrazioni verificatesi circa 4 ore dopo la somministrazione. Lo stato stazionario medio alle concentrazioni più basse prima della dose del mattino è stato di  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . L'AUC del lopinavir a dosaggi di 12 ore è stata in media di  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Non è stata stabilita la biodisponibilità assoluta del lopinavir, negli esseri umani, in co-formulazione con il ritonavir.

**Effetti del cibo sull'assorbimento orale:** Non si sono osservate variazioni significative di  $C_{max}$  e di  $AUC_{inf}$  in caso di somministrazione di una dose singola di 400/100 mg di Lopinavir/Ritonavir compresse in associazione ai pasti (ad elevato contenuto lipidico, 872 kcal, di cui il 56% derivato da lipidi) rispetto all'assunzione della stessa dose di medicinale a digiuno. Pertanto, Lopinavir/Ritonavir compresse può essere assunto sia in associazione ai pasti che a digiuno. Inoltre, Lopinavir/Ritonavir compresse ha mostrato rispetto a Lopinavir/Ritonavir capsule molli una minore variabilità farmacocinetica in qualsiasi condizione di associazione al cibo.

**Distribuzione:** Allo stato stazionario, il lopinavir si lega per circa il 98 –99 % alle proteine sieriche. Il lopinavir si lega contemporaneamente alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG) ed all'albumina, comunque ha una maggiore affinità per la AAG. Allo stato stazionario, il legame proteico del lopinavir rimane costante nel range delle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di 400/100 mg di Lopinavir/Ritonavir due volte al giorno ed è simile fra volontari sani e pazienti HIV positivi.

**Biotrasformazione:** Gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il lopinavir subisce in primo luogo un metabolismo ossidativo. È stato osservato che il lopinavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare dall'isoenzima CYP3A. Il ritonavir è un potente inibitore del CYP3A che inibisce i metabolismi del lopinavir ed aumenta quindi i livelli plasmatici del lopinavir stesso. Uno studio su esseri umani con lopinavir marcato <sup>14</sup>C ha dimostrato che l'89 % della radioattività plasmatica dopo una dose singola di Lopinavir/Ritonavir da 400/100 mg è dovuta alla sostanza progenitrice attiva. Nell'uomo sono stati identificati almeno 13 metaboliti ossidativi. I due metaboliti epimerici (4-oxo e 4-idrossimetabolita) sono i maggiori metaboliti con attività antivirale, ma comprendono solo minute quantità di radioattività plasmatica. Il ritonavir ha dimostrato di indurre gli enzimi metabolici, risultando nell'induzione del proprio metabolismo, così come probabilmente l'induzione del metabolismo del lopinavir. Le concentrazioni di lopinavir pre-dose diminuiscono con il tempo durante la somministrazione di dosi multiple, stabilizzandosi dopo un periodo compreso fra 10 giorni e 2 settimane.

**Eliminazione:** Dopo la somministrazione di una dose da 400/100 mg di lopinavir/ritonavir marcato <sup>14</sup>C, circa il  $10,4 \pm 2,3$  % e il  $82,6 \pm 2,5$  % della dose somministrata di lopinavir marcato <sup>14</sup>C può essere rinvenuta rispettivamente nelle urine e nelle feci. Il lopinavir immodificato risulta per circa il 2,2 % e il 19,8 % della

dose somministrata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dopo la somministrazione di dosi multiple, una percentuale di lopinavir inferiore al 3 % viene escreto immodificato nelle urine. L'emivita effettiva (dal valore di picco al valore minimo) del lopinavir nel dosaggio ad intervalli di 12 ore è stata in media di 5-6 ore, e la clearance orale apparente (CL/F) del lopinavir è di 6/7 l/h.

Monosomministrazione giornaliera: la farmacocinetica di Lopinavir/Ritonavir somministrato una volta al giorno è stata valutata in pazienti affetti da HIV che non avevano ricevuto trattamento antiretrovirale. Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg è stato somministrato in associazione a emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg come parte di un regime once-daily. Il dosaggio multiplo di Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg una volta al giorno per 2 settimane senza restrizioni dietetiche (n = 16) ha prodotto una media  $\pm$  SD del picco di concentrazione plasmatica di lopinavir ( $C_{max}$ ) di  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , approssimativamente dopo 6 ore dalla somministrazione. La concentrazione di valle media allo steady-state è risultata essere  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . Il valore medio della AUC di lopinavir nell'intervallo di dosi nelle 24 ore è stato  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Comparato al regime BID, il dosaggio once-daily è associato ad una riduzione del valore  $C_{min}/C_{trough}$  approssimativamente del 50%

### Popolazioni speciali

#### *Pediatrica:*

Ci sono dati limitati di farmacocinetica in bambini di età inferiore ai 2 anni.

La farmacocinetica di lopinavir/ritonavir soluzione orale somministrato in dosi da 300/75 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno e 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno è stata studiata in un totale di 53 pazienti pediatriche, con un'età compresa fra i 6 mesi e i 12 anni. L'AUC media, la  $C_{max}$ , e la  $C_{min}$  del lopinavir allo stato stazionario sono state rispettivamente  $72,6 \pm 31,1$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9$   $\mu\text{g/ml}$  e  $3,4 \pm 2,1$   $\mu\text{g/ml}$  dopo la somministrazione di 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> di lopinavir/ritonavir soluzione orale due volte al giorno senza nevirapina (n = 12), e  $85,8 \pm 36,9$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3$   $\mu\text{g/ml}$  e  $3,6 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , dopo la somministrazione di 300/75 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno unitamente alla nevirapina (n = 12).

Lo schema terapeutico da 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno senza nevirapina e 300/75 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno con nevirapina ha prodotto concentrazioni plasmatiche di lopinavir simili a quelle ottenute in pazienti adulti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno senza nevirapina.

#### *Genere, etnia ed età:*

La farmacocinetica di Lopinavir/Ritonavir non è stata studiata negli anziani. Non vi sono state differenze farmacocinetiche dovute all'età o al sesso nei pazienti adulti. Non sono state individuate differenze farmacocinetiche dovute all'etnia.

#### *Gravidanza e Postparto*

In uno studio di farmacocinetica in aperto, 12 donne incinte sieropositive che erano a meno di 20 settimane di gestazione e in terapia antiretrovirale di combinazione inizialmente hanno ricevuto lopinavir / ritonavir 400 mg/100 mg ( due compresse da 200/50 mg) due volte al giorno fino ad un'età gestazionale di 30 settimane. A 30 settimane di età di gestazione, la dose è stata aumentata a 500/125 mg (due compresse da 200/50 mg più una compressa da 100/25 mg ) due volte al giorno fino a quando i soggetti erano due settimane dopo il parto. Le concentrazioni plasmatiche di lopinavir sono state misurate in quattro periodi di 12 ore durante il secondo trimestre (20-24 settimane di gestazione), il terzo trimestre prima dell'aumento della dose ( 30 settimane di gestazione ), il terzo trimestre dopo l'aumento della dose ( 32 settimane di gestazione), ed a 8 settimane dopo il parto. L'aumento della dose non ha comportato un significativo aumento della concentrazione plasmatica di lopinavir.

In un altro studio di farmacocinetica in aperto, 19 donne incinte affette da HIV hanno ricevuto lopinavir / ritonavir 400/100 mg due volte al giorno come parte della terapia antiretrovirale durante la gravidanza, da prima del concepimento. Una serie di campioni di sangue sono stati raccolti pre-dose e ad intervalli nel corso di 12 ore nel 2° e 3° trimestre, alla nascita, e a 4-6 settimane dopo il parto (nelle donne che hanno continuato il trattamento post -parto ) per l'analisi farmacocinetica delle concentrazioni plasmatiche di lopinavir totale e non legato.

I dati farmacocinetici delle donne in gravidanza affette da HIV- e che hanno ricevuto compresse da 400/100 mg di lopinavir/ritonavir due volte al giorno sono presentati nella tabella 6 (vedere paragrafo 4.2).

Tabella 6

<b>Media (%CV) Parametri Farmacocinetici di Lopinavir allo Stato Stazionario in donne in gravidanza affette da HIV</b>			
<b>Parametri Farmacocinetici</b>	<b>Secondo Trimestre n = 17*</b>	<b>Terzo Trimestre n = 23</b>	<b>Postpartum n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/mL	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.3)
C <sub>max</sub>	7.9 (21.1)	7.5 (18.7)	9.8 (24.3)
C <sub>predose</sub> µg /mL	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)
* n = 18 for C <sub>max</sub>			
** n = 16 for C <sub>predose</sub>			

#### *Insufficienza renale:*

La farmacocinetica di lopinavir/ritonavir non è stata studiata in pazienti con insufficienza renale; tuttavia, poiché la clearance renale del lopinavir è trascurabile, non è prevista una diminuzione della clearance totale in pazienti con insufficienza renale.

#### *Insufficienza epatica:*

I parametri farmacocinetici e lo steady state di lopinavir sono stati valutati in uno studio clinico che ha confrontato gli effetti di lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno, nei pazienti HIV+ affetti da insufficienza epatica di grado medio o moderato, e nei pazienti con funzionalità epatica normale. È stato riscontrato un aumento limitato delle concentrazioni totali di lopinavir, approssimativamente del 30%, non ci si aspetta però che questo dato possa avere implicazioni cliniche (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su roditori e cani hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la milza, la ghiandola tiroidea, il rene e le cellule rosse circolanti. Le alterazioni epatiche indicano un edema cellulare con degenerazione focale. Mentre l'esposizione che ha determinato questi cambiamenti è paragonabile o inferiore all'esposizione clinica nell'uomo, i dosaggi negli animali sono stati maggiori di 6 volte della dose clinica consigliata. Una lieve degenerazione renale tubulare è stata limitata ai topi esposti almeno a una dose doppia dell'esposizione umana consigliata; il rene non è stato interessato negli studi su ratti e cani. La riduzione della tiroxina sierica ha portato all'aumento del rilascio di TSH con la conseguente ipertrofia cellulare e follicolare nella ghiandola tiroidea dei ratti. Queste mutazioni si sono dimostrate reversibili dopo interruzione del trattamento ed assenti nei topi e nei cani. La anisocitosi e la poichilocitosi negative al test di Coombs si sono osservate nei ratti, ma non nei topi e nei cani. Nei ratti, ma non in altre specie, si è verificato un ingrossamento della milza con istiocitosi. Il colesterolo sierico si è innalzato nei roditori ma non nei cani, mentre il livello dei trigliceridi si è innalzato solo nei topi.

Durante studi *in vitro*, i canali di potassio (HERG) di cellule cardiache umane clonate, sono stati inibiti del 30%, alle più alte concentrazioni di lopinavir/ritonavir studiate, corrispondendo ad una esposizione a lopinavir pari a 7 volte e 15 volte, rispettivamente, il picco totale e il picco libero dei livelli plasmatici raggiunti nell'uomo alla massima dose terapeutica raccomandata. Contrariamente a ciò, simili concentrazioni di lopinavir/ritonavir non hanno evidenziato ritardo di ripolarizzazione nelle fibre cardiache canine del Purkinje. Concentrazioni minori di lopinavir/ritonavir non hanno provocato blocchi significativi della corrente del potassio (HERG). Studi sulla distribuzione tissutale condotti su ratti, non suggeriscono una significativa ritenzione cardiaca del principio attivo; l'AUC cardiaca a 72 ore è stata approssimativamente il 50% dell'AUC plasmatica rilevata. Pertanto, è ragionevole attendersi che i livelli cardiaci di lopinavir non siano significativamente più elevati dei livelli plasmatici.



In cani sono state osservate onde U prominenti nell'elettrocardiogramma, associate con prolungato intervallo PR e bradicardia. Si presume che questi effetti siano stati causati da disturbi elettrolitici.

La rilevanza clinica di questi dati preclinici è sconosciuta, tuttavia non possono essere esclusi i potenziali effetti cardiaci di questo prodotto nell'uomo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

A dosi tossiche per la gravidanza, sono stati osservati nei ratti, embriotossicità fetale (aborto, diminuzione della vitalità fetale, diminuzione del peso corporeo dei feti, aumento della frequenza e delle variazioni scheletriche) e tossicità di sviluppo post-fetale (diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli). L'esposizione sistemica a dosi di lopinavir/ritonavir tossiche per la gravidanza e per lo sviluppo è stata inferiore all'esposizione considerata terapeutica per l'uomo.

Gli studi a lungo termine con lopinavir/ritonavir sulla carcinogenicità nei topi hanno rivelato una induzione non genotossica, mitogenica di tumori al fegato, considerati generalmente di scarsa rilevanza per l'uomo.

Studi di carcinogenicità in ratti non hanno dato luogo all'insorgenza di tumori. Non è stata dimostrata mutagenicità o clastogenicità dovuta al lopinavir/ritonavir in una serie di test *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli*, il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i tests di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della compressa:

Copovidone K30  
Sorbitan laurato  
Silice colloidale anidra  
Sodio stearil fumarato.

#### Rivestimento della compressa:

HPMC 2910 / Ipromellosa 6 cP (E464)  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol 400  
Idrossipropilcellulosa (E463)  
HPMC 2910 / Ipromellosa 15 cP (E464)  
Talco (E553b)  
Silice colloidale anidro (E551)  
Macrogol 3350  
Ossido ferrico giallo (E172)  
Polisorbato 80 (E433).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Contenitore HDPE e blister PVC/PVDC-AL: 2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Contenitore HDPE (flacone in polietilene ad alta densità bianco con un contenitore di 2 grammi di gel di silice come dissecante) chiuso con un tappo a vite in propilene bianco.

Confezioni:

- 1 flacone da 120 compresse rivestite con film
- 3 flaconi da 120 compresse rivestite con film (360 compresse).

Blister PVC/PVDC-AL in scatole di cartone.

Confezioni:

- 30 compresse rivestite con film.
- 40 compresse rivestite con film.
- 60 compresse rivestite con film.
- 120 compresse rivestite con film.
- 120 (3x40) compresse rivestite con film.
- 360 (3x120) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.

L.go U. Boccioni 1

21040 Origgio (VA)

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 043360015 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043360027 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043360039 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043360041 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043360054 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 360 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

AIC n. 043360066 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

AIC n. 043360078 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 120 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

AIC n. 043360080 - "200 MG + 50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 40 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 03/06/2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco