

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lopinavir e Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg compresse rivestite con film
Lopinavir e Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lopinavir e Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di lopinavir co-formulato con 25 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Lopinavir e Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di lopinavir co-formulato con 50 mg di ritonavir come potenziatore farmacocinetico.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Lopinavir e Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Compressa di circa 15,0 mm x 8,0 mm, bianche, rivestite con film, ovaloide, biconvessa a bordo smussato con inciso "MLR4" su di un lato e liscia sull'altro lato.

Lopinavir e Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

Compressa di circa 18,8 mm x 10,0 mm, bianche, rivestite con film, ovaloide, biconvessa a bordo smussato con inciso "MLR3" su di un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lopinavir e ritonavir 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 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 paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Lopinavir e ritonavir deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV.

Le compresse di Lopinavir e ritonavir devono essere deglutite intere e non vanno masticate, divise o frantumate.

Posologia

Adulti e adolescenti

La dose standard raccomandata di lopinavir e ritonavir compresse rivestite con film è 400/100 mg (2 compresse da 200/50 mg) due volte al giorno con o senza cibo. Nei pazienti adulti, nei casi in cui la somministrazione una volta al giorno è considerata necessaria per la gestione del paziente, lopinavir e

ritonavir compresse può essere somministrato alla dose di 800/200 mg (4 compresse da 200/50 mg) una volta al giorno con o senza cibo. La somministrazione della dose una volta al giorno deve essere limitata ai pazienti adulti che hanno 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 deve essere considerato il rischio di una minore sostenibilità della soppressione virologica (vedere paragrafo 5.1) e di un maggiore rischio di diarrea (vedere paragrafo 4.8) rispetto alla dose standard raccomandata due volte al giorno.

Popolazione pediatrica (di età pari o superiore a 2 anni)

La dose di lopinavir e ritonavir compresse raccomandata per gli adulti (400/100 mg due volte al giorno) può essere utilizzata anche nei bambini che hanno un peso di 40 kg o superiore, oppure se la Superficie Corporea (Body Surface Area = BSA)* risulti superiore a 1,4 m². Per i bambini che hanno un peso inferiore a 40 kg o che presentano una BSA compresa tra 0,5 e 1,4 m², e in grado di deglutire le compresse, fare riferimento alle linee-guida per il dosaggio nelle tabelle qui di seguito. Sulla base dei dati attuali disponibili lopinavir e ritonavir non deve essere somministrato una volta al giorno nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1).

Prima di prescrivere Lopinavir e Ritonavir Mylan 100/25 mg compresse, è necessario valutare la capacità di neonati e bambini piccoli di deglutire le compresse intere. Per i neonati e i bambini piccoli che non sono in grado di inghiottire le compresse, si deve controllare se siano disponibili formulazioni più adatte che contengono lopinavir/ritonavir.

La seguente tabella riporta le indicazioni di dosaggio di lopinavir e ritonavir 100/25 mg compresse sulla base del peso corporeo e del BSA.

Linea guida per il dosaggio pediatrico senza la concomitanza efavirenz o nevirapina*		
Peso (kg)	Area di Superficie Corporea (m ²)	Numero raccomandato di compresse 100/25 mg due volte al dì
Da 15 a 25	≥ 0,5 a < 0,9	2 compresse (200/50 mg)
>25 a 35	≥ 0,9 a < 1,4	3 compresse (300/75 mg)
>35	≥ 1,4	4 compresse (400/100 mg)

*le raccomandazioni di dosaggio in base al peso sono basate su dati limitati

Se più conveniente per i pazienti, le compresse di Lopinavir e Ritonavir Mylan 200/50 mg possono anche essere considerate da sole o in associazione con la compressa di Lopinavir e Ritonavir Mylan 100/25 mg per raggiungere la dose raccomandata.

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

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

Bambini di età inferiore a 2 anni

La sicurezza e l'efficacia di lopinavir e ritonavir non sono ancora state stabilite nei bambini di età inferiore ai 2 anni. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina

La tabella seguente contiene le indicazioni di dosaggio sulla base della BSA per Lopinavir e Ritonavir Mylan compresse quando somministrato nei bambini in combinazione con efavirenz o nevirapina.

Linea guida per il dosaggio pediatrico se in combinazione con efavirenz o nevirapina	
BSA (m ²)	Dose raccomandata di lopinavir/ritonavir (mg) due volte al giorno. La dose adeguata può essere ottenuto con le due formulazioni disponibili di Lopinavir e Ritonavir Mylan compresse: 100/25 mg e 200/50 mg*:
≥ 0,5 a < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 a < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 a < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Le compresse non devono essere masticate, divise o frantumate.

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti affetti da compromissione 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

- Non è richiesto un aggiustamento della dose di lopinavir e ritonavir durante la gravidanza e il postparto.
- La monosomministrazione giornaliera di lopinavir e ritonavir non è raccomandata per donne in gravidanza a causa della mancanza di dati farmacocinetici e clinici.

Modo di somministrazione

Le compresse di lopinavir e ritonavir sono somministrate per via orale e devono essere ingoiate per intero e non vanno masticate, divise o frantumate. Le compresse di lopinavir e ritonavir 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.

Insufficienza epatica severa.

Lopinavir e Ritonavir Mylan è una combinazione fissa di lopinavir e ritonavir che sono inibitori del citocromo P450 isoforme CYP3A. Lopinavir e Ritonavir Mylan non deve essere somministrato in concomitanza con altri medicinali altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali elevate concentrazioni plasmatiche si associano ad eventi gravi e/o che mettono a rischio la vita. Questi medicinali comprendono:

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe	Razionale
Concomitante incremento dei livelli del medicinale		
Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa1	Alfuzosina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di alfuzosina che possono portare a grave ipotensione. La co-somministrazione con alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.5).
Antianginosi	Ranolazina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di ranolazina che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
Antiaritmici	Amiodarone, dronedarone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di amiodarone e dronedarone. Di conseguenza, aumento del rischio di aritmie o altre gravi reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).
Antibiotici	Acido fusidico	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di acido fusidico. La co-somministrazione con acido fusidico è controindicata nelle infezioni dermatologiche (vedere paragrafo 4.5).
Antitumorali	Neratinib	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di neratinib che può aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
	Venetoclax	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax. Maggior rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del dosaggio e durante la fase di aumento della dose (vedere paragrafo 4.5).
Antigottosi	Colchicina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di colchicina. Possibili reazioni gravi e/o potenzialmente fatali in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Antistaminici	Astemizolo, terfenadina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di astemizolo e terfenadina. Di conseguenza, aumento del rischio di gravi aritmie da parte di questi medicinali (vedere paragrafo 4.5).
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 (vedere paragrafo 4.5).

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe	Razionale
	Lurasidone	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lurasidone che possono aumentare l'insorgenza di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali (vedere paragrafo 4.5).
	Quetiapina	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di quetiapina che può portare al coma. La co-somministrazione 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 (vedere paragrafo 4.5).
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 (vedere paragrafo 4.5).
Antivirali con azione diretta contro il virus dell'epatite C	Elbasvir/grazoprevir	Aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di paritaprevir; pertanto, aumento del rischio di innalzamento di alanina transaminasi (ALT) (vedere paragrafo 4.5).
Farmaci che modificano il profilo lipidico		
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).
Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP)	Lomitapide	Aumento delle concentrazioni plasmatiche di lomitapide (vedere paragrafo 4.5).

Classe del medicinale	Medicinale all'interno della classe	Razionale
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.
Diminuzione del livello di lopinavir/ritonavir		
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

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di lopinavir e ritonavir non è stata stabilita in pazienti con significative e concomitanti patologie epatiche. Lopinavir e ritonavir è controindicato in pazienti con compromissione epatica di grado severo (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con epatite cronica di tipo B o C e trattati con una terapia antiretrovirale di combinazione hanno un rischio maggiore di reazioni avverse epatiche severe 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 combinazione e devono essere monitorati seguendo le pratiche standard. Se in tali pazienti si evidenzia un peggioramento della patologia epatica, deve essere considerata l'interruzione o la sospensione 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 devono essere condotti appropriati test di laboratorio e deve essere eseguito uno stretto monitoraggio durante il trattamento.

Compromissione renale

Dal momento che la clearance renale del lopinavir e del ritonavir è trascurabile, non sono attesi aumenti delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione 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 emartro spontanei 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, inclusi quelli che hanno sviluppato una ipertrigliceridemia.

Nella maggior parte di questi casi i pazienti hanno avuto una storia precedente di pancreatite e/o terapia concomitante 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 deve essere sospesa se c'è una diagnosi di pancreatite (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Generalmente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o i primi mesi dall'inizio della CART. Esempi rilevanti in proposito sono le retiniti da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*. Qualsiasi sintomo infiammatorio deve essere valutato e deve essere instaurato un trattamento, se necessario.

Nel contesto della immunoricostruzione è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono 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° o 3° grado in soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir, tra i pazienti 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 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 Mylan compresse contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori del P450 isoforme CYP3A. lopinavir e ritonavir 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 compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

La combinazione di lopinavir e ritonavir 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 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 della sicurezza. Deve essere inoltre prestata cautela e considerata una riduzione della dose se lopinavir e ritonavir è usato in concomitanza con rosuvastatina. Se fosse necessaria una terapia con inibitori della reduttasi HMG-CoA, è raccomandata l'uso di pravastatina o fluvastatina (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori della PDE5

Deve essere prestata particolare attenzione quando si prescrive sildenafil o tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile nei pazienti che assumono lopinavir e ritonavir. Si prevede che la co-somministrazione di lopinavir e ritonavir 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 è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Deve essere prestata particolare cautela quando si prescrive lopinavir e ritonavir con medicinali noti per indurre un prolungamento dell'intervallo QT come: clorfeniramina, chinidina, eritromicina e claritromicina. Inoltre lopinavir e ritonavir 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 e ritonavir eventi cardiaci; pertanto non possono escludersi i potenziali effetti cardiaci di lopinavir e ritonavir (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

La co-somministrazione di lopinavir e ritonavir e rifampicina non è raccomandata. La rifampicina in combinazione con lopinavir e 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, 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 e di fluticasone o di altri glucocorticoidi che sono metabolizzati da CYP3A4, come il budesonide e il triamcinolone, 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 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. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. Coloro che assumono lopinavir e ritonavir possono ancora sviluppare infezioni o altre malattie correlate con la malattia da HIV e l'AIDS.

Lopinavir e Ritonavir Mylan contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Lopinavir e Ritonavir Mylan compresse contiene lopinavir e ritonavir, entrambi sono inibitori del citocromo P450 isoforme CYP3A *in vitro*. La co-somministrazione di lopinavir e ritonavir 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 e ritonavir a concentrazioni clinicamente rilevanti non inibisce CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (vedere paragrafo 4.3).

Lopinavir e 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 indesiderati sono elencati nel paragrafo 4.3.

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

Le interazioni conosciute e teoriche con i medicinali antiretrovirali e non-antiretrovirali sono elencate nella tabella sottostante. Questo elenco non intende essere inclusivo o completo. Devono essere consultati i singoli RCP.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra lopinavir e 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).

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max} , C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
Agenti Antiretrovirali		
<i>Inibitori Nucleosidici/Nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTIs)</i>		
Stavudina, lamivudina	Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Abacavir, zidovudina	Abacavir, zidovudina: le concentrazioni potrebbero essere ridotte a causa di un aumento della glucuronidazione da parte di lopinavir e ritonavir.	Il significato clinico della riduzione di abacavir e zidovudina non è noto.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose. Le maggiori concentrazioni di tenofovir potrebbero potenziare gli effetti indesiderati associati a tenofovir, inclusi i disturbi renali.
<i>Inibitori Non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTIs)</i>		

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Il dosaggio di Lopinavir/Ritonavir Mylan compresse deve essere aumentato 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/Ritonavir Mylan non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con efavirenz.
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	La dose di Lopinavir/Ritonavir Mylan compresse deve essere aumentata a 500/125 mg due volte al giorno quando viene co-somministrato con nevirapina. Lopinavir/Ritonavir Mylan non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con nevirapina.
Etravirina (lopinavir/ritonavir compresse 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Rilpivirina (lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inibizione dell'enzima CYP3A)	L'uso concomitante di Lopinavir/Ritonavir Mylan con rilpivirina causa un incremento nelle concentrazioni plasmatiche di rilpivirina, ma non è richiesto nessun aggiustamento della dose.
<i>HIV CCR5 – antagonista</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C _{max} : ↑ 97% A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La dose di maraviroc deve essere ridotta a 150 mg due volte al giorno durante la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg due volte al giorno.
<i>Inibitore dell'integrasi</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Co-somministrazione con altri inibitori della proteasi HIV (PIs)</i>		

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
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 533/133 mg BID)	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 pre-trattati 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 co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata. Lopinavir/Ritonavir Mylan non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C_{min} : ↑ 3,5- volte C_{max} : ↓ (relativa ad 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: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Tripanavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min} : ↓ 70% C_{max} : ↓ 47%	La co-somministrazione di questi medicinali non è raccomandata
<i>Antiacidi</i>		
Omeprazolo (40 mg QD)	Omeprazolo: ↔ Lopinavir: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Ranitidina (150 mg dose singola)	Ranitidina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
<i>Antagonisti dell'adrenorecettore Alfa 1</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, sono attesi aumenti delle concentrazioni di alfuzosina.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e alfuzosina è controindicata (vedere paragrafo 4.3) poichè può aumentare la tossicità correlata all'alfuzosina, inclusa l'ipotensione.
<i>Analgesici</i>		
Fentanyl	Fentanyl:	Si raccomanda un attento

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Aumentato rischio di effetti indesiderati (depressione respiratoria, sedazione) dovuti alle maggiori concentrazioni plasmatiche a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir e ritonavir.	monitoraggio degli eventi avversi (in particolare la depressione respiratoria ma anche la sedazione) quando il fentanyl è co-somministrato con Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Antianginosi</i>		
Ranolazina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di ranolazina dovrebbero aumentare.	La concomitante somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e ranolazina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiaritmici</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Le concentrazioni possono essere aumentate dall'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir e ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 e ritonavir. L'aumento del livello di digossina può diminuire nel tempo poiché si sviluppa induzione della Pgp	In caso di co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e digossina, si raccomanda di prestare particolare attenzione e di effettuare, dove possibile, il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di digossina. La prescrizione di Lopinavir/Ritonavir Mylan in pazienti già in terapia con digossina deve essere eseguita con particolare cautela, in quanto è atteso che l'effetto inibitorio acuto di ritonavir sulla Pgp determini un incremento significativo dei livelli di digossina. L'inizio della terapia con digossina in pazienti che già assumono Lopinavir/Ritonavir Mylan può determinare un incremento delle concentrazioni di digossina di minore entità.
Bepridil, lidocaina sistemica, e chinidina	Bepridil, lidocaina sistemica, chinidina: Le concentrazioni possono essere aumentate quando co-somministrati con lopinavir e 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 e ritonavir.	Per i pazienti con compromissione renale ($CrCL < 30$ ml/min) deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		paragrafo 4.4). Deve essere prestata attenzione alla somministrazione di claritromicina con Lopinavir/Ritonavir Mylan in pazienti con funzione epatica o renale compromessa.
<i>Agenti antitumorali</i>		
Abemaciclib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	La co-somministrazione di abemaciclib e Lopinavir e Ritonavir Mylan deve essere evitata. Se questa co-somministrazione è giudicata inevitabile, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di abemaciclib sull'aggiustamento della dose. Controllare l'insorgenza di reazioni avverse correlate ad abemaciclib.
Apalutamide	Apalutamide è un induttore del CYP3A4 da moderato a forte e questo può portare a una ridotta esposizione di lopinavir/ritonavir. Le concentrazioni plasmatiche di apalutamide possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La riduzione dell'esposizione di Lopinavir e Ritonavir Mylan può comportare una potenziale perdita di risposta virologica. Inoltre, la co-somministrazione di apalutamide e Lopinavir e Ritonavir Mylan può portare a eventi avversi gravi, tra cui crisi convulsive dovute a livelli più elevati di apalutamide. L'uso concomitante di Lopinavir e Ritonavir Mylan con apalutamide non è raccomandato.
Afatinib (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Afatinib: AUC: ↑ C_{max} : ↑ 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 e ritonavir.	È necessario prestare cautela quando afatinib viene somministrato con Lopinavir/Ritonavir Mylan. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto 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 e	È necessario prestare cautela quando ceritinib viene somministrato con Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	ritonavir.	Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto 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 e ritonavir.	Attento monitoraggio della tolleranza di questi agenti antitumorali.
Encorafenib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di encorafenib con Lopinavir e Ritonavir Mylan può aumentare l'esposizione a encorafenib, con conseguente aumento del rischio di tossicità, incluso il rischio di eventi avversi gravi come il prolungamento dell'intervallo QT. La co-somministrazione di encorafenib e Lopinavir e Ritonavir Mylan deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Lopinavir e Ritonavir Mylan deve essere utilizzato, monitorare attentamente i pazienti per garantirne la sicurezza.
Ibrutinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di ibrutinib e Lopinavir e Ritonavir Mylan può aumentare l'esposizione ad ibrutinib che può aumentare il rischio di tossicità incluso il rischio di sindrome da lisi tumorale. La co-somministrazione di ibrutinib e Lopinavir e Ritonavir Mylan deve essere evitata. Se il beneficio è considerato superiore al rischio e Lopinavir e Ritonavir Mylan deve essere utilizzato, ridurre la dose di ibrutinib a 140 mg e monitorare attentamente il paziente per il rischio di tossicità.
Neratinib	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa	L'uso concomitante di neratinib con Lopinavir e Ritonavir Mylan è

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	dell'inibizione del CYP3A da parte di ritonavir.	controindicato a causa di reazioni gravi e/o potenzialmente fatali inclusa l'epatotossicità (vedere paragrafo 4.3).
Venetoclax	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, determinando un aumento del rischio di sindrome da lisi tumorale all'inizio del trattamento e durante la fase di titolazione verso l'alto della dose (vedere paragrafo 4.3 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax). Per i pazienti che hanno completato la fase di titolazione verso l'alto della dose e che sono ad una dose giornaliera stazionaria di venetoclax, ridurre la dose di venetoclax di almeno il 75% quando co-somministrato con forti inibitori di CYP3A (fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di venetoclax per istruzioni sul dosaggio). I pazienti devono essere attentamente controllati per i sintomi correlati alle tossicità di venetoclax.
<i>Anticoagulanti</i>		
Warfarin	Warfarin: Le concentrazioni possono essere influenzate quando è co-somministrato con lopinavir e 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% C_{max} : ↑ 55% A causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e ritonavir 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/Ritonavir Mylan (vedere paragrafo 4.4)
Vorapaxar	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir e ritonavir.	La co-somministrazione di vorapaxar con Lopinavir/Ritonavir Mylan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di vorapaxar).
<i>Antiepilettici</i>		
Fenitoina	<p>Fenitoina: Le concentrazioni allo steady-state sono moderatamente diminuite a causa dell'induzione del CYP2C9 e del CYP2C19 da parte di lopinavir e ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Le concentrazioni sono diminuite a causa dell'induzione del CYP3A da parte della fenitoina.</p>	<p>Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di fenitoina con Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p> <p>I livelli di fenitoina devono essere monitorati quando viene co-somministrata con Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p> <p>Quando co-somministrato con fenitoina, può essere considerato un aumento della dose di Lopinavir/Ritonavir Mylan. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica. Lopinavir/Ritonavir Mylan non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con fenitoina.</p>
Carbamazepina e fenobarbitale	<p>Carbamazepina: Le concentrazioni sieriche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir e ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Le concentrazioni possono diminuire a causa dell'induzione del CYP3A da parte della carbamazepina e del fenobarbitale.</p>	<p>Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di carbamazepina o fenobarbitale con Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p> <p>I livelli di carbamazepina e fenobarbitale devono essere monitorati quando vengono co-somministrati con Lopinavir/Ritonavir Mylan.</p> <p>Quando co-somministrato con carbamazepina o fenobarbitale può essere considerato un aumento della dose di Lopinavir/Ritonavir Mylan. L'aggiustamento della dose non è stato valutato nella pratica clinica.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir Mylan non deve essere somministrato una volta al giorno in associazione con carbamazepina e fenobarbitale.</p>
Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>A causa dell'induzione della glucuronidazione della lamotrigina</p>	<p>I pazienti devono essere strettamente monitorati per una diminuzione dell'effetto VPA quando Lopinavir/Ritonavir Mylan e l'acido valproico o valproato sono co-somministrati.</p> <p><u>Pazienti che iniziano o</u></p>

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max} , C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Valproato: ↓	<u>interrompono</u> Lopinavir/Ritonavir Mylan, <u>mentre stanno assumendo una dose di mantenimento di lamotrigina</u> : è possibile che sia necessario aumentare la dose di lamotrigina se Lopinavir/Ritonavir Mylan viene aggiunto o diminuirla se Lopinavir/Ritonavir Mylan 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/Ritonavir Mylan in modo da valutare se è necessario un aggiustamento della dose di lamotrigina. <u>Pazienti che stanno assumendo Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 Mylan determini un simile incremento nell'esposizione al trazodone. La combinazione deve essere usata con cautela e deve essere considerata la dose più bassa di trazodone.
<i>Antifungini</i>		
Ketoconazolo e itraconazolo	Le concentrazioni sieriche di ketoconazolo e itraconazolo possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir e ritonavir.	Dosi elevate di ketoconazolo e itraconazolo (> 200 mg/die) non sono raccomandate.
Voriconazolo	Voriconazolo: Le concentrazioni possono diminuire.	La co-somministrazione di voriconazolo e una bassa dose di ritonavir (100 mg BID) così come contenuto in Lopinavir/Ritonavir Mylan deve essere evitata a meno che la valutazione del rapporto beneficio/rischio nel paziente giustifichi l'utilizzo del

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		voriconazolo.
<i>Agenti anti gotta:</i>		
Colchicina dose singola (Ritonavir 200 mg due volte al giorno)	Colchicina: AUC: ↑ 3-volte C_{max} : ↑ 1,8-volte A causa dell'inibizione della P-gp e/o del CYP3A4 da parte di ritonavir.	La somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan con colchicina in pazienti con compromissione renale e/o epatica è 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 Mylan. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto della colchicina.
<i>Antistaminici</i>		
Astemizolo Terfenadina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e astemizolo e terfenadina è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi aritmie causate da questi agenti (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antinfettivi</i>		
Acido fusidico	Acido fusidico: Le concentrazioni possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 co-somministrazione risulta inevitabile, è fortemente raccomandato uno stretto monitoraggio clinico per gli eventi avversi muscolari (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Antimicobatterici</i>		
<p>Bedaquilina (dose singola)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose multipla)</p>	<p>Bedaquilina AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Un effetto più pronunciato sulle esposizioni plasmatiche della bedaquilina può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.</p> <p>L'inibizione del CYP3A4 probabilmente è dovuta a lopinavir/ritonavir.</p>	<p>A causa del rischio di reazioni avverse correlate con la bedaquilina, la combinazione della bedaquilina e Lopinavir/Ritonavir Mylan deve essere evitata. Se il beneficio supera il rischio, la co-somministrazione di bedaquilina con Lopinavir/Ritonavir Mylan 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).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (metabolita attivo di delamanid): AUC: ↑ 30%</p> <p>Un effetto più pronunciato sulle esposizioni plasmatiche di DM-6705 può essere osservato durante la co-somministrazione prolungata con lopinavir/ritonavir.</p>	<p>A causa del rischio di prolungamento del QTc associato a DM-6705, se la co-somministrazione di delamanid con Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 Prodotto del delamanid).</p>
Rifabutina 150 mg QD	<p>Rifabutina (medicinale precursore e metabolita attivo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7-volte C_{max} : ↑ 3,5-volte</p>	<p>Quando somministrata con Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 nella 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</p>

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		fallimento terapeutico. Nessun aggiustamento della dose è necessario per Lopinavir/Ritonavir Mylan.
Rifampicina	Lopinavir: Possono osservate grandi diminuzioni nelle concentrazioni di lopinavir a causa dell'induzione del CYP3A da parte della rifampicina.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan 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/Ritonavir Mylan a 400 mg/ 400 mg (cioè Lopinavir/Ritonavir Mylan 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/Ritonavir Mylan 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/Ritonavir Mylan deve essere aumentata solo dopo che sia stata intrapresa la terapia con rifampicina (vedere paragrafo 4.4)
<i>Antipsicotici</i>		
Lurasidone	A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di lurasidone dovrebbero aumentare.	La concomitante somministrazione di lurasidone è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Pimozide	A causa dell'inibizione di CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di pimozide potrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e pimozide è controindicata poiché può aumentare il rischio di gravi anomalie ematologiche o altri eventi avversi

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		gravi dovuti a questo agente (vedere paragrafo 4.3).
Quetiapina	A causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir, le concentrazioni di quetiapina potrebbero aumentare.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e quetiapina è controindicata poiché può aumentare la tossicità quetiapina.
<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 e ritonavir	Lopinavir/Ritonavir Mylan non deve essere somministrato con midazolam per via orale (vedere paragrafo 4.3), mentre bisogna prestare attenzione alla co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e midazolam per via parenterale. Se Lopinavir/Ritonavir Mylan 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. Deve essere considerato un aggiustamento della dose di midazolam specialmente se viene somministrata più di una singola dose di midazolam
<i>Agonisti dell'adrenorecettore Beta2 (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 co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 e ritonavir.	Si raccomanda il monitoraggio clinico degli effetti terapeutici e degli effetti avversi quando questi medicinali vengono co-somministrati con Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Corticosteroidi</i>		
Desametasone	Lopinavir:	Il monitoraggio clinico

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Le concentrazioni possono essere ridotte a causa dell'induzione del CYP3A da parte del desametasone.	dell'efficacia antivirale è raccomandato quando questi medicinali sono co-somministrati con Lopinavir/Ritonavir Mylan.
Fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone per via inalatoria, intranasale o per iniezione	Fluticasone propionato, 50 microgrammi per via intranasale 4 volte al giorno: 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 e triamcinolone. Conseguentemente, la co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan a 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 della 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/Ritonavir Mylan è controindicato (vedere paragrafo 4.3)
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-volte Dovuto all'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	<u>Per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa:</u> la co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan con sildenafil è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Sildenafil	sildenafil: AUC: ↑ 11-volte	La co-somministrazione di

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/Ritonavir Mylan con tadalafil non è raccomandata. <u>Per la disfunzione erettile:</u> Deve essere prestata particolare cautela quando viene prescritto sildenafil o tadalafil in pazienti trattati con Lopinavir/Ritonavir Mylan incrementando il monitoraggio nei confronti di eventi avversi quali ipotensione, sincope, alterazioni della vista ed erezione prolungata (vedere paragrafo 4.4). Quando co-somministrate con Lopinavir/Ritonavir Mylan, 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.	L'uso di vardenafil con Lopinavir/Ritonavir Mylan è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<i>Alcaloidi dell'ergot</i>		
Diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e alcaloidi dell'ergotamina è controindicata poichè può portare a tossicità acuta da ergotamina, compresi vasospasmo ed ischemia (vedere paragrafo 4.3)
<i>Medicinali per la motilità gastrointestinale</i>		
Cisapride	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan e cisapride è controindicata poichè può aumentare il rischio di gravi aritmie dovute a questo agente (vedere paragrafo 4.3)
<i>Antivirali con azione diretta contro HCV</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2.71-volte C_{max} : ↑ 1.87-volte C24: ↑ 3.58-volte Grazoprevir: AUC: ↑ 11.86-volte C_{max} : ↑ 6.31-volte C24: ↑ 20.70-volte (combinazioni di meccanismi compreso l'inibizione del CYP3A)	La co-somministrazione di elbasvir/grazoprevir con Lopinavir/Ritonavir Mylan è controindicata (vedere paragrafo 4.3)

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Lopinavir: ↔	
Glecaprevir/pibrentasvir	Le concentrazioni plasmatiche possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B da parte di lopinavir/ritonavir.	La co-somministrazione di glecaprevir/pibrentasvir e Lopinavir e Ritonavir Mylan non è raccomandata a causa di un aumentato rischio di innalzamenti delle ALT associato ad una maggiore esposizione a glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17-volte C_{max} : ↑ 2,04-volte C_{trough} : ↑ 2,36-volte (inibizione di CYP3A/trasportatori di efflusso) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	La co-somministrazione è controindicata. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD è stato somministrato anche con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o senza dasabuvir. L'effetto sui farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) e su lopinavir è stato simile a quello osservato quando è stato somministrato lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID (vedere paragrafo 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10-volte C_{max} : ↑ 4,76-volte C_{trough} : ↑ 12,33-volte (inibizione di CYP3A/trasportatori di efflusso) Lopinavir: ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Le concentrazioni plasmatiche di sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir possono aumentare a causa dell'inibizione della glicoproteina-P, del BCRP e del OATP1B1/3 da parte di lopinavir/ritonavir. Tuttavia, solo l'aumento dell'esposizione a voxilaprevir è considerato clinicamente rilevante.	La co-somministrazione di Lopinavir e Ritonavir Mylan e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir non è raccomandata.
Prodotti a base di erbe		
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

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		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/Ritonavir Mylan. Gli effetti indotti possono persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con Erba di San Giovanni (vedere paragrafo 4.3). Dunque, Lopinavir/Ritonavir Mylan può essere assunto nuovamente in modo sicuro 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 e 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: concentrazioni plasmatiche notevolmente aumentate a causa dell'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir e ritonavir.	Dal momento che l'aumento delle concentrazioni di inibitori della HMG-CoA riduttasi può causare miopatia, compresa rabdomiolisi, la combinazione di questi medicinali con Lopinavir/Ritonavir Mylan è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Farmaci che modificano il profilo lipidico		
Lomitapide	Gli inibitori del CYP3A4 aumentano la concentrazione di lomitapide, causando un forte aumento dell'esposizione pari a circa 27 volte. A causa dell'inibizione del CYP3A causata da lopinavir/ritonavir, ci si aspetta che le concentrazioni di lomitapide aumentino.	L'uso concomitante di Lopinavir e Ritonavir Mylan con lomitapide è controindicato (vedere le informazioni prescrittive per lomitapide) (vedere paragrafo 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-volte C_{max} : ↑ 4,7-volte Dovuto all'inibizione del CYP3A da parte di lopinavir e ritonavir.	La combinazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan con atorvastatina non è raccomandata. Se l'uso di atorvastatina è considerato strettamente necessario, deve essere somministrata la dose più bassa possibile di atorvastatina con attento monitoraggio della sicurezza (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2-volte C _{max} : ↑ 5-volte Sebbene rosuvastatina sia poco metabolizzata dal CYP3A4, è osservato un incremento della sua concentrazione plasmatica. Il meccanismo di questa interazione può essere dovuto ad un'inibizione delle proteine di trasporto.	Deve prestata attenzione e devono essere prese in considerazione dosi ridotte quando Lopinavir/Ritonavir Mylan è co-somministrato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4).
Fluvastatina o pravastatina	Fluvastatina, pravastatina: Non è attesa alcuna interazione clinica rilevante. Pravastatina non è metabolizzata dal CYP450. Fluvastatina è parzialmente metabolizzata dal CYP2C9.	Se è indicato un trattamento con un inibitore HMG-CoA reduttasi, si raccomanda fluvastatina o pravastatina.
<i>Oppioidi</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Non è necessario un aggiustamento della dose.
Metadone	Metadone: ↓	È raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di metadone.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinilestradiolo	Einilestradiolo: ↓	In caso di co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan 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 _{max} ↓ ~50% Questo effetto può essere dovuto all'induzione del metabolismo del bupropione.	Se la co-somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan 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>Terapia sostitutiva a base di ormone tiroideo</i>		
Levotiroxina	Sono stati segnalati casi post-marketing indicativi di una potenziale interazione tra medicinali contenenti ritonavir e levotiroxina.	Si deve monitorare l'ormone tireostimolante (TSH) in pazienti trattati con levotiroxina almeno durante il primo mese

Medicinale Co-somministrato per area terapeutica	Effetti sui livelli di medicinale Variazione della Media Geometrica (%) nella AUC, C_{max}, C_{min} Meccanismo di interazione	Raccomandazioni cliniche circa la co-somministrazione con Lopinavir/Ritonavir Mylan
		dall'inizio e/o dalla fine del trattamento a base di lopinavir/ritonavir.
<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_{max} : ↑ 6-volte Inizialmente, bosentan C_{min} : ↑ approssimativamente di 48-volte a causa dell'inibizione del CYP3A4 da parte di lopinavir/ritonavir.	Deve essere prestata attenzione nella somministrazione di Lopinavir/Ritonavir Mylan con bosentan. Quando Lopinavir/Ritonavir Mylan è co-somministrato 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 e ritonavir.	La co-somministrazione di riociguat con Lopinavir/Ritonavir Mylan non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4 e fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di riociguat).
<i>Altri medicinali</i>		
In base ai profili metabolici conosciuti, non si attendono interazioni clinicamente significative tra Lopinavir/Ritonavir Mylan e dapsone, 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, devono essere presi 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, includendone oltre 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 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 sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (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 materno. Come regola generale, per evitare la trasmissione dell'HIV si raccomanda che le madri con infezione da HIV non allattino con latte materno 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 del medicinale sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con lopinavir e ritonavir è stata riportata nausea (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Le più comuni reazioni avverse associate alla terapia con lopinavir e ritonavir durante gli studi clinici sono state diarrea, nausea, vomito, ipertrigliceridemia ed ipercolesterolemia. Il rischio di diarrea può essere maggiore con il dosaggio di lopinavir e ritonavir una volta al giorno. 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.

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

Tabella 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 severo, a prescindere dalla valutazione della causalità individuale. Le reazioni avverse sono riportate per tipologia di organo. All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) e rari ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Effetti Indesiderati verificatisi in Pazienti Adulti durante Studi Clinici e post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
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	Comune	Anemia, leucopenia, neutropenia,

Effetti Indesiderati verificatisi in Pazienti Adulti durante Studi Clinici e post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
sistema emolinfopoietico		linfadenopatia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità inclusa orticaria e angioedema
	Non comune	Sindrome infiammatoria da immunoriconstituzione
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), capogiro, insonnia
	Non comune	Ictus cerebrovascolare, convulsioni disgeusia, ageusia, tremore
Patologie dell'occhio	Non comune	Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Aterosclerosi come infarto del miocardio, blocco atrioventricolare, insufficienza della valvola tricuspidale
Patologie vascolari	Comune	Ipertensione
	Non comune	Trombosi venosa profonda
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea
	Comune	Pancreatite ¹ , vomito, reflusso gastroesofageo, gastroenterite e colite, dolore addominale (superiore e 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, bocca secca
Patologie epatobiliari	Comune	Epatite incluso incremento delle AST, ALT e GGT
	Non comune	Ittero, steatosi epatica, epatomegalia, colangite, iperbilirubinemia
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
	Rara	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

Effetti Indesiderati verificatisi in Pazienti Adulti durante Studi Clinici e post-marketing		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
		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

¹ Vedere paragrafo 4.4: pancreatite e lipidi

Descrizione di reazioni avverse selezionate

È 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).

In pazienti affetti da HIV con deficienza immunitaria severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di combinazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia, il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono 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).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età pari o superiore a 2 anni, 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 riportato [Allegato V*](#).

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi, l'esperienza di sovradosaggio acuto con lopinavir e ritonavir nell'uomo è limitata.

Le reazioni avverse di rilevanza clinica osservate nei cani comprendono la salivazione, l'emesi e la diarrea/alterazioni fecali.

I segni di tossicità osservati nei topi, nei ratti e nei cani comprendono ridotta attività, atassia, cachessia, disidratazione e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio da lopinavir e ritonavir. Il trattamento del sovradosaggio con lopinavir e ritonavir consiste in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, si

propone di trattare i casi di sovradosaggio con emesi o lavanda gastrica. Anche la somministrazione di carbone attivo può essere utilizzata quale ausilio per rimuovere il farmaco non assorbito. Poiché lopinavir e ritonavir 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 per il trattamento delle infezioni da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR10

Meccanismo d'azione

Il lopinavir determina l'azione antivirale di lopinavir e ritonavir. 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 sovratераpeutico 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'alta dose lopinavir/ritonavir (800/200 mg due volte al giorno) contribuisce al prolungamento QT. Al Giorno 3 i due regimi hanno determinato una esposizione più elevata di circa 1,5 e 3 volte rispetto a quella osservata allo steady con la dose raccomandata di LPV/r, una volta al giorno o due volte al giorno-. Nessun soggetto ha presentato un incremento del QTcF di ≥ 60 ms rispetto al valore al basale o un intervallo QTcF superiore alla soglia considerata potenzialmente significativa da un punto di vista clinico di 500 ms.

Nello stesso studio al Giorno 3 è stato osservato anche un modesto prolungamento dell'intervallo PR nei soggetti che assumevano lopinavir/ritonavir. 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 ms 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 IC₅₀ 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 IC₅₀ media di lopinavir contro HIV-1_{IIIB} nelle cellule MT4 è stata rispettivamente di 17 nM e 102 nM. In assenza di siero umano, la IC₅₀ 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 e 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 (naïve)

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 e ritonavir e che hanno dimostrato *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 i cui isolati 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'IC₅₀ 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 a ridotta sensibilità 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 EC₅₀ 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 EC₅₀ contro il tipo selvaggio di HIV. I 16 virus che hanno mostrato un cambiamento > 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 e le mutazioni I47A e L76V in isolati al rebound con ridotta sensibilità a lopinavir ottenuti da pazienti in terapia con lopinavir e ritonavir.

Le conclusioni in merito alla rilevanza delle mutazioni particolari o *pattern* mutazionali sono soggette a modifiche in base ai dati aggiuntivi, e si raccomanda di consultare sempre gli attuali sistemi di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

Attività antivirale di lopinavir e ritonavir in pazienti che hanno fallito la 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 e 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 EC₅₀ del lopinavir contro 56 ceppi di base isolati era da 0,6 a 96 volte più alta rispetto all'EC₅₀ attivo contro il tipo selvaggio del virus HIV. Dopo 48 settimane di trattamento con lopinavir e ritonavir, efavirenz e NRTIs, RNA virale plasmatico ≤ 400 copie/ml nel 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dei pazienti con sensibilità ridotta al lopinavir al basale rispettivamente < 10 volte, tra 10 a 40 volte e > 40 volte.

Inoltre, la risposta virologica è stata osservata nel 91% (21/23), nel 71% (15/21) e nel 33% (2/6) dei pazienti con mutazioni 0 - 5, 6 - 7 e 8 - 10 fra le mutazioni sopra descritte nella proteasi dell'HIV associate a ridotta sensibilità al lopinavir *in vitro*. Poiché questi pazienti non sono stati

precedentemente esposti né a lopinavir e ritonavir né a efavirenz, parte del risultato può essere attribuito all'attività antiretrovirale di efavirenz, in particolar modo nei pazienti affetti da virus altamente resistenti al lopinavir. Lo studio non conteneva un gruppo di controllo di pazienti che non assumevano lopinavir e 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 e 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 e ritonavir condotti su pazienti già precedentemente trattati con inibitori della proteasi. Il valore mediano 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 di tipo selvaggio. In generale, gli isolati di *rebound* hanno mantenuto (se 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 di tipo selvaggio. 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 del lopinavir e ritonavir (in associazione con altri medicinali antiretrovirali) sui marker 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 e ritonavir.

Uso negli adulti Pazienti senza una precedente terapia antiretrovirale

Lo studio M98-863 è stato uno studio randomizzato in doppio cieco su 653 pazienti sottoposti a trattamento antiretrovirale con lopinavir e 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/ mm³ (range: da 2 a 949 cellule/ mm³) e la media al basale di RNA HIV-1 nel plasma era 4. log₁₀ copie/ml (range: da 2.6 a 6.8 log₁₀ copie/ml).

Tabella 1

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-863		
	Lopinavir e ritonavir (N=326)	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 ⁺ rispetto al basale (cellule/mm ³)	207	195

* analisi intent to treat dove i pazienti con valori mancanti sono stati 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 dalla 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, in aperto e multicentrico nel quale è stato comparato il trattamento con lopinavir e ritonavir 800/200 mg una volta al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina verso lopinavir e ritonavir 400/100 mg due volte al giorno co-somministrato con tenofovir DF e emtricitabina, che ha coinvolto 664 pazienti che non avevano mai ricevuto un trattamento antiretrovirale. Data l'interazione farmacocinetica tra lopinavir e ritonavir e tenofovir (vedere paragrafo 4.5), i risultati di questo studio potrebbero non essere rigorosamente estrapolati quando altri regimi terapeutici vengono utilizzati insieme a lopinavir e ritonavir. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere o lopinavir e ritonavir 800/200 mg una volta al giorno (n = 333) o lopinavir e ritonavir 400/100 mg due volte al giorno (n = 331). E' stata inoltre eseguita un'ulteriore stratificazione 1:1 entro ogni gruppo (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 una volta al giorno rispetto al dosaggio due volte al giorno era dimostrata se il limite inferiore del 95% dell'intervallo di confidenza per la differenza nella proporzione di pazienti che rispondevano (una volta al giorno meno due volte al giorno) escludeva il -12% alla settimana 48. L'età media dei pazienti arruolati era 39 anni (range: da 19 a 71 anni); il 75% erano Caucasici, e il 78% erano maschi. La conta media di linfociti T CD4+ al basale era di 216 cellule/mm³ (range: da 20 a 775 cellule/mm³) e il valore di RNA virale nel plasma al basale è stato di 5,0 log₁₀ copie/ml (range: da 1,7 a 7,0 log₁₀ copie/ml).

Tabella 2

Risposta Virologica dei Pazienti arruolati nello Studio alla settimana 48 e alla settimana 96						
	settimana 48			settimana 96		
	QD	BID	Differenza [95% CI]	QD	BID	Differenza [95% CI]
NC = Fallimenti	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]
Dati osservati	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+ rispetto al basale (cellule/ mm³)	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.

È stata inoltre osservata una prolungata risposta virologica al lopinavir e ritonavir (in associazione con gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa) in un piccolo studio di fase II (M97-720) della durata di 360 settimane. Inizialmente, sono stati trattati con lopinavir e ritonavir cento pazienti (comprendenti 51 pazienti trattati con la dose di 400/100 mg due volte al giorno e 49 pazienti trattati con la dose di 200/100 mg due volte al giorno o 400/200 mg due volte al giorno). Tra la 48 e la

72 settimana, tutti i pazienti sono passati a lopinavir e ritonavir somministrato in aperto alla dose di 400/100 mg due volte al giorno. Trentanove pazienti (39%) hanno interrotto lo studio, incluse 16 (16%) interruzioni dovute ad eventi avversi, una delle quali è stata associata ad un decesso. 61 pazienti hanno completato lo studio (35 pazienti hanno ricevuto la dose di 400/100 mg due volte al giorno per tutta la durata dello studio).

Tabella 3

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

Alla settimana 360 di trattamento, l'analisi genotipica è stata eseguita con successo in 19 dei 28 pazienti con valore confermato di HIV-RNA superiore a 400 copie/ml e 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/ mm³ (range: 4-952 cellule/ mm³) e la media plasmatica basale di RNA di HIV-1 era del 4,3 log₁₀ copie/ ml (range: 1,7-6,6 log₁₀ 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			
	QD	BID	Differenza [95%
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+ rispetto al basale (cellule/mm ³)	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.

Popolazione pediatrica

Lo studio M98-940 è stato uno studio in aperto pediatrico che ha valutato lopinavir e ritonavir, in una formulazione liquida, in 100 soggetti naïve (44%) e già trattati (56%). Tutti i pazienti non erano mai stati trattati con inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa.

I pazienti sono stati randomizzati alla dose di 230 mg di lopinavir/57,5 mg di ritonavir per m², oppure alla dose di 300 mg di lopinavir/75 mg di ritonavir per m².

I pazienti naïve sono stati inoltre trattati anche con inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa. I pazienti già trattati hanno ricevuto dosi di nevirapina insieme ad un massimo di due inibitori nucleosidici della transcriptasi inversa.

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 il trattamento alla dose di 300/75 mg per m².

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+ al basale era di 838 cellule/mm³ e il valore medio al basale di RNA dell'HIV-1 plasmatico era di 4.7 log₁₀ copie/ml.

Tabella 5

Risultati alla Settimana 48: Studio M98-940		
	Naïve Antiretrovirale (N = 44)	Con Esperienza Antiretroviral (N = 56)
HIV RNA < 400 copie/ml	84%	75%
Incremento medio della conta delle cellule-T CD4+ rispetto al basale (cellule mm ³)	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 dosata 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 monosomministrazione 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 lopinavir e ritonavir alla dose di 400/100 mg di due volte al giorno produce concentrazioni plasmatiche di lopinavir allo stato stazionario da 15 a 20 volte superiori rispetto a quelle del ritonavir in pazienti affetti da HIV. I livelli plasmatici del ritonavir sono più bassi del 7% rispetto a quelli ottenuti dopo una dose giornaliera di 600 mg di ritonavir due volte al giorno. L'EC₅₀ antivirale del lopinavir *in vitro* è di circa 10 volte inferiore rispetto a quella del ritonavir. Di conseguenza, l'attività antivirale di lopinavir e ritonavir è da attribuire al lopinavir.

Assorbimento

Dosi multiple di 400/100 mg di lopinavir e ritonavir due volte al giorno per 2 settimane e senza restrizioni alimentari hanno prodotto valori medi di concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) di lopinavir (\pm DS) pari a 12.3 μ g/ml (\pm 5.4) dopo circa 4 ore dalla somministrazione. La concentrazione media di valle allo stato stazionario prima della dose del mattino è stata di 8.1 μ g/ml (\pm 5.7). L'AUC del lopinavir con un intervallo di dosaggio di 12 ore è stata in media di 113.2 μ g/ml (\pm 60.5).

Nell'uomo, non è stata stabilita la biodisponibilità assoluta del lopinavir, in associazione fissa 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 e 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 e ritonavir compresse può essere assunto sia in associazione ai pasti che a digiuno. Inoltre, lopinavir e ritonavir compresse ha mostrato rispetto a lopinavir e ritonavir capsule molli una minore variabilità farmacocinetica in qualsiasi condizione di associazione al cibo.

Distribuzione

Allo stato stazionario, circa il 98 –99% di lopinavir è legato alle proteine sieriche. Il lopinavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa-1 (AAG) sia all'albumina, tuttavia ha una maggiore affinità per la AAG. Allo stato stazionario, il legame di lopinavir alle proteine plasmatiche rimane costante nel range delle concentrazioni osservate dopo la somministrazione di 400/100 mg di lopinavir e 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 principalmente un metabolismo ossidativo. Lopinavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A. Il ritonavir è un potente inibitore del CYP3A per cui inibisce il metabolismo del lopinavir aumentando i livelli plasmatici del lopinavir stesso. Uno studio su esseri umani con ¹⁴C-lopinavir ha dimostrato che l'89% della radioattività plasmatica dopo una dose singola di lopinavir e ritonavir da 400/100 mg è dovuta al principio attivo progenitore. 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, il che determina un'induzione del proprio metabolismo, e probabilmente un'induzione del metabolismo del lopinavir. Le concentrazioni pre-dose di lopinavir 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 ¹⁴C -lopinavir/ritonavir, circa il 10,4% (\pm 2,3) e il 82,6% (\pm 2,5) della dose somministrata di ¹⁴C -lopinavir può essere recuperata rispettivamente

nelle urine e nelle feci. Circa il 2,2% e il 19,8% della dose somministrata di lopinavir immodificato è recuperata rispettivamente nelle urine e nelle feci. Dopo la somministrazione di dosi multiple, una percentuale di lopinavir inferiore al 3% viene escreta immodificata nelle urine. L'emivita effettiva (dal valore di picco al valore minimo) di lopinavir con un intervallo tra le dosi di 12 ore è stata in media di 5-6 ore, e la clearance orale apparente (CL/F) di lopinavir è tra 6 e 7 l/h.

Monosomministrazione giornaliera: la farmacocinetica di lopinavir e ritonavir somministrato una volta al giorno è stata valutata in pazienti affetti da HIV che non avevano ricevuto trattamento antiretrovirale. Lopinavir e 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 e 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 prima della dose del mattino 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 $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g h/ml}$.

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

Lo schema terapeutico da 230/57,5 mg/m^2 due volte al giorno senza nevirapina e 300/75 mg/m^2 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.

Sesso, razza ed età:

La farmacocinetica di lopinavir e ritonavir non è stata studiata nei pazienti anziani. Non sono state osservate differenze farmacocinetiche dovute all'età o al sesso nei pazienti adulti. Non sono state identificate differenze farmacocinetiche dovute alla razza.

Gravidanza e Postparto

In uno studio di farmacocinetica in aperto, 12 donne in stato di gravidanza sieropositive che erano a meno di 20 settimane di gravidanza e in terapia antiretrovirale di combinazione hanno ricevuto inizialmente lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (due compresse da 200/50 mg) due volte al giorno fino a 30 settimane di gravidanza. A 30 settimane di gravidanza, 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 due settimane dopo il parto. Le concentrazioni plasmatiche di lopinavir sono state misurate in quattro volte ogni 12 ore durante il secondo trimestre (20-24 settimane di gravidanza), il terzo trimestre prima dell'aumento della dose (30 settimane di gravidanza), il terzo trimestre dopo l'aumento della dose (32 settimane di gravidanza), 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 in stato di gravidanza affette da HIV hanno ricevuto lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno come parte della terapia antiretrovirale di combinazione 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-1 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

Media (%CV) Parametri Farmacocinetici di Lopinavir allo Stato Stazionario in donne in gravidanza affette da HIV			
Parametri Farmacocinetici	Secondo Trimestre n = 17*	Terzo Trimestre n = 23	Postpartum n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predose} µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 per C _{max}			
** n = 16 per C _{predose}			

Insufficienza renale

La farmacocinetica di lopinavir e 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 allo 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 lieve o moderato, e nei pazienti con funzionalità epatica normale. È stato riscontrato un aumento limitato delle concentrazioni totali di lopinavir, approssimativamente del 30%; non è atteso 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 emazie. 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, le dosi usate negli animali sono state 6 volte più alte rispetto alla dose clinica raccomandata. Una lieve degenerazione renale tubulare è stata limitata ai topi esposti almeno a una dose doppia rispetto all'esposizione raccomandata nell'uomo; il rene non è stato colpito 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 sono state 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 è aumentato nei roditori ma non nei cani, mentre il livello dei trigliceridi si è aumentato solo nei topi.

Durante studi *in vitro*, i canali del potassio (HERG) di cellule cardiache umane clonate, sono stati inibiti del 30%, alle concentrazioni più alte di lopinavir/ritonavir studiate, corrispondenti ad una esposizione a lopinavir 7 volte e 15 volte superiori, rispettivamente, per il picco totale e il picco dei livelli plasmatici di lopinavir libero, raggiunti nell'uomo alla massima dose terapeutica raccomandata. Contrariamente a ciò, simili concentrazioni di lopinavir/ritonavir non hanno evidenziato ritardo della 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 nei ratti, non suggeriscono una

significativa ritenzione a livello cardiaco 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.

Nei 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 medicinale nell'uomo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nei ratti, a dosi tossiche per la madre, sono stati osservati embriotossicità fetale (aborto, diminuzione della vitalità fetale, diminuzione del peso corporeo dei feti, aumento della frequenza delle variazioni scheletriche) e tossicità di sviluppo post-natale (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 test di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della compressa:

Sorbitan laurato
Silice anidro colloidale
Copovidone
Sodio stearile fumarato.

Film di rivestimento:

Ipromellosa
Titanio biossido (E171)
Macrogol
Idrossipropilcellulosa
Talco
Silice anidro colloidale
Polisorbato 80.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Flacone in HDPE: dopo la prima apertura, usare entro 120 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Lopinavir e Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg compresse rivestite con film

Confezioni in blister in OPA/Al/PVC. Le confezioni disponibili sono:

- 60 compresse rivestite con film (2 scatole da 30 o 2 scatole da 30x1 dose unitaria).

Flaconi di HDPE chiusi con un tappo bianco opaco in polipropilene con sigillo in alluminio con linea di induzione, tampone ed essiccante. Le confezioni disponibili sono:

- 1 flacone da 60 compresse rivestite con film.

Lopinavir e Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg compresse rivestite con film

Confezioni in blister in OPA/Al/PVC. Le confezioni disponibili sono:

- 120 compresse rivestite con film (4 scatole da 30 o 4 scatole da 30x1 dose unitaria) o 360 compresse rivestite con film (12 scatole da 30).

Flaconi di HDPE chiusi con un tappo bianco opaco in polipropilene con sigillo in alluminio con linea di induzione, tampone ed essiccante. Le confezioni disponibili sono:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan SAS
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francia

8. NUMERO(I) DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002
EU/1/15/1067/003
EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/005
EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/007
EU/1/15/1067/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 Gennaio 2016

Data del rinnovo più recente: 16 Novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Novembre 2020

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.