

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 200 mg asociat în aceeași formulă farmaceutică cu ritonavir 50 mg ca potențator farmacocinetic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele Lopinavir/Ritonavir Accord sunt comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, biconvexe, cu dimensiunile aproximative de 19 mm lungime și 10,2 mm lățime, marcate cu „H” pe o față și cu “L3” pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Lopinavir/Ritonavir Accord este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adulților, adolescenților și copiilor cu vârsta peste 2 ani infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1).

Alegerea Lopinavir/Ritonavir Accord pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 și tratați anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea rezistenței virale pentru fiecare pacient în parte și antecedentele privind tratamentele efectuate de către pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Lopinavir/Ritonavir Accord trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Accord trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

#### Doze

*Adulți și adolescenți:* doza standard recomandată de Lopinavir/Ritonavir Accord comprimate este de 400/100 mg (două comprimate de 200/50 mg) de două ori pe zi, administrate cu sau fără alimente. La pacienții adulți, în cazul în care administrarea o dată pe zi a dozei se consideră necesară pentru tratamentul pacientului, comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Accord pot fi administrate în doză de 800/200 mg (patru comprimate de 200/50 mg) o dată pe zi, cu sau fără alimente. Comparativ cu administrarea dozei standard recomandate de două ori pe zi, administrarea dozei o dată pe zi trebuie limitată numai la acei pacienți adulți la care virusul are foarte puține mutații asociate inhibitorilor de

protează (IP) (de exemplu mai puțin de 3 mutații la IP conform rezultatelor studiilor clinice, vezi pct. 5.1. pentru descrierea completă a populației) și trebuie avut în vedere riscul unei mai mici durabilități a supresiei virale (vezi pct. 5.1) și creșterea riscului de apariție a diareei (vezi pct. 4.8). O soluție orală este disponibilă pe piață pentru pacienții care prezintă dificultăți la înghițire.

*Copii și adolescenți (cu vârsta de 2 ani și peste):* Doza de Lopinavir/Ritonavir Accord comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) pentru adulți poate fi utilizată la copii cu greutate egală sau mai mare de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)\* mai mare de 1,4 m<sup>2</sup>. Comprimatele de 200/500 mg nu sunt potrivite pentru copiii cu o greutate mai mică de 40 kg sau cu o suprafață corporală cuprinsă între 0,5 și 1,4 m<sup>2</sup>. Pe baza datelor actuale disponibile Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie să fie administrat o dată pe zi la copii și adolescenți. (vezi pct. 5.1)

\* Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

$$SC (m^2) = \sqrt{(\text{înălțimea (cm)} \times \text{greutatea (kg)}) / 3600}$$

*Copii cu vârsta sub 2 ani:* siguranța și eficacitatea Lopinavir/Ritonavir Accord la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

*Tratamentul concomitent: Efavirenz sau nevirapină*

Următorul tabel conține recomandări privind dozele de Lopinavir/ritonavir Accord comprimate în funcție de SC, atunci când este utilizat în asociere cu efavirenz sau nevirapină la copii.

<b>Recomandări privind dozele la copii și adolescenți în cazul administrării concomitente cu efavirenz sau nevirapină</b>	
Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )	Doza recomandată de lopinavir/ritonavir (mg) de două ori pe zi
≥0,5 și <0,8	200/50 mg
≥0,8 și <1,2	300/75 mg*
≥1,2 și <1,4	400/100 mg
≥1,4	500/125 mg*

Lopinavir/ ritonavir Accord comprimate nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

- Această doză nu poate fi obținută cu acest medicament, deoarece este necesară utilizarea unei concentrații de 100/25 mg. Trebuie verificată disponibilitatea unei concentrații de lopinavir/ritonavir 100/25 mg de la alți producători.

*Insuficiență hepatică:* La pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, s-a observat o creștere a expunerii la lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se așteaptă să aibă relevanță clinică (vezi pct.5.2). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă. Lopinavir/ ritonavir Accord nu trebuie administrat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

*Insuficiență renală:* deoarece clearance-ul renal al lopinavir/ ritonavir este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală nu se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestuia. Deoarece lopinavir / ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

*Sarcina și postpartum*

- Nu este necesară ajustarea dozei pentru lopinavir/ ritonavir în timpul sarcinii și a perioadei postpartum.

- Administrarea o dată pe zi de lopinavir/ ritonavir nu este recomandată pentru femeile gravide din cauza lipsei de date farmacocinetice și clinice.

#### Mod de administrare

Comprimatele de Lopinavir/Ritonavir Accord se administrează pe cale orală și trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate. Comprimatele de Lopinavir/ritonavir Accord pot fi administrate cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică severă.

Lopinavir/Ritonavir Accord conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Lopinavir/ ritonavir Accord nu trebuie administrat în asociere cu medicamente cu clearance în mare măsură dependent de CYP3A și ale căror concentrații plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente adverse grave și/sau care pun viața în pericol. Aceste medicamente includ:

<b>Grupa medicamentului</b>	<b>Medicamentele din cadrul grupei</b>	<b>Raționament</b>
<b>Creștere a concentrațiilor de medicament administrat concomitent</b>		
Antagonist al receptorilor alfa <sub>1</sub> -adrenergici	Alfuzosin	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale alfuzosinului, ceea ce poate duce la hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5).
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, dronedaronă	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale amiodaronei și a dronedaronei. Ca urmare, crește riscul de aritmii sau de alte reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).
Antibiotice	Acid fusidic	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecțiile dermatologice (vezi pct. 4.5).
Antineoplazice	Neratinib	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale neratinibului, care poate crește potențialul de reacții grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Venetoclax	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale venetoclax. Risc crescut de sindrom de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul fazei de creștere a dozei (vezi pct. 4.5).
Medicamente anti-gută	Colchicină	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale colchicinei. Posibilitate de reacții grave și/sau potențial letale la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale astemizolului și terfenadinei. Ca urmare, crește riscul de aritmii grave în cazul administrării acestor medicamente (vezi pct. 4.5).
Antipsihotice / Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lurasidonei, care poate crește posibilitatea de reacții grave și/sau potențial letale (vezi pct. 4.5).
	Pimozidă	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale pimozidei. Ca urmare, crește riscul de tulburări hematologice grave sau de alte reacții adverse grave în cazul administrării acestui medicament (vezi pct. 4.5).
	Quetiapină	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei poate duce la comă. Administrarea concomitentă de quetiapină este contraindicată (vezi pct. 4.5).
Alcaloizi de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale derivaților de ergot, ceea ce determină toxicitate acută legată de derivații de ergot, inclusiv vasospasm și ischemie (vezi pct. 4.5).
Medicamente care acționează asupra motilității gastro-intestinale	Cisapridă	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale cisapridei. Ca urmare, crește riscul de aritmii grave în cazul administrării acestui medicament (vezi pct. 4.5).
Antivirale cu acțiune directă a virusului hepatitei C	Elbasvir/grazoprevir  Ombitasvir/paritaprevir /ritonavir cu sau fără dasabuvir	Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).  Creștere a concentrațiilor plasmatice de paritaprevir; astfel, crește riscul creșterii valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
Inhibitori de HMG Co-A reductază	Lovastatină, simvastatină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; ca urmare, crește riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitor al proteinei de transfer microzomal al trigliceridelor (MTTP)	Lomitapidă	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale lomitapidei (vezi pct. 4.5).
Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului.

	Sildenafil	Contraindicat atunci când este utilizat numai pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creștere a concentrațiilor plasmatice ale sildenafilului. Ca urmare, crește posibilitatea apariției reacțiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții cu disfuncție erectilă.
	Vardenafil	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Sedative/hipnotice	Midazolam pe cale orală, triazolam	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale midazolamului administrat pe cale orală și ale triazolamului. Ca urmare, crește riscul de sedare extremă și deprimare respiratorie în cazul administrării acestor medicamente. Pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolamului, vezi pct. 4.5
<b>Scădere a concentrației medicamentului lopinavir/ritonavir</b>		
Medicamente pe bază de plante	Sunătoare	Preparate din plante care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ), ca urmare a riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și a eficacității clinice a lopinavirului și ritonavirului (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### Pacienți cu afecțiuni coexistente

*Insuficiență hepatică:* nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Lopinavir/Ritonavir Accord la pacienții cu afecțiuni hepatice severe subiacente. Lopinavir/ ritonavir Accord este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și cu risc vital. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu disfuncții hepatice preexistente, inclusiv hepatită cronică, prezintă o frecvență crescută a tulburărilor funcției hepatice în timpul tratamentului antiretroviral combinat și trebuie monitorizați conform recomandărilor standard de practică clinică. Dacă la acești pacienți se observă agravarea afecțiunii hepatice, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului.

La 7 zile de la începerea tratamentului cu lopinavir/ritonavir în asociere cu alte medicamente antiretrovirale s-a raportat creșterea concentrației transaminazelor, cu sau fără creșterea bilirubinemiei, atât la pacienții monoinfecțai cu HIV-1, cât și la persoanele la care s-a administrat tratament pentru profilaxia postexpunere. În unele cazuri, tulburările hepatice au fost grave.

Trebuie efectuate analize de laborator corespunzătoare înainte de inițierea tratamentului cu lopinavir/ritonavir și trebuie efectuată o monitorizare atentă în timpul tratamentului.

*Insuficiență renală:* deoarece clearance-ul renal al lopinavir/ ritonavir este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală, nu se anticipează creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestora. Deoarece lopinavir / ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil ca acestea să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

*Hemofilie:* au existat raportări privind creșterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză, la pacienții cu hemofilie de tip A și B cărora li s-a administrat tratament cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. A fost sugerată o relație de cauzalitate, chiar dacă mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. Prin urmare, pacienții cu hemofilie trebuie informați cu privire la posibilitatea creșterii sângerărilor.

### Pancreatită

S-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ ritonavir, inclusiv la cei care au prezentat hipertrigliceridemie. În majoritatea acestor cazuri, pacienții au prezentat în antecedente pancreatită și/sau tratament concomitent cu alte medicamente care pot determina pancreatită. Creșterea semnificativă a trigliceridelor este un factor de risc pentru apariția pancreatitei. Pacienții cu boală HIV în stadiu avansat pot prezenta un risc de creștere a trigliceridelor și pancreatită.

Pancreatita trebuie luată în considerare dacă apar simptome clinice (greață, vărsături, dureri abdominale) sau modificări ale valorilor analizelor de laborator (cum sunt valori crescute ale lipazei sau amilazei plasmatic), care sugerează pancreatita. Pacienții care prezintă aceste semne sau simptome trebuie evaluați iar tratamentul cu Lopinavir/Ritonavi Accord trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită (vezi pct. 4.8).

### Sindrom inflamator de reconstrucție imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul începerii tratamentului antiretroviral combinat (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la germeii patogeni oportuniști asimptomatici sau reziduali, care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomatologiei. În mod tipic, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple semnificative sunt retinita cu citomegalovirus, infecții generalizate și/sau localizate cu micobacterii și pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci*. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament atunci când este necesar.

De asemenea, a fost raportată apariția tulburărilor autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună) în contextul de reconstituire imună; cu toate acestea, timpul raportat al debutului este mai variabil și poate avea loc în mai multe luni de la inițierea tratamentului.

### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere pe termen lung la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgie, redoare articulară sau dificultate de mișcare.

### Prelungirea intervalului PR

La unii subiecți sănătoși, s-a evidențiat faptul că lopinavir/ritonavir poate determina prelungirea ușoară, asimptomatică, a intervalului PR. La pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir și care aveau afecțiuni cardiace organice subiacente și tulburări de conducere preexistente sau care utilizau medicamente despre care se cunoaște că determină prelungirea intervalului PR (cum sunt verapamil sau atazanavir), s-au raportat cazuri rare de bloc atriventricular de gradul 2 sau 3. Lopinavir/Ritonavi Accord trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.1).

Greutatea și parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral poate să apară o creștere a greutateii și a valorilor lipidelor sanguine și ale glicemiei. Într-o anumită măsură, astfel de modificări pot fi în legătură cu controlul bolii și cu stilul de viață. În unele cazuri, pentru creșterea lipidelor există dovezi că aceasta este un efect al tratamentului, în timp ce pentru creșterea în greutate nu există dovezi foarte clare ca fiind în legătură cu un anumit tratament. Pentru monitorizarea lipidelor sanguine și a glicemiei, se face trimitere la ghidurile privind tratamentul HIV disponibile. Tulburările metabolismului lipidic trebuie tratate prin măsuri clinice adecvate.

### Interacțiuni cu medicamente

Lopinavir/Ritonavir Accord conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Este posibil ca administrarea Lopinavir/Ritonavir Accord să determine creșterea concentrațiilor plasmatiche ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A. Aceste creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale medicamentelor administrate concomitent pot determina creșterea sau prelungirea efectului lor terapeutic și a reacțiilor adverse (vezi pct 4.3 și 4.5).

Inhibitorii puternici ai CYP3A4, așa cum sunt inhibitorii de protează, pot să crească expunerea la bedaquilină ceea ce ar putea să crească riscul reacțiilor adverse ale bedaquilinei. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir. Cu toate acestea, dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).

Administrarea concomitentă de delamanid cu un inhibitor puternic al CYP3A (așa cum este lopinavir/ritonavir) poate să crească expunerea la metabolitul delamanidului, care a fost asociată cu prelungirea intervalului QTc. Prin urmare, în cazul în care se consideră necesară administrarea concomitentă de delamanid cu lopinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe tot parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.5 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).

S-au raportat interacțiuni medicamentoase care au pus viața în pericol și au avut efect letal la pacienții tratați concomitent cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A așa cum este ritonavir. Este contraindicată administrarea concomitentă de colchicină la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord împreună cu:

- tadalafil, indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, nu este recomandată (vezi pct. 4.5);
- riociguat nu este recomandată (vezi pct. 4.5);
- vorapaxar nu este recomandată (vezi pct. 4.5);
- acid fusidic în infecțiile osteo-articulare nu este recomandată (vezi pct. 4.5);
- salmeterol nu este recomandată (vezi pct. 4.5);
- rivaroxaban nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă asocierea Lopinavir/Ritonavir Accord cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a reacțiilor adverse. De asemenea, este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se utilizează Lopinavir/Ritonavir Accord concomitent cu rosuvastatină. Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă utilizarea de pravastatină sau fluvastatină (vezi pct. 4.5).

*Inhibitori ai PDE5:* la pacienții care se administrează Lopinavir/Ritonavir Accord se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescrie sildenafilul sau tadalafilul pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează că administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord împreună cu aceste medicamente va determina o creștere substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora, ceea ce poate duce la apariția reacțiilor adverse asociate, cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.5). Este contraindicată administrarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord și sildenafilul, prescris pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie Lopinavir/Ritonavir Accord concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, Lopinavir/Ritonavir Accord poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și acest lucru poate crește frecvența reacțiilor adverse cardiace asociate. În studiile non-clinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu Lopinavir/Ritonavir Accord; prin urmare, în prezent nu se pot exclude posibilele efecte cardiace determinate de Lopinavir/ ritonavir Accord (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord împreună cu rifampicină. Rifampicina în asociere cu Lopinavir/Ritonavir Accord poate provoca scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot scădea semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Expunerea adecvată la lopinavir/ritonavir poate fi atinsă atunci când se utilizează o doză mai mare de Lopinavir/Ritonavir Accord, dar aceasta este asociată cu un risc crescut de apariție a efectelor toxice hepatice și gastro-intestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care este considerată absolut necesară (vezi pct. 4.5).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu fluticazonă sau alți glucocorticoizi, cum este budesonida, triamcinolon care sunt metabolizați de către CYP3A4, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției efectelor sistemice determinate de corticosteroizi, incluzând sindrom Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

#### Alte interacțiuni

Lopinavir/ ritonavir Accord nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. În timp ce supresia virală eficace cu terapia antiretrovirală a fost dovedit a reduce în mod substanțial riscul de transmitere sexuală, un risc rezidual nu poate fi exclus. Trebuie luate măsurile de precauție adecvate. Persoanele cărora li se administrează Lopinavir/ritonavir Accord pot prezenta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și cu SIDA.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Lopinavir/Ritonavir Accord conține lopinavir și ritonavir, care sunt inhibitori *in vitro* ai izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord și medicamente metabolizate în principal de către CYP3A poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale celorlalte medicamente, ceea ce ar putea crește sau prelungi efectele terapeutice și reacțiile adverse ale acestora. Lopinavir/ritonavir Accord nu inhibă CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 sau CYP1A2 la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.3).

S-a demonstrat că, *in vivo*, Lopinavir/ritonavir Accord își induce propria metabolizare și crește metabolizarea unor medicamente metabolizate de către izoenzimele citocromului P450 (inclusiv CYP2C9 și CYP2C19) și prin glucuroconjugare. Aceasta poate determina concentrații plasmatice scăzute și reducerea potențială a eficacității medicamentelor administrate concomitent.



Medicamentele contraindicate în special datorită amplitudinii anticipate a interacțiunilor și din cauza riscului posibil de apariție a evenimentelor adverse grave, sunt enumerate la pct. 4.3.

Toate studiile de interacțiune, cu excepția cazului în care s-a stabilit într-un mod diferit, s-au efectuat utilizându-se Lopinavir/Ritonavir Accord, ceea ce determină o expunere cu aproximativ 20% mai mică comparativ cu lopinavir 200/50 mg comprimate.

Interacțiunile atât cunoscute cât și cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate și cu medicamente non-antiretrovirale sunt enumerate în tabelul următor. Nu se așteaptă ca datele din tabel să fie complete sau cuprinzătoare. Trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament.

*Tabel privind interacțiunile*

Interacțiunile dintre Lopinavir/Ritonavir Accord și medicamentele administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creșterea este indicată prin „↑”, scăderea este indicată prin „↓”, nemodificat prin „↔”, o dată pe zi prin „QD”, de două ori pe zi prin „BID” de trei ori pe zi prin „TID”).

Cu excepția cazului în care se menționează în mod diferit, studiile enumerate în continuare s-au efectuat cu doza recomandată pentru lopinavir/ritonavir (de exemplu 400/100 mg de două ori pe zi).

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului</b>  <b>Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Mecanism de interacțiune</b>	<b>Recomandare clinică privind administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir</b>
<b>Medicamente antiretrovirale</b>		
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Stavudină, Lamivudină	Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei
Abacavir, Zidovudină	Abacavir, Zidovudină: Concentrațiile plasmatice pot fi scăzute ca urmare a creșterii glucuronoconjugării induse de către Lopinavir/Ritonavir Accord	Nu se cunoaște semnificația clinică a scăderii concentrațiilor plasmatice de abacavir și zidovudină.
Tenofovir fumarat de disoproxil (FD), 300 mg QD (echivalent cu tenofovir disoproxil 245 mg)	Tenofovir: ASC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Concentrațiile plasmatice crescute ale tenofovir pot exacerba reacțiile adverse asociate administrării tenofovirului, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i>		

Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: ASC: ↓ 20% Cmax: ↓ 13% Cmin : ↓ 42%	Atunci când se administrează concomitent cu efavirenz, doza de lopinavir/ritonavir trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID administrat în monoterapie)	Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie administrat o dată pe zi în asociere cu efavirenz.
Nevirapină, 200 mg BID	Lopinavir: ASC: ↓ 27% Cmax: ↓ 19% Cmin : ↓ 51%	Atunci când se administrează concomitent cu nevirapină, doza de lopinavir/ritonavir trebuie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi. Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie administrat o dată pe zi în asociere cu nevirapină.
Etravirină (Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi)	Etravirină:  ASC: ↓ 35% Cmin: ↓ 45% Cmax: ↓ 30%  Lopinavir : ASC: ↔ Cmin: ↓ 20% Cmax: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Rilpivirină (Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi)	Rilpivirină: ASC: ↑ 52% Cmin: ↑ 74% Cmax: ↑ 29%  Lopinavir: ASC: ↔ Cmin: ↓ 11% Cmax: ↔ (inhibiția enzimelor CYP3A)	Utilizarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu rilpivirină determină creștere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist CCR5 HIV</i>		
Maraviroc	Maraviroc ASC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	În timpul utilizării concomitente cu Lopinavir/Ritonavir Accord 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi.
<i>Inhibitor de integrază</i>		
Raltegravir	Raltegravir: ASC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.

*Administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează HIV (IP)*

Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează.

Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  sau  Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: Concentrațiile plasmatiche de amprenavir scad semnificativ.	Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu lopinavir/ritonavir (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienți tratați anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir a determinat creșterea incidenței reacțiilor adverse gastro-intestinale și creșterea trigliceridelor fără creșterea eficacității virologice în cazul administrării schemei de tratament combinat. Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată. Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie administrat o dată pe zi în asociere cu amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: ASC: ↔ Cmin: ↑ 3,5 ori Cmax: ↓ (comparativ cu indinavir, 800 mg TID în monoterapie) Lopinavir: ↔ (comparativ cu datele deja cunoscute)	Nu au fost stabilite doze adecvate pentru această asociere terapeutică, în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: ASC: ↓ 55% Cmin : ↓ 70% Cmax: ↓ 47%	Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.
<i>Medicamente antiacide</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ranitidină (150 mg doză unică)	Ranitidine: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist al alfa<sub>1</sub>-adrenoreceptorilor</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se	Administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creșterii posibile a toxicității

	anticipează creșterea concentrațiilor de alfuzosin.	legată de de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială.
<i>Analgezice</i>		
Fentanil	Fentanil: Crește riscul apariției reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către Lopinavir/ritonavir Accord	Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, și a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord.
<i>Antianginos</i>		
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei.	Administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir și ranolazină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Dronedaronă	Amiodaronă, Dronedaronă: Concentrațiile pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A4 de către Lopinavir/Ritonavir Accord	Administrarea concomitentă a Lopinavir/Ritonavir Accord și amiodaronă sau dronedaronă este contraindicată (vezi pct. 4.3), deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave.
Digoxină	Digoxină: Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării glicoproteinei P de către Lopinavir/ritonavir Accord. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp, datorită apariției inducției gp-P.	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Lopinavir/Ritonavir Accord și digoxină. Este necesară prudență deosebită atunci când se prescrie Lopinavir/ritonavir Accord pacienților tratați cu digoxină, deoarece se anticipează ca efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra gp-P să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Este posibil ca începerea tratamentului cu digoxină la pacienții cărora li s-a administrat deja Lopinavir/Ritonavir Accord să determine creșteri ale concentrațiilor plasmatice de digoxină inferioare celor anticipate.

Bepriidil, lidocaină administrată pe cale sistemică și chinidină	Bepriidil, lidocaină administrată pe cale sistemică, chinidină: Concentrațiile plasmatice pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord.	Se impune precauție și, atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a medicamentului.
<i>Antibiotice</i>		
Claritromicină	Claritromicină: Se anticipează creșteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	La pacienții cu insuficiență renală (ClCr <30 ml/min) trebuie luată în considerare scăderea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină și Lopinavir/Ritonavir Accord la pacienți cu insuficiență hepatică sau renală.
<i>Medicamente antineoplazice</i>		
Abemaciclib	Concentrațiile serice pot crește din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de abemaciclib și Lopinavir/Ritonavir Accord trebuie să fie evitată. Dacă se consideră că această administrare concomitentă este inevitabilă, consultați RCP pentru abemaciclib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați pacientul pentru decelarea RAM asociate cu abemaciclibul.
Apalutamidă	Apalutamida este un inductor moderat până la puternic al CYP3A4, iar acest lucru poate duce la o expunere scăzută la lopinavir/ritonavir. Concentrațiile serice de apalutamidă pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Expunerea scăzută la și Lopinavir/Ritonavir Accord poate duce la o potențială pierdere a răspunsului virologic. În plus, administrarea concomitentă de apalutamidă și și Lopinavir/Ritonavir Accord poate duce la evenimente adverse grave, inclusiv convulsii, din cauza nivelurilor crescute de apalutamidă. Utilizarea concomitentă a și Lopinavir/Ritonavir Accord cu apalutamidă nu este recomandată.
Afatinib (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Afatinib: ASC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Gradul de creștere depinde de momentul administrării ritonavir.  Din cauza BCRP (proteina de rezistență a cancerului	Trebuie dat dovadă de atenție la administrarea afatinib împreună cu și Lopinavir/Ritonavir Accord. Consultați RCP pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați pentru depistarea RAM asociate cu afatinib.

	mamar/ABCG2) și inhibării acute a gp-P de și Lopinavir/Ritonavir Accord	
Ceritinib	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir.	Trebuie dat dovadă de atenție la administrarea ceritinib împreună cu și Lopinavir/Ritonavir Accord. Consultați RCP pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozei. Monitorizați pentru depistarea RAM asociate cu ceritinib.
Majoritatea inhibitorilor tirozinkinazei, cum sunt dasatinib și nilotinib, vincristină, vinblastină	Majoritatea inhibitorilor tirozinkinazei, cum sunt dasatinib și nilotinib, de asemenea vincristină și vinblastină: Risc de creștere a reacțiilor adverse din cauza concentrațiilor plasmatică mai mari, ca urmare a inhibării CYP3A4 de către Lopinavir/Ritonavir Accord	Monitorizare atentă a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.
Encorafenib	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă a encorafenib cu și Lopinavir/Ritonavir Accord poate crește expunerea la encorafenib, care poate spori riscul de toxicitate, inclusiv riscul de evenimente adverse grave, precum prelungirea intervalului QT. Administrarea concomitentă de encorafenib și și Lopinavir/Ritonavir Accord trebuie evitată. Dacă se consideră că beneficiul este mai mare decât riscul și și Lopinavir/Ritonavir Accord trebuie utilizat, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al siguranței.
Fostamatinib	Creșterea expunerii la metabolitul R406 al fostamatinibului.	Administrarea concomitentă de fostamatinib și Lopinavir/Ritonavir Accord poate crește expunerea la metabolitul R406 al fostamatinibului, ceea ce poate duce la evenimente adverse asociate dozei, cum ar fi hepatotoxicitate, neutropenie, hipertensiune arterială sau diaree. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fostamatinib pentru recomandări privind reducerea dozei în cazul în care apar astfel de evenimente.

Ibrutinib	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	<p>Administrarea concomitentă de ibrutinib și Lopinavir/Ritonavir Accord poate să crească expunerea la ibrutinib, ceea ce poate să crească riscul de toxicitate inclusiv riscul apariției sindromului de liză tumorală.</p> <p>Trebuie evitată administrarea concomitentă de ibrutinib și Lopinavir/Ritonavir Accord. În cazul în care se consideră că beneficiul depășește riscul și trebuie să se utilizeze Lopinavir/Ritonavir Accord, se scade doza de ibrutinib la 140 mg și se monitorizează atent pacientul pentru toxicitate</p>
Neratinib	Concentrațiile serice pot crește din cauza inhibării CYP3A de către ritonavir	Utilizarea concomitentă a neratinibului cu Lopinavir/Ritonavir Accord este contraindicată din cauza reacțiilor potențiale grave și/sau care pun în pericol viața, inclusiv hepatotoxicitate (vezi pct. 4.3).
Venetoclax	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	<p>Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).</p> <p>La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză zilnică constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea venetoclaxului.</p>

<i>Anticoagulante</i>		
Warfarin	Warfarin: Concentrațiile plasmatice pot fi influențate în cazul administrării concomitente cu Lopinavir/ritonavir Accord ca urmare a inducției CYP2C9.	Se recomandă monitorizarea INR (raportul internațional standardizat).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg de două ori pe zi)	Rivaroxaban: ASC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Ca urmare a inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir	Administrarea concomitentă de rivaroxaban și Lopinavir/Ritonavir Accord poate crește expunerea la rivaroxaban, care poate crește riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienții care utilizează tratament concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord (vezi pct. 4.4)
Vorapaxar	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării CYP3A de către Lopinavir/Ritonavir Accord.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de vorapaxar cu Lopinavir/Ritonavir Accord (vezi pct. 4.4 și consultați RCP-ul vorapaxar).
<i>Anticonvulsivante</i>		
Fenitoină	Fenitoină: Concentrațiile plasmatice de fenitoină la starea de echilibru au scăzut moderat ca urmare a inducției CYP2C9 și CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Concentrațiile plasmatice scad moderat ca urmare a inducției CYP3A de către fenitoină.	Este necesară prudență atunci când se administrează fenitoină împreună cu Lopinavir/Ritonavir Accord. Concentrația fenitoinii trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de lopinavir/ritonavir atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie administrat o dată pe zi în asociere cu fenitoină.
Carbamazepină și Fenobarbital	Carbamazepină: Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către Lopinavir/ritonavir Accord.  Lopinavir:	Este necesară prudență atunci când se administrează carbamazepină și fenobarbital împreună cu Lopinavir/Ritonavir Accord. Concentrațiile plasmatice de carbamazepină și fenobarbital trebuie monitorizate atunci când se



	<p>Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către carbamazepină și fenobarbital.</p>	<p>administrează concomitent cu lopinavir/ritonavir. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Lopinavir/Ritonavir Accord atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie administrat o dată pe zi în asociere cu carbamazepină și fenobarbital.</p>
Lamotrigină și Valproat	<p>Lamotrigină: ASC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub> : ↓ 56%</p> <p>Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotriginei.</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Atunci când lopinavir/ritonavir și acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienții trebuie atent monitorizați în vederea identificării unui efect scăzut al AVP.</p> <p><u>La pacienții care încep sau opresc tratamentul cu lopinavir/ritonavir în timp ce utilizează doza de întreținere de lamotrigină:</u> Poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă lopinavir/ritonavir sau să se scadă doza dacă se întrerupe Lopinavir/Ritonavir Accord; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică a lamotriginei, în special înainte și timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Lopinavir/Ritonavir Accord.</p> <p><u>La pacienții cărora li se administrează deja Lopinavir/ritonavir Accord și încep tratamentul cu lamotrigină:</u> nu este necesară altă ajustare a dozei de lamotrigină în afară de creșterea dozei recomandate.</p>
<i>Antidepresive și anxiolitice</i>		
Trazodonă doză unică (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodonă: ASC: ↑ 2,4 ori</p> <p>S-au observat reacții adverse cum sunt greață, amețeli, hipotensiune</p>	<p>Nu se cunoaște dacă asocierea lopinavir/ritonavir determină o creștere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție și trebuie luată în</p>

	arterială și sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă și ritonavir.	considerare utilizarea unei doze mai mici de trazodonă.
<i>Antifungice</i>		
Ketoconazol și itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către Lopinavir/Ritonavir Accord	Nu se recomandă doze mari de ketoconazol și itraconazol (>200 mg pe zi).
Voriconazol	Voriconazol: Concentrațiile plasmatice pot să scadă.	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), ca și cele conținute în Lopinavir/Ritonavir Accord, trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazolului.
<i>Medicamente antigutoase</i>		
Colchicină doză unică  (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Colchicină: ASC: ↑ 3 ori C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 ori Ca urmare a inhibării gp-P și/sau a CYP3A4 de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu colchicină este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică din cauza creșterii potențiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Lopinavir/Ritonavir Accord. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină.
<i>Antihistaminice</i>		
Astemizol Terfenadină	Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de aceste medicamente (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente antiinfecțioase</i>		
Acid fusidic	Acid fusidic:	Este contraindicată administrarea concomitentă de

	<p>Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către Lopinavir/Ritonavir Accord.</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir Accord cu acid fusidic în infecțiile dermatologice din cauza riscului crescut de reacții adverse legate de acidul fusidic, în special rabdomioliză (vezi pct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecțiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacțiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).</p>
<i>Antimicobacteriene</i>		
<p>Bedaquilină (doză unică)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, doză multiplă)</p>	<p>Bedaquilină: AUC: ↑ 22% C<sub>max</sub>: ↔ Un efect mai pronunțat asupra expunerilor plasmatice ale bedaquilinei poate fi observat în timpul administrării prelungite în asociere cu lopinavir/ritonavir. Inhibarea CYP3A4 este probabilă datorită lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Din cauza riscului de reacții adverse la bedaquilină, combinarea de bedaquilină și lopinavir/ritonavir trebuie să fie evitată. În cazul în care beneficiul este mai mare decât riscul, administrarea în comun a bedaquilinei cu lopinavir/ritonavir trebuie să se facă cu prudență. Se recomandă o monitorizare mai frecventă a a electrocardiograamei și a transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: ASC:↑22% DM-6705 (metabolit activ al delamanid): ASC:↑30% Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM 6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu lopinavir/ritonavir, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).</p>
<p>Rifabutină, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutină (substanța activă și metabolitul activ 25-O-deacetil): ASC: ↑ 5,7 ori C<sub>max</sub>: ↑ 3,5 ori</p>	<p>Atunci când se utilizează în asociere Lopinavir/Ritonavir Accord, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienții la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea</p>

		<p>suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zilele stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariție a rezistenței la rifampicină și eșecul terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Lopinavir/Ritonavir Accord</p>
Rifampicină	<p>Lopinavir: S-au observat scăderi importante ale concentrațiilor plasmaticice de lopinavir ca urmare a inducției CYP3A de către rifampicină.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmaticice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavirului. Ajustarea dozei de Lopinavir/Ritonavir Accord la 400 mg/400 mg (de exemplu Lopinavir/Ritonavir Accord 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creștere a ALT/AST și cu o creștere a tulburărilor gastro-intestinale. De aceea, administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care este considerată absolut necesară. Dacă se consideră că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Lopinavir/Ritonavir Accord, de 400 mg/400 mg de două ori pe zi, poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranței și a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de lopinavir/ritonavir trebuie crescută treptat numai după inițierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4).</p>
<i>Antipsihotice</i>		
Lurasidonă	<p>Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se</p>	<p>Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).</p>

	așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	
Pimozidă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de pimozidă.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3)
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord și quetiapină, deoarece poate crește efectele toxice ale quetiapinei
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam pe cale orală: ASC: ↑ 13% Midazolam sub formă parenterală: ASC: ↑ 4 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	Lopinavir/Ritonavir Accord nu trebuie utilizat concomitent cu midazolam sub formă orală (vezi pct. 4.3), în timp ce administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu midazolam sub formă parenterală trebuie efectuată cu prudență. Dacă se administrează Lopinavir/Ritonavir Accord concomitent cu midazolam sub formă parenterală, această administrare trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau în secții similare care asigură monitorizare clinică și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se administrează mai mult decât o singură doză.
<i>Agonist beta2-adrenergic (cu durată lungă de acțiune)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se anticipează creșterea concentrațiilor.	Administrarea concomitentă poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/ritonavir Accord cu salmeterol (vezi pct. 4.4).

<i>Blocanți ai canalelor de calciu</i>		
Felodipină, nifedipină și nicardipină	Felodipină, nifedipină, nicardipină: Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către Lopinavir/Ritonavir Accord.	Se recomandă monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord.
<i>Corticosteroidi</i>		
Dexametazonă	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot fi scăzute ca urmare a inducției CYP3A de către dexametazonă.	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord.
Propionat de fluticazonă, budesonidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	Fluticazonă propionat: Concentrații plasmatice ↑ Concentrațiile cortizolului ↓ 86%	Efecte mai intense se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranasală sau inhalatorie; acest lucru se constată și în cazul altor corticosteroidi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă și triamcinolon. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/ritonavir Accord cu acești corticosteroidi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice, fie administrarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroidilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.
<i>Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)</i>		

Avanafil (ritonavir 600 mg de două ori pe zi)	Avanafil: ASC: ↑ de 13 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Lopinavir/Ritonavir Accord (vezi pct. 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: ASC: ↑ 2 ori Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	<u>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare:</u> Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu sildenafilul este contraindicată (vezi pct. 4.3). Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu tadalafil.
Sildenafil	Sildenafil: ASC: ↑ 11 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	<u>Pentru disfuncția erectilă:</u> Este necesară atenție deosebită atunci când se prescrie sildenafil sau tadalafil la pacienții cărora li se administrează Lopinavir/Ritonavir Accord și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și erecție prelungită (vezi pct. 4.4). Atunci când se administrează concomitent cu Lopinavir/Ritonavir Accord, dozele de sildenafil nu trebuie să depășească 25 mg în 48 ore, iar dozele de tadalafil nu trebuie să depășească 10 mg la interval de 72 ore.
Vardenafil	Vardenafil: ASC: ↑ 49 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	Este contraindicată administrarea concomitentă de vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3).
<i>Alcaloizi de ergot</i>		
Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu alcaloizi de ergot deoarece poate să determine toxicitate acută determinată de ergot, inclusiv vasospasm și icemie (vezi pct. 4.3).
<i>Medicamente prokinetice GI</i>		
Cisapridă	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu cisapridă deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).

<i>Antivirale cu acțiune directă asupra VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	<p>Elbasvir: ASC: ↑ 2.71-ori Cmax: ↑ 1.87-ori C24: ↑ 3.58-ori</p> <p>Grazoprevir: ASC: ↑ 11.86-ori Cmax: ↑ 6.31-ori C24: ↑ 20.70-ori (combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Lopinavir/Ritonavir Accord (vezi pct. 4.3)
Glecaprevir/pibrentasvir	Concentrațiile serice pot fi crescute din cauza inhibării glicoproteinei P, a BCRP și a OATP1B de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de glecaprevir/pibrentasvir și Lopinavir/Ritonavir Accord nu este recomandată, din cauza riscului crescut de creștere a valorilor ALT, asociat cu expunerea crescută la glecaprevir.
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: ASC: ↑2.17-ori Cmax: ↑ 2.04-ori Ctrough: ↑ 2.36-ori  (inhibarea CYP3A/transportori eflux)) Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Este contraindicată administrarea concomitentă.</p> <p>Doza de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi a fost administrată cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir. Efectul asupra DAA și lopinavirului a fost similar cu cel observat atunci când s-a administrat doza de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi.</p>
Ombitasvir/paritaprevir/ Ritonavir (25/150/100 mg QD)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: ASC: ↑ 6.10-ori Cmax: ↑ 4.76-ori Ctrough: ↑ 12.33-ori  (inhibarea CYP3A/transportori eflux)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Concentrațiile serice ale sofosbuvirului, velpatasvirului și voxilaprevirului pot fi	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord și sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.



	crescute din cauza inhibării glicoproteinei P, a BCRP și a OATP1B1/3 de către lopinavir/ritonavir. Totuși, numai creșterea expunerii la voxilaprevir este considerată ca având relevanță clinică.	
<i>Inhibitori ai proteazei VHC</i>		
Simeprevir 200 mg zilnic (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: ASC: ↑ de 7,2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 4,7 ori C <sub>min</sub> : ↑ de 14,4 ori	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord și simeprevir.
<i>Preparate din plante</i>		
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare.	Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir și ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acestora trebuie întreruptă și, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală. Concentrațiile plasmatice de lopinavir și ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare. Este posibil ca doza de Lopinavir/Ritonavir Accord să necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, tratamentul cu Lopinavir/Ritonavir Accord poate fi început în condiții de siguranță la 2 săptămâni după oprirea utilizării sunătoarei.
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină, sirolimus (rapamicină) și tacrolimus	Ciclosporină, sirolimus (rapamicină), tacrolimus: Concentrațiile plasmatice pot fi crescute ca urmare a inhibării CYP3A de către Lopinavir/Ritonavir Accord.	Se recomandă monitorizarea mai frecventă a concentrațiilor terapeutice, până când concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează.
<i>Medicamente hipolipemizante</i>		
Lovastatină și simvastatină	Lovastatină, simvastatină: Creștere marcată a concentrațiilor plasmatice	Deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina

	ca urmare a inhibării CYP3A de către Lopinavir/Ritonavir Accord.	miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Lopinavir/Ritonavir Accord este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Lomitapidă	Inhibitorii CYP3A4 cresc expunerea la lomitapidă, iar inhibitorii potenți cresc expunerea de aproximativ 27 de ori. Din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se preconizează că concentrațiile de lomitapidă vor crește.	Administrarea concomitentă de Lopinavir/Ritonavir Accord cu Lomitapidă este contraindicată (vezi informațiile privind prescrierea pentru lomitapidă) (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină	Atorvastatină: ASC: ↑ 5,9 ori C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir	Nu se recomandă asocierea Lopinavir/Ritonavir Accord cu atorvastatină. Dacă se consideră strict necesară utilizarea atorvastatinei, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă de atorvastatină cu monitorizarea atentă a siguranței (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină, 20 mg QD	Rosuvastatină ASC: ↑ 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ 5 ori Deși rosuvastatina este metabolizată în proporție mică de CYP3A4, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice ale acesteia. Mecanismul acestei interacțiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.	De asemenea, este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei, dacă se administrează Lopinavir/Ritonavir Accord concomitent cu rosuvastatină (vezi pct. 4.4).
Fluvastatină sau pravastatină	Fluvastatină sau pravastatină: Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic. Pravastatina nu este metabolizată de CYP450. Fluvastatina este parțial metabolizată de CYP2C9.	Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă administrarea de fluvastatină sau pravastatină (vezi pct. 4.5).
<i>Opioide</i>		
Buprenorfină, 16 mg QD	Buprenorfină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă: ↓	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metadonă.
<i>Contraceptive orale</i>		

Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	În cazul administrării concomitente de Lopinavir/ritonavir Accord cu contraceptive care conțin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cu administrare orală sau sub formă de platură), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție.
<i>Medicamente care ajută la renunțarea la fumat</i>		
Bupropionă	Bupropionă și metabolitul său activ, hidroxibupropionă: ASC și C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Acest efect se poate datora inducerii metabolizării bupropionei.	Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de lopinavir/ritonavir cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizarea clinică atentă în ceea ce privește eficacitatea bupropionei, fără depășirea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat.
<i>Tratament de substituție a hormonilor tiroidieni</i>		
Levotiroxină	După punerea pe piață, s-au raportat cazuri care au indicat o posibilă interacțiune dintre medicamentele care conțin ritonavir și levotiroxină.	La pacienții tratați cu levotiroxină, trebuie să se monitorizeze hormonul stimulator tiroidian (TSH) cel puțin în prima lună după începerea și/sau întreruperea tratamentului cu lopinavir/ritonavir.
<i>Medicamente vasodilatatoare</i>		
Bosentan	Lopinavir/ritonavir: Concentrațiile plasmatice de lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A4 de către bosentan.  Bosentan: ASC: ↑ 5 ori C <sub>max</sub> : ↑ 6 ori Inițial, C <sub>min</sub> a bosentanului: ↑ de aproximativ 48 ori. Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează Lopinavir/Ritonavir Accord împreună cu bosentan. Atunci când Lopinavir/ritonavir Accord se administrează concomitent cu bosentan, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV și pacienții trebuie monitorizați atent pentru identificarea efectelor toxice asociate bosentanului, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă.
Rigociguat	Concentrațiile serice pot fi crescută din cauza CYP3A și Inhibarea P-gp de către lopinavir/ritonavir	Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Lopinavir/Ritonavir Accord (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).
<i>Alte medicamente</i>		

Pe baza profilelor metabolice cunoscute, nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic între Lopinavir/Ritonavir Accord și dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol.

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Ca regulă generală, atunci când se decide utilizarea la gravide a medicamentelor antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu HIV și, ca urmare, pentru reducerea riscului de transmitere verticală a HIV la nou-născut, pentru a stabili siguranța pentru făt, trebuie luate în considerare studiile efectuate la animale precum și experiența clinică la gravide.

Lopinavir/ ritonavir a fost evaluat la peste 3000 de femei în timpul sarcinii, inclusiv la peste 1000 în timpul primului trimestru.

În supravegherea după punerea pe piață prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor, inițiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la lopinavir/ritonavi în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat un risc crescut de apariție a defectelor la naștere după expunere. Prevalența defectelor la naștere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalența observată la populația generală.

Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naștere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor limitate menționate, este puțin probabil un risc malformativ la om.

##### Alăptarea

În studiile la șobolan s-a arătat că lopinavirul se excretă în lapte. Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman. Ca regulă generală, se recomandă ca femeile infectate cu HIV să nu alăpteze în niciun caz, pentru a evita transmiterea HIV.

##### Fertilitatea

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității. Nu sunt disponibile date privind efectul lopinavir/ritonavir asupra fertilității la om.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie atenționați asupra faptului că a fost raportată greață în timpul tratamentului cu Lopinavir/Ritonavir Accord (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### a. Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lopinavir/ritonavir a fost studiată în studii clinice de fază II-IV la care au participat peste 2600 pacienți, dintre care la peste 700 s-a administrat o doză de 800/200 mg (6 capsule sau 4 comprimate) o dată pe zi. În ceea ce privește inhibitorii nucleozidici de revers transcriptază (INRT), în unele studii, lopinavir/ritonavir a fost utilizat în asocieri cu efavirenz sau nevirapină.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu lopinavir/ritonavir în timpul studiilor clinice au fost diaree, greață, vărsături, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. Riscul de diaree poate fi mai mare în cazul administrării unei doze zilnice unice de lopinavir/ritonavir. Diareea, greața și vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia pot să apară mai târziu. În studiile clinice de fază II-IV, reacțiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu la 7% dintre subiecți.

Este important de reținut faptul că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții cărora li s-a administrat lopinavir/ ritonavir, inclusiv la cei care au prezentat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu lopinavir/ritonavir s-au raportat cazuri rare de creșteri ale intervalului PR (vezi pct 4.4).

**b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel**

*Reacții adverse raportate în studii clinice și în cadrul experienței după punerea pe piață, la adulți, adolescenți și copii:*

Următoarele evenimente au fost identificate ca fiind reacții adverse. Categoria de frecvență include toate evenimentele raportate, de intensitate moderată până la severă, indiferent de evaluarea cauzalității individuale. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

<b>Reacții adverse în studii clinice și după punerea pe piață, la pacienți adulți</b>		
<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale tractului respirator superior
	Frecvente	Infecții ale tractului respirator inferior, infecții cutanate inclusiv celulită, foliculită și furuncul
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
	Mai puțin frecvente	Sindrom inflamator de reconstituire imună
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Modificări ale glicemiei inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Coșmaruri, scădere a libidoului

Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, insomnie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, convulsii, disgeuzie, ageuzie, tremor
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic, bloc atrioventricular, insuficiență tricuspidiană
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
	Frecvente	Pancreatită <sup>1</sup> , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită și colită, dureri abdominale (regiunea superioară și inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulență  Hemoragie gastrointestinală, inclusiv ulcer gastro-duodenal, duodenită, gastrită și rectoragie, stomatită și ulcerații bucale, incontinență fecală, constipație, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită inclusiv creșteri ale AST, ALT și GGT
	Mai puțin frecvente	Icter, Steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupție cutanată tranzitorie inclusiv erupție cutanată maculopapulară, dermatită/erupție cutanată inclusiv eczemă și dermatită seboreică, transpirații nocturne, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, capilarită, vasculită
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, durere musculară și osoasă inclusiv artralgie și dorsalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, osteonecroză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie
	Cu frecvență necunoscută	Nefrolitiază
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburări menstruale - amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate incluzând astenie

<sup>1</sup> Vezi pct. 4.4: pancreatită și lipide

#### c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

La pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranasală sau inhalatorie s-a raportat sindrom Cushing; acest sindrom poate să apară și în cazul administrării altor corticosteroizi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pe parcursul tratamentului cu inhibitori de protează, în special în asociere cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază, s-au raportat creșteri ale creatinfosfochinazei (CPK), mialgie, miozită și, rar, rabdomioliză.

#### Parametrii metabolici

În timpul tratamentului antiretroviral, pot să crească greutatea și valorile lipidelor sanguine și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

La pacienții infectați cu HIV cu deficiență imună severă în momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), pot să apară reacții inflamatorii până la infecții oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, boli autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct 4.4).

S-au raportat cazuri de osteonecroză, în special la pacienții cu factori de risc în general cunoscuți, cu boală HIV avansată sau cu expunere de lungă durată la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Frecvența cu care apare această reacție este necunoscută (vezi pct. 4.4).

#### d. Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 2 ani și peste, profilul de siguranță este similar cu cel observat la adulți (vezi Tabelul de la pct. b).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9. Supradozaj

Până în prezent, la om există experiență limitată privind supradozajul acut cu lopinavir/ritonavir.

Reacțiile adverse observate la câine au inclus salivatie, vărsături și diaree/scaune anormale. La șoarece, șobolan și câine s-au observat semne de toxicitate care au inclus scăderea activității, ataxie, emaciere, deshidratare și tremor.

Nu există antidot specific pentru supradozajul cu Lopinavir/Ritonavir Accord. Tratamentul supradozajului cu Lopinavir/Ritonavir Accord constă în măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este necesar, substanța activă neabsorbită se elimină prin provocarea emezei sau prin lavaj gastric. De asemenea, pentru îndepărtarea substanței active neabsorbite se poate administra cărbune activat. Deoarece lopinavir/ritonavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace pentru eliminarea semnificativă a substanței active.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecțiilor cu HIV, combinații, codul ATC: J05AR10

Mecanism de acțiune: lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a Lopinavir/Ritonavir Accord. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* și are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfecțioase.

Efecte asupra electrocardiogramei: Într-un studiu randomizat încrucișat, controlat cu placebo și activ (moxifloxacină 400 mg o dată pe zi) la 39 adulți sănătoși, intervalul QTcF a fost evaluat prin 10 măsurători, timp de peste 12 ore, în ziua 3. Valoarea maximă a diferenței medii (limita superioară a intervalului de încredere 95%) a intervalului QTcF față de grupul cu placebo a fost de 3,6 (6,3) în grupul la care s-au administrat lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, respectiv 13,1 (15,8) în grupul la care s-a administrat o doză de lopinavir/ritonavir (LPR/r) superioară celei terapeutice, de 800/200 mg de două ori pe zi. Prelungirea intervalului QRS de la 6 ms la 9,5 ms indusă de doza mare de lopinavir/ritonavir (800/200 mg de două ori pe zi) contribuie la prelungirea intervalului QT. La starea de echilibru, cele două regimuri au determinat în ziua 3 expuneri de aproximativ 1,5, respectiv de 3 ori mai mari față de cele observate în cazul administrării de lopinavir/ritonavir la dozele recomandate o dată pe zi sau de două ori pe zi. Niciun subiect nu a avut o creștere a intervalului QTcF  $\geq$  de 60 ms față de valoarea inițială sau o depășire a intervalului QTcF cu relevanță clinică, de 500 ms.

În cadrul aceluiași studiu, în ziua 3, la subiecții cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir a fost observată de asemenea o prelungire moderată a intervalului PR. Variațiile medii față de valoarea inițială a intervalului PR au fost cuprinse între 11,6 ms și 24,4 ms într-un interval de 12 ore după administrarea dozei. Intervalul PR maxim a fost de 286 ms și nu a fost observat niciun bloc cardiac de gradul doi sau trei (vezi pct. 4.4).

Activitatea antivirală in vitro:



Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator și clinice a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absența serului uman, valoarea medie  $CI_{50}$  a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absența și în prezența serului uman 50%, valoarea medie  $CI_{50}$  a lopinavirului împotriva HIV-1<sub>HIB</sub> pe celule MT4 a fost de 17 nM, respectiv 102 nM. În absența serului uman, valoarea medie  $CI_{50}$  a lopinavirului a fost de 6.5 nM față de câteva tulpini clinice de HIV-1.

### Rezistență

#### *Selectarea rezistenței in vitro:*

S-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir *in vitro*. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie și cu lopinavir plus ritonavir, în proporții corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentrații plasmatice realizate prin tratamentul cu lopinavir/ritonavir. Analizele fenotipice și genotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezența ritonavirului, în aceste raporturi de concentrație, nu are o influență măsurabilă asupra selecției virusurilor rezistente la lopinavir.

În general, caracteristicile *in vitro* ale rezistenței fenotipice încrucișate între lopinavir și alți inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitatea scăzută la ritonavir și indinavir, dar nu și cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir și nelfinavir.

#### *Analiza rezistenței la pacienții netratați anterior cu medicamente ARV:*

În studiile clinice în care s-a analizat un număr limitat de tulpini virale, nu s-a observat selectarea rezistenței la lopinavir la pacienții netratați anterior, care nu au avut rezistență semnificativă la inhibitori de protează la inițierea tratamentului. Vezi în continuare descrierea detaliată a studiilor clinice.

#### *Analiza rezistenței la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează (IP):*

În cadrul a două studii de fază II și al unui studiu de fază III, selectarea rezistenței la lopinavir la pacienții cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale provenite de la 19 subiecți tratați anterior cu inhibitori de protează, care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul inițial la lopinavir/ritonavir și care au demonstrat rezistență crescută *in vitro* între momentul inițial și recădere (definită prin apariția de noi mutații sau o modificare de 2 ori a susceptibilității fenotipice la lopinavir). Creșterea rezistenței a fost cel mai frecventă la pacienții ale căror tulpini virale inițiale au avut câteva mutații asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilității la lopinavir în faza inițială, mai mică de 40 ori. Mutațiile V82A, I54V și M46I au apărut cel mai frecvent. Au fost observate de asemenea mutațiile L33F, I50V și V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale izolate au demonstrat o creștere de 4,3 ori a  $CI_{50}$  comparativ cu tulpinile inițiale (de 6,2 - 43 ori, comparativ cu virusul de tip sălbatic).

Corelații genotipice ale sensibilității fenotipice reduse la lopinavir la virusurile selectate de alți inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată *in vitro* împotriva a 112 tulpini clinice obținute de la pacienți cu absența răspunsului terapeutic la unul sau mai mulți inhibitori de protează. În cadrul acestui set, următoarele mutații ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă *in vitro* la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V și L90M. Valoarea mediană  $CE_{50}$  a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 și 8 - 10 mutații la pozițiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 și 44,0 ori mai mare decât  $CE_{50}$  împotriva tipului sălbatic de HIV. Cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilității, au prezentat mutații la pozițiile 10, 54, 63 plus 82 și/sau 84. În plus, acestea au prezentat o medie de 3 mutații la pozițiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 și 90. În plus față de mutațiile descrise mai sus, au fost observate mutațiile V32I și I47A ale tulpinilor de recădere cu reducerea susceptibilității la lopinavir la pacienții care au utilizat tratament

cu lopinavir/ritonavir și au fost tratați anterior cu inhibitori de protează și au fost observate mutațiile I47A și L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilității la lopinavir la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu lopinavir/ritonavir.

Concluziile privind relevanța apariției mutațiilor specifice sau a tipului mutațional se pot modifica în funcție de datele suplimentare și de aceea se recomandă consultarea sistemului curent de interpretare a rezultatelor testelor de evaluare a rezistenței.

*Activitatea antivirală a lopinavir /ritonavir la pacienții care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează:* la 56 pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu diferiți inhibitori de protează, a fost studiată semnificația clinică a sensibilității reduse la lopinavir *in vitro*, prin evaluarea răspunsului viral la tratamentul cu lopinavir /ritonavir, cu respectarea genotipului și fenotipului viral inițial.  $CE_{50}$  a lopinavirului împotriva a 56 tulpini virale inițiale a fost de 0,6-96 ori mai mare decât  $CE_{50}$  împotriva tipului sălbatic de HIV. După 48 săptămâni de tratament cu lopinavir/ritonavir, efavirenz și inhibitori de revers transcriptază nucleozidică, s-au observat  $\leq 400$  copii/ml ARN HIV în plasmă la 93% (25/27), 73% (11/15), și 25% (2/8) dintre pacienții care au prezentat o reducere a sensibilității la lopinavir  $<10$  ori, între 10 - 40 ori și  $> 40$  ori față de valoarea inițială. În plus, răspunsul viral a fost observat la 91% (21/23), 71% (15/21) și 33% (2/6) dintre pacienții cu 0-5, 6-7 și 8-10 mutații ale proteazei HIV asociate cu reducerea sensibilității *in vitro* la lopinavir. Deoarece acești pacienți nu au fost expuși anterior la lopinavir/ritonavir sau la efavirenz, o parte din răspuns poate fi atribuită activității antivirale a efavirenzului, în special la pacienții infectați cu un virus cu rezistență semnificativă la lopinavir. Studiul nu a inclus un grup de control cu pacienți la care să nu se administreze lopinavir/ritonavir.

*Rezistență încrucișată:* Activitatea altor inhibitori de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistență crescută la lopinavir după tratamentul cu lopinavir/ritonavir la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează: În 3 studii de fază II și unul de fază III efectuate cu lopinavir/ritonavir la pacienți tratați anterior cu inhibitori de protează, prezența rezistenței încrucișate la alți inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au demonstrat evoluția rezistenței la lopinavir. Valoarea mediană a  $CI_{50}$  a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini la momentul inițial și la recădere a fost de 6,9 și respectiv de 63 ori mai mari comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fie au menținut (dacă prezentau rezistență încrucișată la momentul inițial), fie au dezvoltat rezistență încrucișată semnificativă la indinavir, saquinavir și atazanavir. A fost observată o scădere moderată a activității amprenavirului, cu o creștere mediană a  $CI_{50}$  cuprinsă între 3,7 și 8 ori pentru tulpinile virale la momentul inițial și, respectiv, la recădere. Tulpinile au menținut susceptibilitatea la tipranavir cu o creștere medie a  $CI_{50}$  a tulpinilor la momentul inițial și la recădere, de 1,9 și, respectiv, de 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informații suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecției cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Aptivus.

### Rezultate clinice

Efectele lopinavir/ritonavir (în asociere cu alte medicamente antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmatice ale ARN HIV și numărul de celule T CD4+) au fost investigate în studii controlate cu lopinavir/ritonavir pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

### *Administrare la adulți:*

#### Pacienți fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863 a fost un studiu randomizat, dublu-orb efectuat la 653 pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale, la care s-a administrat lopinavir/ritonavir (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină și lamivudină. numărul mediu inițial de celule T CD4+ a fost de 259 celule/mm<sup>3</sup> (interval cuprins între: 2 și 949 celule/mm<sup>3</sup>) iar valoarea

medie a ARN HIV-1 la momentul inițial a fost de 4,9 log<sub>10</sub> copii/ml (interval cuprins între: 2,6 și 6,8 log<sub>10</sub> copii/ml).

Tabelul 1

<b>Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863</b>		
	<b>Lopinavir/Ritonavir (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
ARN HIV < 400 copii/ml*	75%	63%
ARN HIV < 50 copii/ml*†	67%	52%
Creșterea medie față de numărul de celule T CD4+ (celule/mm <sup>3</sup> ) la momentul inițial	207	195

\*analiza intenției de tratament conform căreia pacienții cu valori lipsă sunt considerați eșecuri virologice

† p < 0,001

O sută treisprezece pacienți tratați cu nelfinavir și 74 pacienți tratați cu lopinavir/ritonavir au avut peste 400 copii/ml ARN HIV în timpul tratamentului între săptămânile 24 și 96. Dintre aceștia, tulpinile izolate de la 96 subiecți tratați cu nelfinavir și 51 subiecți tratați cu lopinavir/ritonavir au putut fi amplificate pentru testele de rezistență. Rezistența la nelfinavir, definită prin prezența mutațiilor D30N sau L90M ale proteazei, a fost observată la 41/96 (43%) dintre pacienți. Rezistența la lopinavir, definită prin prezența oricăror mutații primare sau active ale proteazei (vezi mai sus) a fost observată la 0/51 (0%) dintre pacienți. Lipsa rezistenței la lopinavir a fost confirmată de analiza fenotipică.

Studiul M05-730 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric care a comparat tratamentul cu lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină față de tratamentul cu lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină la 664 pacienți netratați anterior cu medicamente antiretrovirale. Având în vedere interacțiunea farmacocinetică între lopinavir/ritonavir și tenofovir, rezultatele acestui studiu nu se pot extrapola la tratamentul cu lopinavir/ritonavir administrat cu alte antiretrovirale (vezi pct. 4.5). Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 și au primit 800/200 mg lopinavir/ritonavir o dată pe zi (n=333) sau 400/100 mg lopinavir/ritonavir de două ori pe zi (n=331). Stratificarea ulterioară în cadrul fiecărui grup a fost de 1:1 (comprimate față de capsule moi). Pacienților li s-au administrat fie comprimate, fie capsule moi timp de 8 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-au administrat comprimate o dată pe zi sau de două ori pe zi, în perioada de studiu rămasă. Pacienților li s-a administrat emtricitabină 200 mg o dată pe zi și tenofovir DF 300 mg o dată pe zi (echivalent a 245 mg tenofovir disoproxil). Non-inferioritatea, așa cum a fost definită prin protocol, schema de tratament cu administrare o dată pe zi, comparat cu schema de tratament cu administrare de două ori pe zi a fost demonstrată dacă valoarea inferioară a intervalului de încredere de 95% pentru diferența dintre procentul subiecților care au răspuns la tratament (o dată pe zi minus de două ori pe zi) a exclus -12% în săptămâna 48. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 39 ani (interval cuprins între: 19 și 71); 75% au fost caucazieni și 78% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule T CD4+ a fost de 216 celule/mm<sup>3</sup> (interval cuprins între: 20 și 775 celule/mm<sup>3</sup>) iar valoarea medie a ARN HIV-1 la momentul inițial a fost de 5,0 log<sub>10</sub> copii/ml (interval cuprins între: 1,7 și 7,0 log<sub>10</sub> copii/ml).

Tabelul 2

<b>Răspuns virologic la pacienți înrolați în studiu în săptămâna 48 și săptămâna 96</b>						
	<b>Săptămâna 48</b>			<b>Săptămâna 96</b>		
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Diferență [95% ÎI]</b>	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Diferență [95% ÎI]</b>
<u>CN= Eșec</u>	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]
<u>Date observate</u>	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]
Creșterea medie față de numărul de celule T CD4+ (celule/mm <sup>3</sup> ) la momentul inițial	186	198		238	254	

Pe durata celor 96 săptămâni de tratament, la 25 pacienți din grupul QD (o dată pe zi) și la 26 pacienți din grupul BID (de două ori pe zi) care nu au avut răspuns virologic complet, au fost disponibile rezultatele analizei genotipice ale tulpinilor virale. În cadrul studiului, în grupul QD, la niciun pacient nu s-a observat rezistență la lopinavir, iar în grupul BID, la 1 pacient care a avut rezistență importantă la inhibitorii de protează la inițierea tratamentului, s-a observat în plus rezistență la lopinavir.

De asemenea, răspunsul virusologic susținut la lopinavir/ritonavir (în asociere cu inhibitorii nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) a fost observat în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720), pe parcursul unei perioade de tratament de 360 săptămâni. În cadrul acestui studiu, o sută de pacienți au fost tratați inițial cu lopinavir/ritonavir (incluzând 51 pacienți care au utilizat 400/100 mg de două ori pe zi și 49 pacienți care au utilizat fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămânile 48 și 72, toți pacienții au fost incluși în studiul deschis în care s-a administrat lopinavir/ritonavir în doză de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci și nouă pacienți (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, dintre acestea, unul a dus la deces. 61 pacienți au terminat studiul (35 pacienți au utilizat doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabelul 3

<b>Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/Ritonavir (N=100)</b>
ARN HIV < 400 copii/ml	61%
ARN HIV < 50 copii/ml	59%
Creșterea medie față de numărul de celule T CD4+ (celule/mm <sup>3</sup> ) la momentul inițial	501

Pe parcursul celor 360 săptămâni de tratament, analiza genotipică a tulpinilor virale a fost efectuată cu succes la 19 din cei 28 pacienți cu peste 400 copii/ml ARN HIV confirmat și nu a pus în evidență mutații primare sau active ale proteazei (aminoacizi în pozițiile 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 și 90) sau rezistență fenotipică pentru inhibitorii de protează.

#### Pacienți cu tratament antiretroviral anterior

Studiul M06-802 a fost un studiu deschis, randomizat, care a comparat siguranța, tolerabilitatea și efectul antiretroviral ale lopinavir/ritonavir comprimate administrate o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir comprimate administrate de două ori pe zi la 599 subiecți cu încărcătură virală detectabilă pe parcursul tratamentului antiretroviral. Pacienții nu au utilizat anterior tratament cu lopinavir/ritonavir. Aceștia au fost randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra fie lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi (n=300), fie lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (n=299). Pacienților li s-au administrat cel puțin doi inhibitori de nucleozid/nucleotid transcriptază selectați de către investigator. Pacienții înrolați au fost expuși anterior moderat la IP, mai mult de jumătate dintre pacienți nu au utilizat niciodată anterior tratament cu IP și aproximativ 80% dintre pacienți au avut tulpini virale cu mai puțin de 3 mutații la IP. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 41 ani (interval cuprins între: 21 și 73); 51% au fost caucazieni și 66% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule T CD4+ a fost de 254 celule/mm<sup>3</sup> (interval cuprins între: 4 și 952 celule/mm<sup>3</sup>) iar valoarea medie a ARN HIV-1 la momentul inițial a fost de 4,3 log<sub>10</sub> copii/ml (interval cuprins între: 1,7 și 6,6 log<sub>10</sub> copii/ml). Aproximativ 85% dintre pacienți au avut încărcătura virală <100000 copii/ml.

Tabelul 4

<b>Răspuns virologic la subiecții înrolați în studiu în săptămâna 48 în studiul 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Diferență [95% ÎÎ]</b>
CN= Eșec	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Date observate	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Creșterea medie față de numărul de celule T CD4+ (celule/mm <sup>3</sup> ) la momentul inițial	135	122	

Pe durata celor 48 săptămâni de tratament, la 75 pacienți din grupul QD (o dată pe zi) și la 75 pacienți din grupul BID (de două ori pe zi) care au avut răspuns virologic incomplet, au fost disponibile rezultatele analizei genotipice ale tulpinilor virale. La 6/75 (8%) pacienți din grupul QD, și la 12/77 (16%) pacienți din grupul BID s-au observat mutații primare noi ale proteazei (codoni în pozițiile 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90).

#### *Administrare la copii și adolescenți*

M98-940 a fost un studiu deschis, în care s-a utilizat forma farmaceutică lichidă de lopinavir/ritonavir la 100 copii și adolescenți, netratați anterior (44%) și tratați anterior (56%) cu antiretrovirale. Niciun pacient nu a fost tratat anterior cu inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei. Pacienții au fost repartizați randomizat pentru a li se administra fie 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m<sup>2</sup>, fie 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m<sup>2</sup>. De asemenea, la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-au administrat inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei. La pacienții tratați anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. La fiecare pacient au fost evaluate profilurile de siguranță, eficacitate și farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice, după 3 săptămâni de tratament. Ulterior, toți pacienții au continuat tratamentul cu o doză de 300/75 mg pe m<sup>2</sup>. Vârsta medie a pacienților a fost de 5 ani (interval cuprins între 6 luni-12 ani), 14 pacienți având vârsta sub 2 ani și 6 pacienți având vârsta de un an sau mai puțin. Valoarea medie inițială a numărului de celule T CD4+ a fost de 838 și 952 celule/mm<sup>3</sup> iar valoarea medie a ARN HIV-1 la momentul inițial a fost de 4,7 log<sub>10</sub> copii/ml.

Tabelul 5

Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-940		
	Pacienți netratați anterior cu antiretrovirale (N=44)	Pacienți tratați anterior cu antiretrovirale (N=56)
ARN HIV < 400 copii/ml	84%	75%
Creșterea medie față de numărul de celule T CD4+ (celule/mm <sup>3</sup> ) la momentul inițial	404	284

KONCERT/PENTA 18 este un studiu multicentric prospectiv, randomizat, deschis care a evaluat profilul farmacocinetic, eficacitatea și siguranța administrării de două ori pe zi comparativ cu administrarea o dată pe zi a dozei de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate, în funcție de greutate, ca parte componentă a tratamentului antiretroviral combinat (TARC) la copii infectați HIV-1 cu supresie a încărcăturii virale (n = 173). Copiii și adolescenții au fost eligibili atunci când au avut vârsta < 18 ani, greutatea ≥ 15 kg, au primit TARC care a inclus lopinavir/ritonavir, au avut acid ribonucleic (ARN) a HIV-1 < 50 copii/ml timp de cel puțin 24 săptămâni și au putut înghiți comprimate. În săptămâna 48, eficacitatea și siguranța lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate de două ori pe zi la copii și adolescenți (n = 87) au fost în concordanță cu concluziile privind eficacitatea și siguranța observate în studiile precedente la adulți și la copii și adolescenți la care s-a utilizat lopinavir/ritonavir două ori pe zi. Procentul pacienților cu eșec virologic confirmat > 50 copii/ml în timpul a 48 săptămâni de urmărire a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți cărora li s-a administrat lopinavir/ritonavir comprimate o dată pe zi (12%), decât la pacienții cărora li s-a administrat tratamentul de două ori pe zi (8%, p = 0,19), în principal ca urmare a scăderii aderenței în grupul cu o singură administrare pe zi. Datele de eficacitate care favorizează tratamentul de două ori pe zi sunt întărite de parametrii farmacocinetici distinctivi care favorizează semnificativ tratamentul de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale lopinavirului administrat concomitent cu ritonavir au fost evaluate la voluntari adulți sănătoși și la pacienți infectați cu HIV; nu s-au observat diferențe semnificative între cele două grupuri. Lopinavirul este metabolizat complet de CYP3A. Ritonavirul inhibă metabolizarea lopinavirului, crescând astfel concentrația plasmatică a lopinavirului. În cadrul studiilor la pacienții infectați cu HIV, administrarea lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi a realizat o valoare medie a concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru de lopinavir de 15-20 ori mai mare decât cele realizate de ritonavir la pacienții infectați cu HIV. Concentrațiile plasmatice ale ritonavirului au fost mai mici decât 7% dintre cele obținute prin administrarea de ritonavir 600 mg de două ori pe zi. CE<sub>50</sub> antivirală *in vitro* a lopinavirului a fost de aproximativ 10 ori mai mică decât cea a ritonavirului. Ca urmare, activitatea antivirală a lopinavirului și ritonavirului se datorează lopinavirului.

**Absorbție:** Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg lopinavir și ritonavir de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricție de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentrației plasmatice maxime ± DS pentru lopinavir (C<sub>max</sub>) de 12,3 ± 5,4 μg/ml. Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de 8,1 ± 5,7 μg/ml. ASC a lopinavirului în intervalul de 12 ore între doze a fost în medie de 113,2 ± 60,5 μg•ora/ml. La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinație cu ritonavirul nu a fost stabilită.

**Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală:** Administrarea unei doze unice de 400/100 mg lopinavir/ritonavir comprimate împreună cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 56% provenite din grăsimi) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar nu s-a asociat cu

modificări semnificative ale  $C_{max}$  și ale  $ASC_{inf}$ . Prin urmare, comprimatele de lopinavir/ritonavir pot fi administrate cu sau fără alimente. De asemenea, s-a dovedit că lopinavir/ritonavir comprimate prezintă o variabilitate farmacocinetică mai mică în toate condițiile de alimentație comparativ cu lopinavir/ritonavir capsule moi.

Distribuție: La starea de echilibru, lopinavirul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 98-99%. Lopinavirul se leagă atât de alfa-1 glicoproteina acidă (AGA) cât și de albumină, totuși, cu o afinitate mai mare pentru AGA. La starea de echilibru, legarea lopinavirului de proteine rămâne constantă în intervalul concentrațiilor realizate după administrarea de lopinavir și ritonavir în doză de 400/100 mg de două ori pe zi și este similară atât pentru subiecții sănătoși, cât și pentru cei infectați cu HIV.

Metabolizare: Studiile *in vitro* cu microzomi hepatici umani indică faptul că lopinavirul este supus în principal metabolizării oxidative. Lopinavirul este metabolizat în proporție mare de sistemul enzimatic al citocromului P450 din ficat, aproape exclusiv de izoenzima CYP3A. Ritonavirul este un inhibitor puternic al CYP3A, inhibând metabolizarea lopinavirului și crescând astfel concentrația plasmatică a acestuia. Un studiu cu lopinavir  $^{14}C$  efectuat la om a arătat că 89% din radioactivitatea plasmatică după administrarea unei doze unice de Lopinavir și Ritonavir 400/100 mg s-a datorat substanței active de origine. La om, s-au identificat cel puțin 13 metaboliți oxidativi ai lopinavirului. Perechile epimerice 4-oxo și 4- hidroxii sunt metaboliții majori cu activitate antivirală, dar reprezintă numai cantități foarte mici din radioactivitatea plasmatică totală. Ritonavirul a demonstrat faptul că induce enzime metabolice, determinând inducția propriei sale metabolizări și probabil a metabolizării lopinavirului. În timpul administrării repetate, concentrațiile dinaintea dozei următoare de lopinavir scad treptat, realizând concentrații stabile după aproximativ 10 zile până la 2 săptămâni.

Eliminare: După o doză de  $^{14}C$ -lopinavir /ritonavir de 400/100 mg, aproximativ  $10,4 \pm 2,3\%$  și  $82,6 \pm 2,5\%$  din cantitatea de  $^{14}C$ -lopinavir poate fi regăsită în urină, respectiv în materiile fecale. Aproximativ 2,2% și 19,8% din doza administrată se elimină prin urină, respectiv materii fecale sub formă de lopinavir nemodificat. După administrări repetate, mai puțin de 3% din doza de lopinavir se excretă sub formă nemodificată prin urină. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică al lopinavirului (concentrația maximă - concentrația dinaintea dozei următoare), pentru un interval dintre doze de 12 ore, este în medie de 5-6 ore și clearance-ul aparent al lopinavirului după administrare orală (CL/F) este de 6-7 l/oră.

Doza o dată pe zi: a fost evaluată farmacocinetica lopinavir/ritonavir, doza administrată o dată pe zi, la pacienții infectați cu HIV care nu au primit anterior tratament antiretroviral. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg a fost administrat în asociere cu emtricitabină 200 mg și tenofovir DF 300 mg ca parte a tratamentului administrat o dată pe zi. Doze repetate de 800/200 mg lopinavir și ritonavir o dată pe zi timp de 2 săptămâni fără restricție de alimente (n=16) au avut ca rezultat la 6 ore după administrare, o medie  $\pm$  DS a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) a lopinavirului de  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ .  $ASC$  a lopinavirului în intervalul de 24 ore între doze a fost în medie de  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ .

Comparativ cu tratamentul de două ori pe zi, tratamentul o dată pe zi se asociază cu scăderea valorilor  $C_{min}/C_{max}$  cu aproximativ 50%.

### Grupe speciale de pacienți

#### Copii și adolescenți:

Există date limitate de farmacocinetică la copiii cu vârsta sub 2 ani. Farmacocinetica dozelor de lopinavir/ritonavir soluție orală de 300/75 mg și  $m^2$  de două ori pe zi și de 230/57,5 mg/ $m^2$  de două ori pe zi a fost studiată la un număr total de 53 copii, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 12 ani.  $ASC$  medie la starea de echilibru pentru lopinavir,  $C_{max}$ , și  $C_{min}$  au fost de  $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$  și  $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ , respectiv după doza de lopinavir/ritonavir soluție orală de 230/57,5 mg/ $m^2$  de două ori pe zi fără nevirapină (n=12) și au fost de  $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$  și  $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ ,

respectiv după doza de de 300/75 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi cu nevirapină (n=12). Regimul de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi fără nevirapina și cel de 300/75 mg/m<sup>2</sup> de două ori pe zi cu nevirapină au determinat concentrații plasmatice de lopinavir asemănătoare cu cele obținute la pacienții adulți cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

*Sex, rasă și vârstă:*

Farmacocinetica lopinavir/ritonavir nu a fost studiată la persoanele în vârstă. La pacienții adulți nu s-a observat nicio diferență farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

*Sarcina și postpartum:*

Într-un studiu deschis privind farmacocinetica, 12 gravide infectate cu HIV care aveau mai puțin de 20 săptămâni de sarcină care primeau tratament antiretroviral combinat au primit inițial lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (două comprimate a câte 200 mg/50 mg) de două ori pe zi până la vârsta gestațională de 30 săptămâni. La vârsta gestațională de 30 săptămâni, doza a fost crescută la 500/125 mg (două comprimate a câte 200 mg/50 mg și un comprimat a 100 mg/25 mg) de două ori pe zi până ce gravidele aveau 2 săptămâni postpartum. Concentrațiile plasmatice ale lopinavir au fost măsurate în patru perioade a câte 12 ore în al doilea trimestru (20-24 săptămâni de sarcină), al treilea trimestru, înainte de creșterea dozei (30 de săptămâni de sarcină), al treilea trimestru după creșterea dozei (32 săptămâni de sarcină) și la 8 săptămâni postpartum. Creșterea dozei nu a dus la o creștere semnificativă a concentrației de lopinavir în plasmă.

Într-un alt studiu deschis privind farmacocinetica, 19 gravide infectate cu HIV au primit în timpul sarcinii lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi ca parte a tratamentului antiretroviral combinat în timpul sarcinii înainte de concepție. Pentru analiza farmacocinetică a valorilor totale și a valorilor libere ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, au fost colectate o serie de probe de sânge înainte de administrare și la intervale de timp pe parcursul a 12 de ore în trimestrul 2 și trimestrul 3, la naștere și 4-6 săptămâni postpartum (la femeile care au continuat tratamentul după ce au născut).

Datele farmacocinetice la femeile gravide infectate cu HIV-1 care au utilizat lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi, sunt prezentate în tabelul 6 (vezi pct. 4.2).

<b>Media (CV%) parametrilor farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la gravide infectate cu HIV</b>			
<b>Parametru farmacocinetic</b>	<b>Trimestrul 2 n =17*</b>	<b>Trimestrul 3 n =23</b>	<b>Postpartum n = 17**</b>
ASC0-12 μg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>max</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>predoză</sub> μg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 pentru C <sub>max</sub> ** n = 16 pentru C <sub>predoză</sub>			

*Insuficiență renală:*

Farmacocinetica lopinavir/ritonavir nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală; cu toate acestea, deoarece clearance-ul renal al lopinavirului este neglijabil, la pacienții cu insuficiență renală nu se anticipează o scădere a clearance-lui total.

*Insuficiență hepatică:*



Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru pentru lopinavir la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au fost comparați cu cei pentru pacienții infectați cu HIV cu funcție hepatică normală, în condițiile administrării de doze repetate de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creștere limitată a concentrațiilor totale de lopinavir cu aproximativ 30%, dar nu se anticipează ca acest fapt să aibă relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la rozătoare și câine au identificat organe țintă majore cum sunt ficatul, rinichiul, tiroida, splina și hematiile circulante. Modificările hepatice au indicat inflamație celulară cu degenerare focală. În timp ce expunerea care determină aceste modificări a fost comparabilă sau inferioară expunerii clinice la om, dozele la animale au fost de peste 6 ori mai mari decât doza recomandată clinic. La șoarece a fost evidențiată o degenerare tubulară renală ușoară la o expunere de cel puțin două ori mai mare decât cea realizată terapeutic la om; rinichiul nu a fost afectat la șobolan și câine. La șobolan, scăderea tiroxinei plasmatică a determinat o creștere a eliberării TSH, rezultând hipertrofie celulară foliculară la nivelul glandei tiroide. Aceste modificări au fost reversibile după întreruperea administrării substanței active și au lipsit la șoarece și câine. La șobolan, dar nu și la șoarece și câine, s-au observat anizocitoză Coombs negativă și poikilocitoză. La șobolan, dar nu și la alte specii, s-a produs mărirea splinei cu histiocitoză. Colesterolul plasmatic a fost crescut la rozătoare, dar nu la câine, în timp ce trigliceridele au fost crescute numai la șoarece.

În timpul studiilor *in vitro*, canalele de potasiu cardiace umane clonate (HERG) au fost inhibitate cu 30% la concentrația maximă de lopinavir testată, corespunzător unei expuneri totale la lopinavir de 7 ori și de 15 ori mai mare decât concentrațiile plasmaticice libere realizate la om, în cazul administrării dozei maxime terapeutice recomandate. În contrast, concentrațiile plasmaticice similare de lopinavir/ritonavir nu au determinat întârziere în repolarizarea fibrelor cardiace Purkinje la câine. Concentrațiile mai mici de lopinavir/ritonavir nu produc un blocaj semnificativ al canalelor de potasiu (HERG). Studiile privind distribuția tisulară la șobolan, nu au evidențiat o retenție cardiacă semnificativă a substanței active; ASC la 72 ore la nivelul inimii a fost de aproximativ 50% din ASC plasmatică. Prin urmare, se anticipează ca valorile concentrațiilor de lopinavir la nivelul cordului să nu fie semnificativ mai mari decât concentrațiile plasmaticice.

La câine s-au observat pe electrocardiogramă unde U proeminente, asociate cu un interval PR prelungit și bradicardie. S-a presupus că aceste efecte au fost determinate de tulburări electrolitice.

Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor date preclinice, cu toate acestea nu trebuie excluse potențialele efecte cardiace ale acestui medicament la om (vezi pct. 4.4 și 4.8).

La șobolan, la doze maternale toxice, s-au observat embriofetotoxicitate (pierdere a sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scădere a greutății fătului, frecvență crescută a malformațiilor scheletice) și toxicitate în dezvoltarea postnatală (scădere a ratei de supraviețuire a puilor). Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice maternale și la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

Studiile privind carcinogenitatea pe termen lung cu lopinavir/ritonavir la șoarece au dovedit un potențial non-genotoxic, mitogen de inducere a tumorilor hepatice, în general considerat a avea o relevanță mică la om.

Studiile privind carcinogenitatea la șobolan nu au evidențiat efecte tumorigene. Lopinavir/ritonavirul nu s-a dovedit a avea efect mutagen sau clastogen într-o baterie de teste *in vitro* și *in vivo* care au inclus testul mutației reversibile bacteriene Ames, testul limfomului la șoarece, testul micronucleilor la șoarece și testele defectelor cromozomiale pe limfocite umane.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Copovidonă  
Laurat de sorbitan  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearilfumarat de sodiu

#### Film:

Hipromeloză (E 464)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400  
Hidroxipropilceluloză (E 463)  
Talc (E 553b)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E 551)  
Macrogol 3350  
Oxid galben de fer (E 172)  
Polisorbat 80 (E 433)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) și blistere PVC-PVdC/Al: 2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) de culoare albă, închise cu capace din propilenă (PP), conținând 2 grame silicagel ca desiccant. Fiecare flacon conține 120 comprimate.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu 120 comprimate
- 3 flacoane cu 120 comprimate (360 comprimate)

Ambalaje cu blistere

Sunt disponibile trei mărimi de ambalaj:

- Blistere din PVC-PVdC/Al într-o cutie de carton care conține 60 comprimate filmate.
- Blistere din PVC-PVdC/Al într-o cutie de carton care conține 120 comprimate filmate.
- Blistere din PVC-PVdC/Al într-o cutie de carton care conține 3 x 40 comprimate filmate.

Fiecare pachet conține 3 cutii (120 comprimate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru păstrare**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Taśmowa 7, Warszawa,  
02-677  
Polonia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14542/2022/01-05

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: martie 2017  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: iulie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2022