ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lopinavir/Ritonavir Sandoz 200 mg/50 mg – Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Lopinavir und 50 mg Ritonavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten sind gelbe, ovale, bikonvexe Filmtabletten (19,00 x 10,20 mm), mit der Prägung "H" auf einer Seite und "L3" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt.

Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen muss die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Lopinavir/Ritonavir Sandoz muss von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung von HIV-Infektionen Erfahrung haben.

Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche

Die empfohlene Standard-Dosis für Lopinavir/Ritonavir Sandoz beträgt 400/100 mg (zwei Filmtabletten zu je 200/50 mg) 2-mal täglich; sie können zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Sofern eine 1-mal tägliche Einnahme für die Behandlung des Patienten notwendig ist, können erwachsene Patienten Lopinavir/Ritonavir Sandoz auch 1-mal täglich in der Dosierung 800/200 mg (vier Filmtabletten zu je 200/50 mg) zum Essen oder unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen. Diese Art der Dosierung ist auf jene Patienten beschränkt, die nur sehr wenige Proteaseinhibitor-(PI)-assoziierte Mutationen aufweisen (d. h. weniger als 3 PI-Mutationen entsprechend der klinischen Studienergebnisse, detaillierte Beschreibung dieser Patienten siehe Abschnitt 5.1). Bei der Anwendung der 1-mal täglichen Dosierung müssen das Risiko einer weniger lang anhaltenden virologischen

Suppression (siehe Abschnitt 5.1) und das erhöhte Risiko einer Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8) im Vergleich zur empfohlenen 2-mal täglichen Standard-Dosierung in Betracht gezogen werden. Für Patienten mit Schwierigkeiten beim Schlucken steht eine Lösung zum Einnehmen zur Verfügung. Die Lopinavir/Ritonavir-Lösung zum Einnehmen kann für Patienten angewendet werden, die keine Filmtabletten einnehmen können.

Kinder (Kinder über 2 Jahren)

Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg oder mehr oder einer Körperoberfläche (KOF)* größer als 1,4 m² können die Erwachsenen-Dosis von Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten erhalten (400/100 mg 2-mal täglich). Die Dosierung für Kinder mit einem Körpergewicht unter 40 kg oder einer Körperoberfläche zwischen 0,5 m² und 1,4 m² und die in der Lage sind, Filmtabletten zu schlucken, siehe die unten stehende Tabelle zu den Dosierungsrichtlinien. Für Kinder, die keine Filmtabletten schlucken können, können andere Darreichungsformen zur Verfügung stehen. Die 1-mal tägliche Dosierung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist bei Kindern nicht untersucht worden.

*Die Körperoberfläche (KOF) lässt sich nach der folgenden Formel berechnen:

$$\text{KOF (m}^2\text{)} = \sqrt{(\text{Größe [cm]} \times \text{Gewicht [kg]} / 3600)}$$

Kinder unter 2 Jahren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Lopinavir/Ritonavir Sandoz bei Kindern unter 2 Jahren konnten bisher noch nicht nachgewiesen werden. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben, jedoch können keine Dosierungsempfehlungen ausgesprochen werden.

Begleittherapie: Efavirenz oder Nevirapin

Die nachfolgende Tabelle enthält – basierend auf der Körperoberfläche – Dosierungsrichtlinien für Lopinavir/Ritonavir Filmtabletten in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin bei Kindern.

Dosierungsrichtlinien für Kinder mit Begleittherapie Efavirenz oder Nevirapin	
Körperoberfläche (m ²)	Empfohlene Dosierung von Lopinavir/Ritonavir (mg) 2-mal täglich*
≥ 0,5 bis < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 bis < 1,2	300/75 mg [†]
≥ 1,2 bis < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg [†]

* Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden.

† Da Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten nicht zerbrochen werden dürfen, kann diese Dosis mit diesem Produkt nicht erreicht werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung wurde ein Anstieg der Lopinavir-Exposition um etwa 30 % beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Lopinavir und Ritonavir werden aufgrund ihrer hohen Eiweißbindung wahrscheinlich weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse in bedeutsamem Umfang eliminiert.

Schwangerschaft und Postpartum

- Eine Dosisanpassung für Lopinavir/Ritonavir während der Schwangerschaft und Postpartum ist nicht erforderlich.
- Die 1-mal tägliche Anwendung von Lopinavir/Ritonavir wird aufgrund fehlender pharmakokinetischer und klinischer Daten nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten werden oral verabreicht, müssen im Ganzen geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerbrochen oder zerdrückt werden. Lopinavir/Ritonavir Sandoz Filmtabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz.

Lopinavir/Ritonavir Sandoz enthält Lopinavir und Ritonavir, beide sind Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A. Lopinavir/Ritonavir sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, deren Clearance stark von CYP3A abhängt und bei denen durch erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren und/oder lebensbedrohlichen Situationen zu rechnen ist. Diese Arzneimittel sind:

Arzneimittelklasse	Arzneimittel innerhalb der Klasse	Rationale
Erhöhte Spiegel der Begleitmedikation		
Alpha ₁ -Adrenozeptor-Antagonist	Alfuzosin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Alfuzosin, die zu schwerer Hypotonie führen können. Die gleichzeitige Anwendung mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Antianginöse Arzneimittel	Ranolazin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ranolazin. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
Antiarrhythmika	Amiodaron, Dronedaron	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Amiodaron und Dronedaron. Dadurch wird das Risiko von Arrhythmien oder anderen schweren Nebenwirkungen erhöht.
Antibiotika	Fusidinsäure	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Fusidinsäure. Die gleichzeitige Anwendung mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Infektionen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittel gegen Krebserkrankungen	Venetoclax	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Venetoclax. Bei der Dosisinitiiierung und während der Dosis-Titrationsphase erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumorlysesyndroms (siehe Abschnitt 4.5)
Arzneimittel gegen Gicht	Colchicin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Colchicin. Mögliche schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Antihistaminika	Astemizol, Terfenadin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Astemizol und Terfenadin. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.
Antipsychotika/ Neuroleptika	Lurasidon	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lurasidon. Dadurch kann das Risiko schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Reaktionen erhöht sein (siehe Abschnitt 4.5).
	Pimozid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Pimozid. Dadurch wird das Risiko schwerer hämatologischer Anomalien oder anderer schwerer Nebenwirkungen erhöht.
	Quetiapin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Quetiapin. Diese können zu Bewusstlosigkeit führen. Die gleichzeitige Anwendung von Quetiapin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
Ergotamine	Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ergotaminen führen zu akuter Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie (siehe Abschnitt 4.5).
GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka	Cisaprid	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Cisaprid. Dadurch wird das Risiko schwerer Arrhythmien erhöht.
Direkt gegen Hepatitis C wirkende antivirale Arzneimittel	Elbasvir/Grazoprevir	Erhöhtes Risiko eines Anstiegs der Alanin-Aminotransferase (ALT) (siehe Abschnitt 4.5).
	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Paritaprevir. Dadurch wird das Risiko für einen Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht (siehe Abschnitt 4.5).

HMG-CoA-Reduktasehemmer	Lovastatin, Simvastatin	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Lovastatin und Simvastatin. Dadurch wird das Risiko für Myopathien, einschließlich Rhabdomyolyse, erhöht (siehe Abschnitt 4.5).
Phosphodiesterase (PDE5)-Hemmer	Avanafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Avanafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
	Sildenafil	Kontraindiziert nur, wenn es zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) angewendet wird. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Sildenafil. Dadurch erhöhtes Risiko für Sildenafil-assoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Hypotonie und Synkope). Siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 unter „gleichzeitige Anwendung von Sildenafil bei Patienten mit erektiler Dysfunktion“.
	Vardenafil	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Vardenafil (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).
Sedativa/Schlafmittel	oral angewendetes Midazolam, Triazolam	Erhöhte Plasmakonzentrationen von oral angewendetem Midazolam und Triazolam. Dadurch wird das Risiko einer starken Sedierung und Atemdepression erhöht. Zu Vorsichtshinweisen bei parenteral angewendetem Midazolam siehe Abschnitt 4.5.
Erniedrigte Lopinavir/Ritonavir-Spiegel		
Pflanzliche Zubereitungen	Johanniskraut	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) enthalten, bergen das Risiko erniedrigter Plasmakonzentrationen und verminderter klinischer Wirksamkeit von Lopinavir und Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Begleiterkrankungen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Lopinavir/Ritonavir bei Patienten mit signifikanten Leberfunktionsstörungen liegen keine Angaben vor. Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leber mit möglicherweise letalem Ausgang. Im Falle einer antiviralen Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C wird auf die Fachinformation dieser Arzneimittel verwiesen.

Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, einschließlich chronischer Hepatitis, zeigen während einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Veränderungen der Leberwerte und müssen nach den üblichen Richtlinien überwacht werden. Bei solchen Patienten muss eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie bei Hinweisen auf eine Verschlechterung der Lebererkrankung erwogen werden.

Über erhöhte Transaminasen mit oder ohne erhöhte Bilirubinspiegel wurde unter Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Diese traten bereits 7 Tage nach Beginn der Lopinavir/Ritonavir-Behandlung sowohl bei HIV-1-infizierten Patienten als auch bei Personen, die Lopinavir/Ritonavir zur Postexpositionsprophylaxe erhielten, auf. In einigen Fällen waren die Leberfunktionsstörungen schwerwiegend.

Vor Behandlungsbeginn mit Lopinavir/Ritonavir sollten geeignete Laboruntersuchungen durchgeführt werden und eine engmaschige Kontrolle sollte während der Therapie vorgenommen werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die renale Clearance von Lopinavir und Ritonavir vernachlässigbar ist, werden bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine erhöhten Plasmakonzentrationen erwartet. Durch die hohe Eiweißbindung von Lopinavir und Ritonavir können diese durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse wahrscheinlich nicht ausreichend beseitigt werden.

Hämophilie

Es liegen Berichte über eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontaner kutaner Hämatome und Hämarthrosen, bei hämophilen Patienten (Typ A und B), die mit Proteasehemmern behandelt wurden, vor. Einige dieser Patienten erhielten zusätzlichen Faktor VIII. In über der Hälfte dieser Fälle wurde die Behandlung mit Proteasehemmern fortgesetzt bzw. wieder aufgenommen, wenn sie unterbrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist allerdings nicht geklärt. Hämophile Patienten müssen daher auf die Möglichkeit einer Zunahme von Blutungen aufmerksam gemacht werden.

Pankreatitis

Es wurden Fälle von Pankreatitis bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einnehmen, berichtet, einschließlich derjenigen, die eine Hypertriglyceridämie entwickelten. In den meisten Fällen hatten die Patienten eine Pankreatitis in ihrer Vorgeschichte und/oder eine begleitende Therapie mit Arzneimitteln, die mit Pankreatitis in Zusammenhang gebracht werden. Auffällige Triglyceridanstiege sind ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Pankreatitis. Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung haben ein erhöhtes Risiko für Triglyceridanstiege oder Pankreatitis.

Eine Pankreatitis muss bei klinischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden) oder abweichenden Laborwerten (wie erhöhte Serumlipase- oder -amylase-Werte) in Erwägung gezogen werden. Patienten mit diesen Anzeichen oder Symptomen sollten untersucht werden. Bei einer Pankreatitis-Diagnose muss die Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Zuständen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte

mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jiroveci*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig, ist eine Behandlung einzuleiten.

Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) im Zusammenhang mit einem Immunrekonstitutionssyndrom wurde berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Corticosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

PR-Intervall-Verlängerung

Bei einigen gesunden erwachsenen Probanden zeigte sich unter Lopinavir/Ritonavir eine mäßige asymptomatische Verlängerung des PR-Intervalls. Selten wurde bei Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einnehmen und bei denen eine strukturelle Herzerkrankung und eine vorbestehende Anomalie des Reizleitungssystems zugrunde liegen, oder bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das PR-Intervall verlängern (wie z. B. Verapamil oder Atazanavir), über einen AV-Block II. bis III. Grades berichtet. Bei solchen Patienten sollte Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Vorsicht angewandt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen hat nach klinischem Ermessen zu erfolgen.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Lopinavir/Ritonavir Sandoz enthält Lopinavir und Ritonavir, die Hemmer des P450-Isoenzym CYP3A sind. Lopinavir/Ritonavir erhöht wahrscheinlich die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die überwiegend über CYP3A verstoffwechselt werden. Die Anstiege der Plasmakonzentrationen der Begleitmedikation können deren therapeutische Wirksamkeit oder Nebenwirkungen verstärken oder verlängern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Starke CYP3A-Inhibitoren wie Proteasehemmer können die Bedaquilin-Exposition erhöhen, was möglicherweise das Risiko für Bedaquilin-bedingte Nebenwirkungen erhöht. Deshalb ist die Kombination von Bedaquilin mit Lopinavir/Ritonavir zu vermeiden. Falls jedoch der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Bedaquilin).

Die gleichzeitige Anwendung von Delamanid mit einem starken CYP3A-Inhibitor (wie Lopinavir/Ritonavir) kann die Exposition gegenüber den Delamanid-Metaboliten erhöhen, welches mit einer QTc-Verlängerung assoziiert ist. Falls die gleichzeitige Behandlung von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und die Fachinformation zu Delamanid).

Es wurde über lebensbedrohliche und tödliche Wechselwirkungen bei Patienten, die mit Colchicin und starken CYP3A-Inhibitoren wie Ritonavir, behandelt wurden, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung mit Colchicin ist kontraindiziert bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Lopinavir/Ritonavir Sandoz in Kombination mit

- Tadalafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)
- Riociguat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)
- Vorapaxar wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)
- Fusidinsäure bei Knochen-Gelenkinfektionen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)
- Salmeterol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)
- Rivaroxaban wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5)

Die Kombination von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Falls die Anwendung von Atorvastatin unbedingt erforderlich ist, sollte die geringstmögliche Dosis von Atorvastatin unter sorgfältiger Beobachtung der Sicherheitsparameter angewendet werden. Ebenso ist Vorsicht geboten und niedrigere Dosierungen müssen in Betracht gezogen werden, wenn Lopinavir/Ritonavir Sandoz in Kombination mit Rosuvastatin gegeben wird. Für den Fall, dass eine Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt ist, wird die Anwendung von Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

PDE5-Inhibitoren

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Sildenafil oder Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion für Patienten, die Lopinavir/Ritonavir Sandoz erhalten. Durch die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit diesen Arzneimitteln wird ein erheblicher Anstieg ihrer Konzentrationen erwartet mit den damit verbundenen Nebenwirkungen wie Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und verlängerte Erektion (siehe Abschnitt 4.5). Die gleichzeitige Anwendung von Avanafil oder Vardenafil und Lopinavir/Ritonavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Sildenafil zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Besondere Vorsicht ist bei der Kombination von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine Verlängerung des QT-Intervalls induzieren können (z. B. Chlorphenamin, Chinidin, Erythromycin, Clarithromycin), geboten. Lopinavir/Ritonavir Sandoz kann die Konzentrationen dieser Begleitmedikation erhöhen, was zu einem Anstieg der damit verbundenen kardialen Nebenwirkungen führen kann. In präklinischen Studien wurde über kardiale Ereignisse von Lopinavir/Ritonavir berichtet, weswegen ein möglicher kardialer Effekt von Lopinavir/Ritonavir Sandoz zurzeit nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3).

Die gemeinsame Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Rifampicin verursacht in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir eine erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentration und kann somit die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern. Eine adäquate Exposition von Lopinavir/Ritonavir kann durch eine Dosiserhöhung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz erreicht werden, jedoch ist dies mit einem höheren Risiko für unerwünschte Wirkungen an Leber und Gastrointestinaltrakt verbunden. Daher sollte die gemeinsame Anwendung vermieden werden, sofern diese nicht als unbedingt notwendig angesehen wird (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden, wie z. B. Budesonid und Triamcinolon, wird nicht empfohlen, außer wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das Risiko von systemischen Corticosteroidwirkungen, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrindensuppression, überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige

Lopinavir/Ritonavir Sandoz kann keine Heilung der HIV-Infektion oder von AIDS bewirken. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sind gemäß nationaler Richtlinien zu treffen.

Patienten, die Lopinavir/Ritonavir Sandoz einnehmen, können weiterhin an Infektionen oder anderen Krankheiten, die mit der HIV-Erkrankung oder AIDS in Verbindung stehen, erkranken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lopinavir/Ritonavir Sandoz enthält Lopinavir und Ritonavir, die das P450-Isoenzym CYP3A *in vitro* hemmen. Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Arzneimitteln, die hauptsächlich über CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen und dadurch deren therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen verstärken bzw. verlängern. In klinisch relevanten Konzentrationen hemmt Lopinavir/Ritonavir CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 oder CYP1A2 nicht (siehe Abschnitt 4.3).

Lopinavir/Ritonavir induziert *in vivo* seine eigene Metabolisierung und erhöht die Biotransformation einiger Arzneimittel, die durch Cytochrom-P450-Enzyme (einschließlich CYP2C9 und CYP2C19) und durch Glucuronidierung metabolisiert werden. Dies kann zu verminderten Plasmakonzentrationen und zu einer wesentlichen Verringerung der Wirksamkeit gleichzeitig angewandeter Arzneimittel führen.

Nach Markteinführung wurden Fälle berichtet, die auf eine potentielle Interaktion zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin hinweisen. Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Lopinavir/Ritonavir eine Überwachung der TSH (Thyreoidea stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.

Arzneimittel, die insbesondere durch die zu erwartenden Wechselwirkungen sowie ihr Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind in Abschnitt 4.3 aufgeführt.

Alle Studien zu Wechselwirkungen wurden, falls nicht anders angegeben, mit Lopinavir/Ritonavir Kapseln durchgeführt. Diese führen zu einer ca. 20 % geringeren Lopinavir-Exposition als die 200/50 mg Tabletten.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet.

Tabelle zu Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Lopinavir/Ritonavir und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Anstieg wird mit „↑“, Abnahme mit „↓“, keine Änderung mit „↔“, 1-mal täglich mit „QD“, 2-mal täglich mit „BID“ und 3-mal täglich mit „TID“ abgebildet).

Sofern keine weiteren Angaben gemacht werden, wurden die nachfolgenden Studien mit der empfohlenen Lopinavir/Ritonavir-Dosis durchgeführt (z. B. 2-mal täglich 400mg/100 mg).

Gleichzeitig angewendetes Arzneimittel	Wirkung auf die Arzneimittelspiegel	Klinische Empfehlung bei gleichzeitiger Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz

In Arzneimittelklassen aufgeteilt	Veränderung des geometrischen Mittels in % von AUC, C _{max} , C _{min} Wirkmechanismus der Wechselwirkung	
Antiretrovirale Arzneimittel		
<i>Nukleosidische/Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)</i>		
Stavudin, Lamivudin	Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Abacavir, Zidovudin	Abacavir, Zidovudin: Konzentrationen können abnehmen aufgrund der erhöhten Glucuronidierung durch Lopinavir/Ritonavir	Die klinische Bedeutung der verminderten Abacavir- und Zidovudin-Konzentrationen ist nicht bekannt.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 % Lopinavir: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Nierenerkrankungen, verstärken.
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20 % C _{max} : ↓ 13 % C _{min} : ↓ 42 %	Die Dosis von Lopinavir/Ritonavir Sandoz sollte auf 2-mal täglich 500 mg/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Efavirenz angewendet wird.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/Ritonavir 500 mg/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (bezüglich 400 mg/100 mg BID bei alleiniger Gabe)	Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf in der 1-mal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Efavirenz eingenommen werden.
Nevirapin, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27 % C _{max} : ↓ 19 % C _{min} : ↓ 51 %	Die Dosis von Lopinavir/Ritonavir Sandoz sollte auf 2-mal täglich 500 mg/125 mg erhöht werden, wenn gleichzeitig Nevirapin angewendet wird. Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf in der 1-mal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Nevirapin eingenommen werden.

<p>Etravirin (Lopinavir/Ritonavir Tabletten 400 mg/100 mg BID)</p>	<p>Etravirin: AUC: ↓ 35 % C_{min}: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 30 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20 % C_{max}: ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung notwendig.</p>
<p>Rilpivirin (Lopinavir/Ritonavir Tabletten 400 mg/100 mg BID)</p>	<p>Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C_{min}: ↑ 74 % C_{max}: ↑ 29 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11 % C_{max}: ↔</p> <p>(Hemmung der CYP3A-Enzyme)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir mit Rilpivirin verursacht einen Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
<p><i>HIV CCR5-Antagonist</i></p>		
<p>Maraviroc</p>	<p>Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C_{max}: ↑ 97 % Aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir</p>	<p>Die Dosis von Maraviroc sollte auf 150 mg zweimal täglich verringert werden während der gleichzeitigen Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz 400 mg/100 mg 2-mal täglich.</p>
<p><i>Integrase-Inhibitor</i></p>		
<p>Raltegravir</p>	<p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C₁₂: ↓ 30 % Lopinavir: ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung notwendig.</p>
<p><i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen HIV-Proteasehemmern (PIs)</i> Eine duale Therapie mit Proteaseinhibitoren wird nach den derzeitigen Therapieleitlinien im Allgemeinen nicht empfohlen.</p>		

<p>Fosamprenavir/Ritonavir (700 mg/100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID)</p> <p>oder</p> <p>Fosamprenavir (1.400 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 533 mg/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: Amprenavir-Konzentrationen sind signifikant erniedrigt.</p>	<p>Die gleichzeitige Einnahme erhöhter Dosen von Fosamprenavir (1.400 mg BID) zusammen mit Lopinavir/Ritonavir (533 mg/133 mg BID) ergab bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten mit diesem Kombinationsregime ein höheres Auftreten von gastrointestinalen Nebenwirkungen und einen Anstieg der Triglyceride ohne Erhöhung der virologischen Wirksamkeit im Vergleich zur Standard-Dosierung von Fosamprenavir/Ritonavir. Eine gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen. Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf in der 1-mal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Amprenavir eingenommen werden.</p>
<p>Indinavir, 600 mg BID</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-fach C_{max}: ↓ (bezüglich alleiniger Gabe von Indinavir 800 mg TID) Lopinavir: ↔ (bezüglich früherem Vergleich)</p>	<p>Die geeignete Dosierung für diese Kombination hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit konnte nicht ermittelt werden.</p>
<p>Saquinavir 1.000 mg BID</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
<p>Tipranavir/Ritonavir (500 mg/100 mg BID)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55 % C_{min}: ↓ 70 % C_{max}: ↓ 47 %</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel wird nicht empfohlen.</p>
<p>Säurereduzierende Arzneimittel</p>		
<p>Omeprazol (40 mg QD)</p>	<p>Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
<p>Ranitidin (150 mg, einfache Dosis)</p>	<p>Ranitidin: ↔</p>	<p>Keine Dosisanpassung erforderlich.</p>
<p>Alpha₁-Adrenozeptor-Antagonist</p>		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Alfuzosin: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Alfuzosin-Konzentrationen erwartet.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko Alfuzosin-bedingter Toxizität, einschließlich Hypotonie, erhöht werden kann.</p>
<p>Analgetika</p>		

Fentanyl	Fentanyl: Erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen (Atemdepression, Sedierung) aufgrund höherer Plasmakonzentrationen durch CYP3A4-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Bei gleichzeitiger Einnahme von Fentanyl zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz wird eine sorgfältige Überwachung auf Nebenwirkungen (besonders Atemdepression, aber auch Sedierung) empfohlen.
Antianginöse Arzneimittel		
Ranolazin	Aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Ranolazin-Konzentrationen erwartet.	Die gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Ranolazin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antiarrhythmika		
Amiodaron, Dronedaron	Amiodaron, Dronedaron: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Amiodaron oder Dronedaron ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da das Risiko für Arrhythmien oder andere schwerwiegende Nebenwirkungen möglicherweise erhöht ist.
Digoxin	Digoxin: Plasmakonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund einer Hemmung des P-Glycoproteins durch Lopinavir/Ritonavir. Die erhöhten Digoxin-Spiegel können mit der Zeit abnehmen, während sich die P-gp-Induktion entwickelt.	Im Falle einer gleichzeitigen Gabe von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Digoxin ist Vorsicht geboten und eine therapeutische Überwachung der Digoxinkonzentrationen – falls möglich – wird empfohlen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Lopinavir/Ritonavir Sandoz Patienten verschrieben wird, die Digoxin einnehmen, da der akute inhibitorische Effekt von Ritonavir auf P-gp einen signifikanten Anstieg der Digoxin-Spiegel erwarten lässt. Bei Patienten, die bereits Lopinavir/Ritonavir Sandoz einnehmen, ist es wahrscheinlich, dass die Einleitung einer Therapie mit Digoxin zu einem geringeren als erwarteten Anstieg der Digoxin-Konzentrationen führt.

Bepidil, systemisches Lidocain und Chinidin	Bepidil, systemisches Lidocain und Chinidin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir.	Vorsicht ist geboten und, wenn möglich, wird eine Überwachung der therapeutischen Arzneimittelkonzentrationen empfohlen.
Antibiotika		
Clarithromycin	Clarithromycin: Ein moderater Anstieg der Clarithromycin-AUC ist zu erwarten aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Für Patienten mit Nieren- (CrCL < 30 ml/min) oder Leberfunktionsstörungen sollte eine Dosisanpassung von Clarithromycin erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Clarithromycin mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.
Arzneimittel gegen Krebserkrankungen		
Afatinib (Ritonavir 200 mg zweimal täglich)	Afatinib; AUC: ↑ C _{max} : ↑ Das Ausmaß des Anstiegs hängt vom zeitlichen Abstand der Ritonavir-Einnahme ab. Aufgrund des BCRP (Brustkrebs-Resistenzproteins/ABCG2) und der akuten P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Afatinib zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Afatinib. Patienten sind auf Afatinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Ceritinib	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht.	Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Ceritinib zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz. Empfehlungen zu Dosisanpassungen siehe die Fachinformation von Ceritinib. Patienten sind auf Ceritinib-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.

<p>Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, Vincristin, Vinblastin</p>	<p>Die meisten Tyrosinkinaseinhibitoren wie Dasatinib und Nilotinib, auch Vincristin und Vinblastin: Risiko der Zunahme von Nebenwirkungen aufgrund höherer Serumkonzentrationen wegen CYP3A4-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Sorgfältige Überwachung der Verträglichkeit dieser Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen.</p>
<p>Ibrutinib</p>	<p>Aufgrund der CYP3A4-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir kann es zu einem Anstieg der Serumkonzentration kommen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Lopinavir/Ritonavir Sandoz kann die Konzentration von Ibrutinib erhöhen, was wiederum ein erhöhtes Risiko von Toxizitäten, einschließlich des Risikos eines Tumorlysesyndroms, zur Folge haben kann. Die gleichzeitige Anwendung von Ibrutinib und Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist zu vermeiden. Überwiegt der Nutzen das Risiko und muss K Lopinavir/Ritonavir Sandoz angewendet werden, ist die Ibrutinib-Dosis auf 140 mg zu senken und der Patient engmaschig auf Toxizitäten zu überwachen.</p>

Venetoclax	Aufgrund der CYP3A-Inhibition Durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht. Dadurch kann bei Dosisinitiation und während der Dosis-Titrationsphase das Risiko eines Tumorlysesyndroms erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3 und Fachinformation zu Venetoclax). Bei Patienten, die die Anlaufphase abgeschlossen haben und die auf eine feste Venetoclax-Tagesdosis eingestellt sind, sollte die Venetoclax-Dosis um mindestens 75 % verringert werden, wenn gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren angewendet werden (siehe Dosierungsanleitung der Fachinformation zu Venetoclax). Die Patienten sind auf Venetoclax-assoziierte Nebenwirkungen hin zu überwachen.
Antikoagulantien		
Warfarin	Warfarin: Konzentrationen sind möglicherweise beeinflusst bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir aufgrund der CYP2C9-Induktion.	Eine Überwachung der INR (International Normalised Ratio) wird empfohlen.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg BID)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153 % C _{max} : ↑ 55 % Aufgrund der CYP3A- und P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Rivaroxaban und Lopinavir/Ritonavir Sandoz kann die Rivaroxaban-Exposition erhöhen und zu einer Zunahme des Blutungsrisikos führen. Die Anwendung von Rivaroxaban bei Patienten, die gleichzeitig Lopinavir/Ritonavir Sandoz einnehmen, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Vorapaxar	Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht.	Die gleichzeitige Anwendung von Vorapaxar zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Vorapaxar).
Antikonvulsiva		

Phenytoin	<p>Phenytoin: Steady-State-Konzentrationen sind moderat erniedrigt aufgrund der CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Lopinavir/Ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Konzentrationen sind erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Phenytoin.</p>	<p>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Phenytoin mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz. Die Phenytoin-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin sollte eine Erhöhung der Lopinavir/Ritonavir Sandoz-Dosis in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht. Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf in der 1-mal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Phenytoin eingenommen werden.</p>
Carbamazepin und Phenobarbital	<p>Carbamazepin: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Carbamazepin und Phenobarbital.</p>	<p>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz. Die Carbamazepin- und Phenobarbital-Spiegel sollten bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir kontrolliert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital sollte eine Erhöhung der Lopinavir/Ritonavir Sandoz-Dosis in Betracht gezogen werden. Eine Dosisanpassung wurde im klinischen Einsatz nicht untersucht. Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf in der 1-mal täglichen Dosierung nicht in Kombination mit Carbamazepin und Phenobarbital eingenommen werden.</p>

Lamotrigin und Valproat	<p>Lamotrigin: AUC: ↓ 50 % C_{max}: ↓ 46 % C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Valproinsäure oder Valproat müssen Patienten wegen einer Verminderung von Valproinsäure (VPA) engmaschig überwacht werden.</p> <p><u>Patienten, die die Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz beginnen bzw. beenden und gleichzeitig eine Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen:</u> Die Lamotrigin-Dosierung muss möglicherweise erhöht werden, wenn Lopinavir/Ritonavir Sandoz hinzugefügt wird bzw. erniedrigt werden, wenn die Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz beendet wird. Deswegen muss eine Überwachung der Lamotrigin-Plasma-Konzentration durchgeführt werden, besonders vor und während der 2 Wochen nach Beginn oder Beendigung der Lopinavir/Ritonavir Sandoz-Behandlung um zu erkennen, ob eine Lamotrigin-Dosisanpassung angezeigt ist. <u>Bei Patienten, die bereits Lopinavir/Ritonavir Sandoz einnehmen und mit Lamotrigin beginnen,</u> sollte eine Anpassung der empfohlenen Dosissteigerung nicht notwendig sein.</p>
Antidepressiva und Anxiolytika		
Trazodon, Einzeldosis (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodon: AUC: ↑ 2,4-fach</p> <p>Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Hypotonie und Synkope wurden nach der gleichzeitigen Anwendung von Trazodon und Ritonavir beobachtet.</p>	<p>Es ist nicht bekannt, ob die Kombination von Lopinavir/Ritonavir einen ähnlichen Anstieg der Trazodon-Exposition verursacht. Die Kombination sollte mit Vorsicht angewendet werden und eine niedrigere Trazodon-Dosierung in Betracht gezogen werden.</p>
Antimykotika		
Ketoconazol und Itraconazol	<p>Ketoconazol, Itraconazol: Serumkonzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Hohe Dosen von Ketoconazol und Itraconazol (> 200 mg/Tag) werden nicht empfohlen.</p>

Voriconazol	Voriconazol: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt.	Die gleichzeitige Anwendung von Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (100 mg BID) wie in Lopinavir/Ritonavir Sandoz enthalten, sollte vermieden werden, es sei denn, die Nutzen/Risiko-Abwägung bei dem Patienten rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
Arzneimittel gegen Gicht		
Colchicin, Einzeldosis (Ritonavir 200 mg BID)	Colchicin: AUC: ↑ 3-fach C _{max} : ↑ 1,8-fach Aufgrund der P-gp- und/oder CYP3A4- Inhibition durch Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Colchicin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist kontraindiziert aufgrund einer möglichen Zunahme der Colchicin-bedingten schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen wie z.B. neuromuskulären Toxizität (einschließlich Rhabdomyolyse) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Eine Verringerung der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Colchicinbehandlung wird bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion empfohlen, falls eine Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz erforderlich ist (siehe Fachinformation von Colchicin).
Antinfektiva		
Fusidinsäure	Fusidinsäure: Möglicherweise erhöhte Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Fusidinsäure ist bei dermatologischen Indikationen wegen eines erhöhten Risikos für Fusidinsäure-bedingte Nebenwirkungen, besonders Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.3), kontraindiziert. Für die Anwendung bei Knochen-Gelenkinfektionen wird, wenn eine gleichzeitige Einnahme unvermeidbar ist, eine engmaschige Kontrolle, besonders auf muskuläre Nebenwirkungen, dringend empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel gegen Mycobakterien		

<p>Bedaquilin (einfache Dosis)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg zweimal täglich, Mehrfachdosis)</p>	<p>Bedaquilin: AUC: ↑ 22 % C_{max} : ↔</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die Bedaquilin-Plasma-Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p> <p>CYP3A4-Inhibition, wahrscheinlich aufgrund von Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Aufgrund des Risikos von Bedaquilin-bedingten Nebenwirkungen ist die Kombination von Bedaquilin und Lopinavir/Ritonavir zu vermeiden. Falls der Nutzen das Risiko überwiegt, muss die gleichzeitige Anwendung von Bedaquilin zusammen mit Lopinavir/Ritonavir mit Vorsicht erfolgen. Eine häufigere Durchführung von Elektrokardiogrammen und Untersuchungen der Transaminasen wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation zu Bedaquilin).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22 %</p> <p>DM-6705 (aktiver Delamanid-Metabolit): AUC: ↑ 30 %</p> <p>Ein deutlicherer Effekt auf die DM-6705 Exposition kann während einer längeren gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir beobachtet werden.</p>	<p>Aufgrund des Risikos einer QTc-Verlängerung assoziiert mit DM-6705 und falls die gleichzeitige Einnahme von Delamanid zusammen mit Ritonavir als notwendig erachtet wird, wird eine sehr häufige EKG-Kontrolle während der gesamten Delamanid-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von Delamanid).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (Muttersubstanz und der aktive 25-O-Desacetyl-Metabolit): AUC: ↑ 5,7-fach C_{max}: ↑ 3,5-fach</p>	<p>Bei Anwendung mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist die empfohlene Rifabutin-Dosis 3-mal 150 mg pro Woche an definierten Tagen (zum Beispiel Montag-Mittwoch-Freitag). Aufgrund des erwarteten Anstiegs der Rifabutin-Exposition ist eine strenge Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen, einschließlich Neutropenie und Uveitis, angezeigt. Patienten, die die Dosierung von 3-mal 150 mg pro Woche nicht vertragen, wird eine weitere Dosisreduzierung von Rifabutin auf 2-mal 150 mg pro Woche an definierten Tagen empfohlen. Man sollte beachten, dass die Dosis von 2-mal 150 mg pro Woche möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition bietet. Dies kann zum Risiko einer Rifabutin-Resistenz und zu einem Therapieversagen führen. Für Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist keine Dosisanpassung notwendig.</p>

Rifampicin	Lopinavir: Möglicherweise erhebliche Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen aufgrund der CYP3A-Induktion durch Rifampicin.	Die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz zusammen mit Rifampicin wird nicht empfohlen. Eine gleichzeitige Anwendung führt zu einer erheblichen Abnahme der Lopinavir-Konzentrationen, welche die Wirksamkeit von Lopinavir signifikant verringern kann. Eine Dosisanpassung von 2-mal täglich Lopinavir/Ritonavir Sandoz 400/400 mg (z. B. Lopinavir/Ritonavir Sandoz 400 mg/100 mg + Ritonavir 300 mg) konnte den CYP3A4-induzierenden Effekt von Rifampicin kompensieren. Allerdings kann eine solche Dosisanpassung mit Erhöhungen von ALT/AST und mit einer Zunahme von gastrointestinalen Beschwerden verbunden sein. Die gleichzeitige Anwendung sollte daher, falls nicht unbedingt notwendig, vermieden werden. Falls die gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, kann bei strenger Überwachung der Sicherheitsparameter und Arzneimittelspiegel eine erhöhte Dosis von Lopinavir/Ritonavir Sandoz 400/400 mg 2-mal täglich zusammen mit Rifampicin eingenommen werden. Die Lopinavir/Ritonavir Sandoz-Dosis sollte erst nach oben titriert werden, nachdem die Rifampicin-Therapie begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4).
Antipsychotika		
Lurasidon	Aufgrund der CYP3A-Inhibition Durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Lurasidon erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir/Lopinavir Sandoz und Lurasidon ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Pimozid	Aufgrund der CYP3A-Inhibition Durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Pimozid erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir/Lopinavir Sandoz und Pimozid ist kontraindiziert, da das Risiko schwerer hämatologischer Abweichungen oder anderer schwerer Nebenwirkungen durch dieses Arzneimittel erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.3).
Quetiapin	Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen von Quetiapin erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Quetiapin ist kontraindiziert, da es die Quetiapin-bedingte Toxizität erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Benzodiazepine		
Midazolam	<p>Oral angewendetes Midazolam: AUC: ↑ 13-fach</p> <p>Parenteral verabreichtes Midazolam: AUC: ↑ 4-fach aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir</p>	Lopinavir/Ritonavir Sandoz darf nicht zusammen mit oral angewendetem Midazolam eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3), während Vorsicht geboten ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und parenteral verabreichtem Midazolam. Falls Lopinavir/Ritonavir Sandoz gleichzeitig mit parenteralem Midazolam eingenommen wird, sollte dies auf der Intensiv-Station oder einer ähnlichen Einrichtung durchgeführt werden, um im Falle einer Atemdepression und/oder einer verlängerten Sedierung eine engmaschige klinische Überwachung und geeignete medizinische Maßnahmen zu gewährleisten. Für Midazolam sollte eine Dosisanpassung in
Beta₂-Adrenozeptor Agonist (lang wirksam)		
Salmeterol	Salmeterol: Aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir werden erhöhte Konzentrationen erwartet.	Als Folge der kombinierten Anwendung mit Salmeterol könnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie. Daher wird die gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz
Kalziumantagonisten		
Felodipin, Nifedipin und Nicardipin	Felodipin, Nifedipin und Nicardipin: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz wird eine Überwachung der Wirksamkeit und der Sicherheitsparameter
Corticosteroide		
Dexamethason	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch Dexamethason.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz wird eine Überwachung der antiviralen Wirksamkeit empfohlen.

<p>Inhaliertes, injizierbares oder intranasales Fluticasonpropionat, Budesonid, Triamcinolon</p>	<p>Fluticasonpropionat, 50 µg intranasal, viermal täglich: Plasmakonzentrationen ↑ Cortisolspiegel ↓ 86 %</p>	<p>Stärkere Effekte sind nach Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische corticosteroide Wirkungen, einschließlich Morbus Cushing und Suppression der Nebennierenrindenfunktion, wurden bei Patienten berichtet, die Ritonavir zusammen mit inhalativ oder intranasal verabreichtem Fluticasonpropionat erhalten hatten; diese könnten auch bei anderen Corticosteroiden, die über P450 3A verstoffwechselt werden (z. B. Budesonid und Triamcinolon), auftreten. Infolgedessen wird die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz zusammen mit diesen Glucocorticoiden nicht empfohlen, es sei denn, dass der mögliche Nutzen einer Behandlung das Risiko systemischer corticosteroider Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Eine Reduktion der Glucocorticoid-Dosis sollte zusammen mit einer engmaschigen Überwachung auf lokale und systemische Wirkungen oder einem Wechsel auf ein Glucocorticoid</p>
<p>Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5)</p>		
<p>Avanafil (Ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13-fach aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Die Anwendung von Avanafil zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Für die Behandlung der <u>pulmonal-arteriellen Hypertonie</u> ist die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Sildenafil kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Eine gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Tadalafil wird nicht empfohlen. <u>Erektile Dysfunktion:</u> Besondere Vorsicht ist geboten, und eine verstärkte Überwachung hinsichtlich Nebenwirkungen, einschließlich Hypotonie, Synkope, Sehstörungen und einer verlängerten Erektion, ist erforderlich, wenn Patienten, die Lopinavir/Ritonavir Sandoz erhalten, Sildenafil oder Tadalafil verschrieben wird (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-fach aufgrund der CYP3A- Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Anwendung von Vardenafil zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-fach aufgrund der CYP3A- Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	
Ergotamine		
Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylegonovin	Möglicherweise erhöhte Serumkonzentrationen aufgrund der CYP3A-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir/Lopinavir Sandoz mit Ergotaminen ist kontraindiziert, da dies zu einer akuten Ergotoxizität, einschließlich Vasospasmen und Ischämie, führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
GI-motilitätsmodifizierende Pharmaka		
Cisaprid	Möglicherweise erhöhte Serumkonzentrationen aufgrund der CYP3A Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.	Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir/Lopinavir Sandoz mit Cisaprid ist kontraindiziert, da dies das Risiko schwerer Arrhythmien durch dieses Arzneimittel erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.3).
Direkt gegen Hepatitis C wirkende antivirale Arzneimittel		

<p>Elbasvir/Grazoprevi (50 mg/200 mg QD)</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↑ 2,71fach Cmax: ↑ 1,87fach C24: ↑ 3,58fach</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86fach Cmax: ↑ 6,31fach C24: ↑ 20,70fach</p> <p>(Kombination der Mechanismen einschließlich CYP3A-Inhibition)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir/Lopinavir Sandoz mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
<p>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir (25 mg/150 mg/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17fach Cmax: ↑ 2,04fach Cthrough: ↑ 2,36fach</p> <p>(Inhibition von CYP3A/Efflux-Transportern)</p> <p>Dasabuvir: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert. Lopinavir/Ritonavir 800 mg/200 mg wurde gleichzeitig mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir angewendet. Die Wirkung auf die DAAs und Lopinavir war ähnlich der bei der Verabreichung von Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID (siehe Abschnitt 4.3)</p>
<p>Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (25 mg/150 mg/100 mg QD) Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg BID</p>	<p>Ombitasvir: ↔</p> <p>Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10fach Cmax: ↑ 4,76fach Cthrough: ↑ 12,33fach</p> <p>(Inhibition von CYP3A/Efflux-Transportern)</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	
<p>HCV-Proteaseinhibitoren</p>		
<p>Boceprevir 800 mg, TID</p>	<p>Boceprevir: AUC: ↓ 45 % C_{max}: ↓ 50 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↓ 43 %</p>	<p>Die gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Boceprevir wird nicht empfohlen.</p>

Simeprevir 200 mg, täglich (Ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2fach C _{max} : ↑ 4,7fach C _{min} : ↑ 14,4fach	Die gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Simeprevir wird nicht empfohlen.
Telaprevir 750 mg, TID	Telaprevir : AUC: ↓ 54 % C _{max} : ↓ 53 % C _{min} : ↓ 52 % Lopinavir: ↔	Die gleichzeitige Einnahme von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und Telaprevir wird nicht empfohlen.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Konzentrationen sind möglicherweise erniedrigt aufgrund der CYP3A-Induktion durch die pflanzliche Zubereitung mit Johanniskraut.	Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht mit Lopinavir und Ritonavir kombiniert werden. Falls ein Patient bereits Johanniskraut einnimmt, muss die Einnahme von Johanniskraut beendet und, wenn möglich, die Viruslast geprüft werden. Lopinavir- und Ritonavir-Spiegel können sich erhöhen, wenn die Einnahme von Johanniskraut beendet wird. Eine Anpassung der Dosierung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz kann notwendig sein. Der Induktionseffekt kann für mindestens 2 Wochen nach dem Ende der Behandlung mit Johanniskraut andauern (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb kann die Einnahme von
Immunsuppressiva		
Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus	Ciclosporin, Sirolimus (Rapamycin) und Tacrolimus: Konzentrationen sind möglicherweise erhöht aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Es ist empfehlenswert, die therapeutischen Konzentrationen häufiger und solange zu überwachen, bis sich die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel stabilisiert haben.
Lipidsenkende Arzneimittel		
Lovastatin und Simvastatin	Lovastatin und Simvastatin: Ausgeprägt erhöhte Plasmakonzentrationen aufgrund der CYP3A-Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Da erhöhte Konzentrationen von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, verursachen können, ist die Kombination dieser Wirkstoffe mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz kontraindiziert (siehe Abschnitt

Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5,9-fach C _{max} : ↑ 4,7-fach aufgrund der CYP3A- Hemmung durch Lopinavir/Ritonavir.	Die Kombination von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Atorvastatin wird nicht empfohlen. Ist die Anwendung von Atorvastatin unbedingt notwendig, sollte die geringstmögliche Atorvastatin- Dosis angewendet werden unter sorgfältiger Überwachung der Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-fach C _{max} : ↑ 5-fach Obwohl Rosuvastatin schlecht über CYP3A4 metabolisiert wird, wurde eine Erhöhung seiner Plasmakonzentrationen beobachtet. Der Mechanismus dieser Interaktion resultiert möglicherweise aus der Hemmung von Transportproteinen.	Vorsicht ist geboten und eine geringere Dosierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn Lopinavir/Ritonavir Sandoz zusammen mit Rosuvastatin angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4).
Fluvastatin oder Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: Es ist keine klinisch relevante Wechselwirkung zu erwarten. Pravastatin wird nicht über CYP450 metabolisiert. Fluvastatin wird teilweise über CYP2C9 metabolisiert.	Ist die Behandlung mit einem HMG-CoA-Reduktase-Hemmer angezeigt, werden Pravastatin oder Fluvastatin empfohlen.
Opioide		
Buprenorphin, 16 mg QD	Buprenorphin: ↔	Keine Dosisanpassung notwendig.
Methadon	Methadon: ↓	Die Überwachung der Methadon- Plasmakonzentrationen wird empfohlen.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylöstradiol	Ethinylöstradiol: ↓	Im Falle einer gleichzeitigen Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz und östrogenhaltigen Kontrazeptiva (unabhängig von der Darreichungsform des Kontrazeptivums, z. B. oral oder Pflaster) müssen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet
Arzneimittel zur Raucherentwöhnung		

Bupropion	<p>Bupropion und seine aktiven Metaboliten, Hydroxybupropion: AUC und C_{max} ↓ ~50 %</p> <p>Dieser Effekt beruht möglicherweise auf der Induktion der Bupropion-Metabolisierung.</p>	<p>Ist die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir zusammen mit Bupropion unvermeidbar, sollte dies unter strengem klinischen Monitoring hinsichtlich der Bupropionwirkung durchgeführt werden, ohne die empfohlene Dosis, trotz der beobachteten Induktion, zu überschreiten.</p>
Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie		
Levothyroxin	<p>Nach Marktzulassung wurden Fälle einer möglichen Wechselwirkung zwischen Ritonavir-haltigen Produkten und Levothyroxin berichtet.</p>	<p>Bei Patienten, die mit Levothyroxin behandelt werden, sollte mindestens ein Monat nach Beginn und/oder Ende der Therapie mit Lopinavir/Ritonavir eine Überwachung der TSH(Thyreoida stimulierendes Hormon)-Werte erfolgen.</p>
Gefäßerweiternde Arzneimittel		
Bosentan	<p>Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/Ritonavir-Plasmakonzentrationen können erniedrigt werden aufgrund der CYP3A4-Induktion durch Bosentan.</p> <p>Bosentan: AUC: ↑ 5-fach C_{max}: ↑ 6-fach</p> <p>Initial, Bosentan C_{min}: ↑ ca. 48-fach aufgrund der CYP3A4-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir.</p>	<p>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Bosentan. Bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz mit Bosentan sollte die Wirksamkeit der HIV-Therapie überwacht und die Patienten engmaschig auf Bosentan-assoziierte Toxizität, besonders in der ersten Woche der gleichzeitigen Anwendung, beobachtet werden.</p>
Riociguat	<p>Die Serumkonzentrationen sind möglicherweise aufgrund der CYP3A- und der P-gp-Inhibition durch Lopinavir/Ritonavir erhöht.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Riociguat zusammen mit Lopinavir/Ritonavir Sandoz wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und die Fachinformation von</p>
Andere Arzneimittel		

Aufgrund der bekannten metabolischen Profile sind keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen zwischen Lopinavir/Ritonavir und Dapson, Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Azithromycin oder Fluconazol zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Durch die Behandlung einer HIV-Infektion während der Schwangerschaft wird das Risiko einer vertikalen Transmission von HIV auf das Neugeborene verringert. Generell müssen für die Entscheidung, antiretrovirale Mittel während der Schwangerschaft anzuwenden, die Daten aus den Tierstudien sowie die klinische Erfahrung mit Schwangeren in Betracht gezogen werden, um die Sicherheit für den Fötus zu beurteilen.

Lopinavir/Ritonavir wurde bei über 3.000 Frauen während der Schwangerschaft untersucht, einschließlich bei über 1.000 Frauen während des ersten Trimenons.

Daten von Anwendungsbeobachtungen aus dem seit Januar 1989 gegründeten Schwangerschaftsregister (Antiretroviral Pregnancy Registry) zeigten kein erhöhtes Risiko hinsichtlich Geburtsfehler unter mehr als 1.000 Frauen, die während des ersten Trimesters Lopinavir/Ritonavir Sandoz einnahmen. Die Prävalenz von Geburtsfehlern nach jedem Trimester nach Einnahme von Lopinavir ist vergleichbar mit der Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung. Ein bestimmtes Muster von Geburtsfehlern, welches auf eine gemeinsame Ätiologie hindeutet, wurde nicht beobachtet. Studien an Tieren zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf den genannten Daten, ist das Risiko einer Fehlbildung beim Menschen unwahrscheinlich. Lopinavir kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn es medizinisch angezeigt ist.

Stillzeit

Studien an Ratten zeigten, dass Lopinavir in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel auch in die Muttermilch des Menschen übergeht. Generell wird empfohlen, dass HIV-infizierte Mütter ihre Babys unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Tierstudien zeigten keinen Einfluss auf die Fertilität. Daten vom Menschen hinsichtlich der Wirkung von Lopinavir/Ritonavir auf die Fertilität sind nicht verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten sind darüber zu informieren, dass Berichte über das Auftreten von Übelkeit während der Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir vorliegen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

a. Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

In klinischen Studien der Phasen II-IV wurde die Sicherheit von Lopinavir/Ritonavir an mehr als 2.600 Patienten untersucht. Über 700 erhielten eine Dosierung von 1-mal täglich 800 mg/200 mg (entsprechend 6 Kapseln oder 4 Tabletten). Zusammen mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs) wurde Lopinavir/Ritonavir in manchen Studien in Kombination mit Efavirenz oder Nevirapin eingenommen.

Die häufigsten Nebenwirkungen, bezogen auf die Lopinavir/Ritonavir-Therapie während klinischer Studien, waren Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Hypertriglyceridämie und

Hypercholesterinämie. Das Diarrhö-Risiko kann bei 1-mal täglicher Dosierung erhöht sein. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen treten möglicherweise zu Beginn der Behandlung auf, während Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie später entstehen können. Das Auftreten behandlungsbedingter Nebenwirkungen führte bei 7 % der Patienten aus den Phase-II- bis -IV-Studien zu einem vorzeitigen Studienabbruch.

Es ist wichtig zu beachten, dass bei Patienten (einschließlich solcher mit Hypertriglyceridämie), die Lopinavir/Ritonavir erhielten, über Pankreatitis berichtet wurde. Des Weiteren wurde selten über Verlängerungen des PR-Intervalls unter Lopinavir/Ritonavir-Therapie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

b. Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und Post-Marketing-Erfahrungen bei Erwachsenen und Kindern

Die folgenden Ereignisse wurden als Nebenwirkungen identifiziert. Die Angaben zur Häufigkeit umfassen alle berichteten Ereignisse von mittlerer bis schwerer Intensität, ungeachtet der Beurteilung des individuellen Zusammenhangs. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt“ wurden aus Anwendungsbeobachtungen identifiziert.

Unerwünschte Wirkungen in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen bei Erwachsenen		
Organsystem	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen im oberen Respirationstrakt
	Häufig	Infektionen im unteren Respirationstrakt, Hautinfektionen, einschließlich Zellulitis, Folliculitis und Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit, einschließlich Urtikaria und Angioödem
	Gelegentlich	entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypogonadismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Störungen des Blutglucose-Haushalts einschließlich Diabetes mellitus, Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Gewichtsverlust, verminderter Appetit
	Gelegentlich	Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Angstzustände
	Gelegentlich	ungewöhnliche Träume, herabgesetzte Libido

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Neuropathie (einschließlich periphere Neuropathie), Schwindel, Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Apoplexie, Krampf, Störung des Geschmacksempfindens, Ausfall des Geschmacksinns, Tremor
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Beeinträchtigung des Sehens
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus, Drehschwindel
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Arteriosklerose wie Myokard-Infarkt, atrioventrikulärer Block, Tricuspidalklappeninsuffizienz
Gefäßerkrankungen	Häufig	Bluthochdruck
	Gelegentlich	tiefe Venenthrombose
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit
	Häufig	Pankreatitis ¹ , Erbrechen, Refluxösophagitis, Gastroenteritis und Kolitis, Bauchschmerzen (Ober- und Unterbauch), abdominale Spannung, Dyspepsie, Hämorrhoiden, Blähungen
	Gelegentlich	Gastrointestinale Blutung einschließlich Magengeschwür, Duodenitis, Gastritis und rektale Blutung, Stomatitis und Mundgeschwüre, Stuhlinkontinenz, Obstipation, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatitis einschließlich Erhöhung der AST, ALT und GGT
	Gelegentlich	Fettleber, Hepatomegalie, Cholangitis, Hyperbilirubinämie
	Nicht bekannt	Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag einschließlich makulopapulöses Exanthem, Dermatitis/Hautausschlag einschließlich Ekzem und seborrhoisches Ekzem, nächtliches Schwitzen, Pruritus
		Alopezie, Kapillarenentzündung, Vaskulitis
	Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur- und Bindegeweserkrankungen	Häufig	Myalgie, Skelettmuskelschmerzen einschließlich Arthralgie und Rückenschmerzen, Muskelerkrankungen wie Schwäche und Spasmen
		Gelegentlich

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	Gelegentlich	erniedrigte Kreatinin-Clearance, Nephritis, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Erektionsstörungen, Menstruationsstörungen - Amenorrhö, Menorrhagie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Abgeschlagenheit, einschließlich Asthenie

¹ Siehe Abschnitt 4.4: „Pankreatitis“ und „Erhöhte Lipidwerte“

c. Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Von Patienten, die Ritonavir einnehmen und inhaliertes oder intranasal verabreichtes Fluticasonpropionat erhielten, wurde das Auftreten von Cushing-Syndrom berichtet; dies kann auch mit anderen Corticosteroiden, die über das P450-3A-Enzymsystem metabolisiert werden, auftreten, z. B. Budesonid (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Unter Therapie mit Proteasehemmern, insbesondere in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, wurde über eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) sowie das Auftreten von Myalgien, Myositis und in seltenen Fällen auch Rhabdomyolyse berichtet.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) wurde auch berichtet. Jedoch ist der Zeitpunkt des Auftretens variabler und kann viele Monate nach Behandlungsbeginn einsetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART), berichtet. Die Häufigkeit dieser Fälle ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

d. Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern von 2 Jahren und älter ist mit dem Erwachsener vergleichbar (siehe Tabelle in Abschnitt b).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 Österreich
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bis heute liegen nur eingeschränkte Erfahrungen bezüglich einer akuten Überdosierung von Lopinavir/Ritonavir beim Menschen vor.

Die bei Hunden beobachteten Zeichen einer Überdosierung bestehen aus verstärktem Speichelfluss, Erbrechen und Diarrhö/abnormalem Stuhl. Bei Mäusen, Ratten und Hunden zeigte sich eine verringerte Aktivität, Ataxie, Abmagerung, Dehydratation und Tremor.

Gegen die Überdosierung von Lopinavir/Ritonavir gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz sollte allgemeine Maßnahmen umfassen, wie z. B. die Überwachung der Vitalfunktion und die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Wenn notwendig, kann die Beseitigung von noch nicht resorbiertem Wirkstoff durch Erbrechen oder eine Magenspülung erreicht werden. Die Verabreichung von Aktivkohle kann ebenfalls sinnvoll für die Elimination von noch nicht resorbiertem Wirkstoff sein. Da Lopinavir/Ritonavir Sandoz in hohem Maße an Proteine bindet, ist eine nennenswerte Elimination des Wirkstoffs durch Dialyse nicht zu erwarten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Mittel für die systemische Anwendung, direkt wirkende antivirale Mittel, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR10

Wirkmechanismus

Lopinavir ist der antivirale Wirkstoff von Lopinavir/Ritonavir Sandoz. Lopinavir ist ein Hemmer der HIV-1- und HIV-2-Proteasen. Die Hemmung der HIV-Protease verhindert die Spaltung des gag-pol-Polypeptids und führt somit zur Bildung unreifer, nicht infektiöser Viren.

Einflüsse auf das Elektrokardiogramm

In einer randomisierten, placebo- und verumkontrollierten (1-mal täglich 400 mg Moxifloxacin) Crossover-Studie wurde das QTc-Intervall bei 39 gesunden Erwachsenen mit 10 Messungen über 12 Stunden an Tag 3 untersucht. Die maximalen Abweichungen der Mittelwerte (obere 95 %-Konfidenzgrenze) beim QTc des Placebos betragen 3,6 (6,3) bzw. 13,1 (15,8) für 400 mg/100 mg 2-mal täglich bzw. für hochdosiertes Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg) 2-mal täglich. Die induzierte Verlängerung des QRS-Intervalls von 6 ms auf 9,5 ms bei hochdosierter Lopinavir/Ritonavir-Gabe (800 mg/200 mg 2-mal täglich) trug zu einer QT-Verlängerung bei. Die beiden Regime resultieren aus der Exposition an Tag 3, die ungefähr 1,5- und 3-fach höher lagen als diejenigen, die mit der empfohlenen 1-mal oder 2-mal täglichen Lopinavir/Ritonavir-Dosis bei konstanten Wirkstoffspiegeln beobachtet wurden. Bei keinem der Probanden war eine Erhöhung der QTc von ≥ 60 ms vom Ausgangswert oder ein QTc-Intervall, welches den klinisch relevanten Grenzwert von 500 ms überschritten hätte, zu beobachten.

In der gleichen Studie wurde auch eine mäßige Verlängerung des PR-Intervalls bei den Probanden, die Lopinavir/Ritonavir an Tag 3 erhielten, beobachtet. Die mittleren Veränderungen im PR-Intervall reichten im 12-Stunden-Intervall nach Dosierung zwischen 11,6-24,4 ms vom Ausgangswert. Das maximale PR-Intervall betrug 286 ms und es wurde kein AV-Block II. oder III. Grades beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Antivirale Aktivität *in vitro*

Die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* gegen Labor- und klinische HIV-Stämme wurde an akut infizierten lymphoblastischen Zelllinien und peripheren Blutlymphozyten untersucht. Ohne humanes Blutserum war die durchschnittliche IC₅₀ von Lopinavir gegen 5 verschiedene Labor-

HIV-1-Stämme 19 nM. In Abwesenheit und Anwesenheit von 50 % Humanserum betrug die durchschnittliche IC_{50} von Lopinavir gegen HIV-1_{III B} in MT4-Zellen 17 nM bzw. 102 nM. In Abwesenheit von Humanserum war die durchschnittliche IC_{50} von Lopinavir gegen verschiedene klinische HIV-1-Isolate 6,5 nM.

Resistenz

In-vitro-Resistenz-Selektion

In vitro wurden HIV-1-Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir selektiert. *In vitro* wurden HIV-1-Stämme Lopinavir allein sowie Lopinavir und Ritonavir in Bereichen, die den Konzentrationsverhältnissen im Serum bei einer Lopinavir/Ritonavir-Therapie entsprechen, ausgesetzt. Genotypische und phänotypische Analysen von durch diese Passagen selektierten Viren weisen darauf hin, dass Ritonavir bei diesen Konzentrationen keinen messbaren Einfluss auf die Selektion von Lopinavir-resistenten Viren hat.

Insgesamt legt die *In-vitro*-Charakterisierung der phänotypischen Kreuzresistenz von Lopinavir mit anderen Proteasehemmern nahe, dass eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Ritonavir und Indinavir korreliert, weniger eng aber mit einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Amprenavir, Saquinavir und Nelfinavir.

Resistenz-Analyse in ARV-naiven Patienten

In klinischen Studien mit einer limitierten Anzahl untersuchter Isolate wurde die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei unbehandelten Patienten nicht beobachtet ohne signifikante Proteaseinhibitor-Resistenzen beim Ausgangswert. Weitere Einzelheiten werden unter den entsprechenden klinischen Studien beschrieben.

Resistenz-Analyse bei PI-vorbehandelten Patienten

Die Selektion der Resistenzen gegen Lopinavir bei Patienten nach gescheiterter Proteasehemmer-Therapie wurde durch Untersuchungen der Langzeit-Isolate von 19 mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten in 2 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie charakterisiert. Diese Patienten hatten entweder eine unvollständige Suppression der Virusreplikation oder einen virologischen Rebound nach einem initialen Ansprechen auf eine Lopinavir/Ritonavir-basierte Therapie. Eine steigende *In-vitro*-Resistenz zwischen den Ausgangsisolaten und den Isolaten nach dem Rebound wurde nachgewiesen (definiert als das Aufkommen neuer Mutationen oder 2-facher Änderung der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Lopinavir). Zunehmende Resistenzen waren am häufigsten bei den Patienten, deren Ausgangs-Isolate mehrere Proteaseinhibitor-assoziierte Mutationen aufwiesen, aber eine um das < 40-fache verringerte Empfindlichkeit gegen Lopinavir zu Studienbeginn hatten. Die Mutationen V82A, I54V und M46I traten am häufigsten auf. Die Mutationen L33F, I50V und V321 kombiniert mit I47V/A wurden ebenfalls beobachtet. Die 19 Isolate zeigten einen 4,3-fachen Anstieg der IC_{50} , verglichen mit den Ausgangs-Isolaten (von 6,2- bis 43-fach, verglichen mit dem Wildtyp-Virus).

Genotypische Korrelate mit verringerter phänotypischer Lopinavir-Empfindlichkeit in Viren selektiert durch andere Proteasehemmer. Untersucht wurde die antivirale Aktivität von Lopinavir *in vitro* an 112 klinischen Isolaten von Patienten, bei denen die Therapie mit einem oder mehreren Proteasehemmern gescheitert war. Die Analyse zeigte folgende Mutationen von HIV-Proteasen, die im Zusammenhang mit einer verringerten *In-vitro*-Lopinavir-Empfindlichkeit stehen: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V und L90M. Die mediane EC_{50} von Lopinavir gegen Isolate mit 0-3, 4-5, 6-7 und 8-10 Mutationen an den oben genannten Aminosäure-Positionen war 0,8-, 2,7-, 13,5- und 44,0-fach höher als die EC_{50} bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Bei allen 16 Viren, die eine mehr als 20-fache Veränderung ihrer Empfindlichkeit aufwiesen, fanden sich Mutationen an den Positionen 10, 54, 63 und 82 und/oder 84. Zusätzlich enthielten sie durchschnittlich 3 Mutationen an den Aminosäurepositionen 20, 24, 46, 53, 71 und 90. Zusätzlich zu den oben beschriebenen Mutationen wurden die Mutationen V321 und I47A bei

Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei mit Protease-Hemmern vorbehandelten Patienten unter Lopinavir/Ritonavir-Therapie beobachtet und die Mutationen I47A und L76V bei Virusisolaten mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit bei Patienten unter Lopinavir/Ritonavir-Therapie beobachtet.

Eine Schlussfolgerung zur Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster unterliegt der Veränderung durch zusätzliche Informationen, und es wird empfohlen, stets die aktuellen Interpretationssysteme zum Analysieren der Ergebnisse von Resistenztests mit heranzuziehen.

Antivirale Wirkung von Lopinavir/Ritonavir Sandoz bei Patienten nach Versagen einer Proteasehemmer-Therapie

Die klinische Bedeutung einer verringerten Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* wurde bei 56 Patienten mit gescheiterter Mehrfach-Proteasehemmer-Therapie untersucht, wobei das virologische Ansprechen auf die Lopinavir/Ritonavir-Therapie in Bezug auf den Ausgangsbefund des viralen Geno- und Phänotypus bewertet wurde. Die EC₅₀ von Lopinavir bei 56 Ausgangs-Virusisolaten war um das 0,6- bis 96-fache höher als die EC₅₀ bei HIV-Stämmen vom Wildtyp. Nach 48-wöchiger Therapie mit Lopinavir/Ritonavir, Efavirenz und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern wurden im Plasma ≤ 400 Kopien/ml HIV-RNA bei 93 % (25/27), 73 % (11/15) und 25 % (2/8) der Patienten, die eine < 10-fach, 10- bis 40-fach und > 40-fach verringerte Lopinavir-Empfindlichkeit zur Baseline aufwiesen, beobachtet. Außerdem fand sich ein virologisches Ansprechen bei 91 % (21/23), 71 % (15/21) und 33 % (2/6) der Patienten mit 0-5, 6-7 und 8-10 der oben genannten Mutationen der HIV-Protease, die im Zusammenhang mit verringerter Lopinavir-Empfindlichkeit *in vitro* steht. Da diese Patienten weder mit Lopinavir/Ritonavir noch mit Efavirenz vorbehandelt waren, mag ein Teil dieses Befundes auf der antiviralen Aktivität von Efavirenz beruhen, insbesondere bei Patienten, die stark Lopinavir-resistente Viren tragen. Die Studie enthielt keinen Vergleichsarm mit Patienten, die kein Lopinavir/Ritonavir erhielten.

Kreuzresistenz

Aktivität anderer Proteasehemmer gegenüber Isolaten, die zunehmende Resistenzen gegen Lopinavir nach einer Lopinavir/Ritonavir-Therapie bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelten:

Die Kreuzresistenzen gegenüber anderen Proteasehemmern wurden in 18 Virusisolaten untersucht, die während 3 Phase-II-Studien und einer Phase-III-Studie mit Lopinavir/Ritonavir Resistenzen gegen Lopinavir bei mit Proteasehemmern vorbehandelten Patienten entwickelt hatten. Die mediane IC₅₀ von Lopinavir war bei diesen 18 Virusisolaten zu Behandlungsbeginn beziehungsweise beim Rebound 6,9- bzw. 63-fach erhöht im Vergleich mit dem Wildtyp-Virus. Im Allgemeinen behielten (wenn bereits kreuzresistent zu Beginn der Lopinavir/Ritonavir-Therapie) oder entwickelten die Rebound-Virusisolate signifikante Kreuzresistenzen gegenüber Indinavir, Saquinavir und Atazanavir. Eine mäßige Abnahme der Amprenavir-Aktivität mit einem medianen Anstieg der IC₅₀ um das 3,7- bis 8-fache der Basis- bzw. Rebound-Virusisolate wurde beobachtet. Isolate behielten ihre Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir mit einer medianen Erhöhung der IC₅₀ beim Ausgang und Rebound von 1,9- bzw. 1,8-fach im Vergleich zum Wildtyp-Virus. Für weitere Informationen zur Anwendung von Tipranavir bei der Behandlung von Lopinavir-resistenter HIV-1-Infektion, einschließlich genotypischer Prädiktoren, bezüglich des Ansprechens siehe Fachinformation von Aptivus.

Klinische Ergebnisse

Der Einfluss von Lopinavir/Ritonavir (in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen) auf biologische Marker (Plasma-HIV-RNA-Spiegel und CD4+-T-Zellzahl) wurde in kontrollierten Studien mit Lopinavir/Ritonavir über 48-360 Wochen untersucht.

Anwendung bei Erwachsenen

Patienten ohne vorhergehende antiretrovirale Vorbehandlung

M98-863 war eine randomisierte, doppelblinde Studie mit 653 antiretroviral naiven Patienten, welche Lopinavir/Ritonavir (2-mal täglich 400 mg/100 mg) mit Nelfinavir (3-mal täglich 750 mg) plus Stavudin und Lamivudin verglich. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellzahl lag bei 259 Zellen/mm³ (2-949 Zellen/mm³) und die durchschnittliche Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,9 log₁₀ Kopien/ml (2,6-6,8 log₁₀ Kopien/ml).

Tabelle 1

Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-863		
	Lopinavir/Ritonavir (n = 326)	Nelfinavir (n = 327)
HIV-RNA < 400 Kopien/ml*	75 %	63 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml*†	67 %	52 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm ³)	207	195

*Bei der Intent-To-Treat-Analyse werden Patienten mit fehlenden Werten als Therapieversager betrachtet.

†p < 0,001

113 mit Nelfinavir behandelte Patienten und 74 mit Lopinavir/Ritonavir behandelte Patienten hatten eine HIV-RNA über 400 Kopien/ml während der Behandlung ab Woche 24 bis Woche 96. Isolate konnten von 96 dieser Nelfinavir-behandelten Patienten und 51 der Lopinavir/Ritonavir-behandelten Patienten für eine Resistenztestung amplifiziert werden. Eine Resistenz gegenüber Nelfinavir, definiert als das Vorhandensein der D30N- oder L90M-Mutation der Protease, wurde bei 41/96 (43 %) der Patienten beobachtet. Eine Resistenz gegenüber Lopinavir, definiert als das Vorhandensein primärer Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (siehe oben), wurde bei 0/51 (0 %) der Patienten beobachtet. Das Fehlen der Resistenz gegenüber Lopinavir wurde durch eine phänotypische Analyse bestätigt.

In der offenen, randomisierten, multizentrischen Studie M05-730 wurde die Behandlung mit Lopinavir/Ritonavir 800 mg/200 mg 1-mal täglich plus Tenofovir DF (Disoproxilfumarat) und Emtricitabin mit Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2-mal täglich plus Tenofovir DF und Emtricitabin bei 664 Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung verglichen. In Anbetracht der pharmakokinetischen Interaktion zwischen Lopinavir/Ritonavir und Tenofovir (siehe Abschnitt 4.5) sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nicht exakt auf andere Therapieschemata, die zusammen mit Lopinavir/Ritonavir angewendet werden, übertragbar.

Die Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1, erhielten entweder Lopinavir/Ritonavir 800 mg/200 mg 1-mal täglich (n = 333) oder Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2-mal täglich (n = 331). Es gab eine weitere Stratifizierung innerhalb jeder Gruppe (Tablette versus Weichkapsel) im Verhältnis 1:1. Die Patienten erhielten 8 Wochen lang entweder die Tablette oder die Weichkapsel. Danach nahmen alle Patienten für die restliche Dauer der Studie entweder 1-mal oder 2-mal täglich die Tabletten ein. Die Patienten erhielten 1-mal täglich Emtricitabin 200 mg und 1-mal täglich Tenofovir DF 300 mg. Die im Studienprotokoll definierte Nicht-Unterlegenheit der 1-mal täglichen Dosierung im Vergleich zur 2-mal täglichen galt als nachgewiesen, wenn die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (95 %-CI) für die Differenz des Anteils der auf die Therapie ansprechenden Patienten (1-mal täglich minus 2-mal täglich) in Woche 48 den Wert -12 % nicht einschloss. Das durchschnittliche Alter der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 39 Jahre (19-71 Jahre); 75 % waren Kaukasier und 78 % waren männlich. Der durchschnittliche Ausgangswert

der Zahl der CD4+-T-Zellen betrug 216 Zellen/mm³ (20-775 Zellen/mm³); der durchschnittliche Ausgangswert der HIV-1-RNA im Plasma lag bei 5,0 log₁₀ Kopien/ml (1,7-7,0 log₁₀ Kopien/ml).

Tabelle 2

Virologisches Ansprechen der Studienteilnehmer in Woche 48 und Woche 96						
	Woche 48			Woche 96		
	QD	BID	Differenz [95 %-CI]	QD	BID	Differenz [95 %-CI]
NC = Versager	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]
Beobachtete Werte	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]
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen /mm ³)	186	198		238	254	

In Woche 96 waren die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung von 25 Patienten in der Gruppe der 1-mal täglichen Dosierung und von 26 Patienten in der Gruppe der 2-mal täglichen Dosierung, die ein inkomplettes virologisches Ansprechen hatten, verfügbar. In der Gruppe der 1-mal täglichen Dosierung wies kein Patient eine Lopinavir-Resistenz auf. In der Gruppe der 2-mal täglichen Dosierung konnte bei einem Patienten, bei dem zu Beginn eine signifikante Proteaseinhibitor-Resistenz beobachtet wurde, eine zusätzliche Lopinavir-Resistenz während der Studie nachgewiesen werden.

Ein langanhaltendes virologisches Ansprechen auf Lopinavir/Ritonavir (in Kombination mit nukleosidischen/nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) wurde ebenfalls in einer kleineren Studie Phase II (M97-720) über 360 Wochen beobachtet. In dieser Studie wurden ursprünglich 100 Patienten mit Lopinavir/Ritonavir behandelt (51 Patienten, die 2-mal täglich 400 mg/100 mg erhielten und 49 Patienten, die entweder 2-mal täglich 200 mg/100 mg oder 2-mal täglich 400 mg/200 mg erhielten). Alle Patienten wechselten zwischen Woche 48 und 72 in die offene Lopinavir/Ritonavir-Studie mit der Dosierung von 2-mal täglich 400 mg/100 mg. 39 Patienten (39 %) brachen die Studie ab, einschließlich 16 (16 %) aufgrund von Nebenwirkungen, die in einem Fall zum Tod führten. 61 Patienten beendeten die Studie (35 Patienten erhielten die empfohlene Dosierung von 2-mal täglich 400 mg/100 mg während der gesamten Studie).

Tabelle 3

Ergebnisse in Woche 360: Studie M97-720	
	Lopinavir/Ritonavir (n = 100)
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	61 %
HIV-RNA < 50 Kopien/ml	59 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm ³)	501

Während der 360 Behandlungswochen wurden genotypische Analysen von Virusisolaten bei 19 von 28 Patienten mit einer bestätigten HIV-RNA über 400 Kopien/ml erfolgreich durchgeführt. Die Analysen wiesen keine primären Mutationen oder Mutationen des aktiven Zentrums der Protease (Aminosäurepositionen 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 und 90) oder phänotypische Resistenz der Proteaseinhibitoren auf.

Antiretroviral vorbehandelte Patienten

In der randomisierten, offenen Studie M06-802 wurden die Sicherheit, Verträglichkeit und die antivirale Aktivität der 1-mal täglichen mit der 2-mal täglichen Dosierung von Lopinavir/Ritonavir-Tabletten bei 599 Patienten mit nachweisbarer Viruslast während ihrer laufenden antiviralen Therapie verglichen. Die Patienten waren nicht mit Lopinavir/Ritonavir vorbehandelt. Die Patienten, randomisiert im Verhältnis 1:1, erhielten entweder Lopinavir/Ritonavir 800 mg/200 mg 1-mal täglich (n = 300) oder Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg 2-mal täglich (n = 299). Die Patienten erhielten mindestens zwei nukleosidische/nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer, die ihr Arzt ausgewählt hatte. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren mäßig mit Proteaseinhibitoren vorbehandelt, mehr als die Hälfte der Patienten hatte zuvor keine Behandlung mit Proteaseinhibitoren erhalten und ungefähr 80 % der Patienten wiesen einen Virusstamm mit weniger als 3 PI-Mutationen auf. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 41 Jahre (21-73 Jahre); 51% waren Kaukasier und 66 % waren männlich. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T- Zellen betrug 254 Zellen/mm³ (4-952 Zellen/mm³) und die durchschnittliche Ausgangsplasma HIV-1-RNA betrug 4,3 log₁₀ Kopien/ml (1,7-6,6 log₁₀ Kopien/ml). Ungefähr 85 % der Patienten hatten eine Viruslast von < 100.000 Kopien/ml.

Tabelle 4

Virologisches Ansprechen der Studienteilnehmer in Woche 48 Studie 802			
	QD	BID	Differenz [95 %-CI]
NC = Versager	171/300 (57 %)	161/299 (53,8 %)	3,2 % [-4,8 %; 11,1 %]
Beobachtete Werte	171/225 (76,0 %)	161/223 (72,2 %)	3,8 % [-4,3 %; 11,9 %]
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T- Zellzahl (Zellen/mm ³)	135	122	

In Woche 48 waren die Ergebnisse der genotypischen Resistenztestung von 75 Patienten in der Gruppe der 1-mal täglichen Dosierung und von 75 Patienten in der Gruppe der 2-mal täglichen Dosierung, die ein inkomplettes virologisches Ansprechen hatten, verfügbar. In der Gruppe der 1-mal täglichen Dosierung wiesen 6/75 (8 %) Patienten neue primäre Proteaseinhibitor-Mutationen auf (Position 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), ebenso wie 12/77 (16 %) Patienten der Gruppe mit der 2-mal täglichen Dosierung.

Anwendung bei Kindern

In der offenen Studie M98-940 mit Lopinavir/Ritonavir Lösung wurden 100 antiretroviral nicht vorbehandelte (44 %) sowie vorbehandelte (56 %) Kinder untersucht. Kein Studienteilnehmer

erhielt zuvor nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer. Unter Randomisierung erhielten Patienten entweder 230 mg Lopinavir/57,5 mg Ritonavir pro m² oder 300 mg Lopinavir/75 mg Ritonavir pro m². Nicht vorbehandelte Studienteilnehmer wurden zudem mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern behandelt. Bereits vorbehandelte Studienteilnehmer erhielten auch Nevirapin in Kombination mit bis zu 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Nach 3-wöchiger Therapie wurden Verträglichkeit, Wirksamkeit und die pharmakokinetischen Profile der beiden Dosierungen bei jedem Studienteilnehmer ausgewertet. Danach wurde die Therapie bei allen Teilnehmern mit einer Dosis von 300 mg/75 mg pro m² fortgesetzt. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 5 Jahre (6 Monate bis zu 12 Jahre), 14 Teilnehmer waren jünger als 2 Jahre und 6 Patienten 1 Jahr oder jünger. Der durchschnittliche Ausgangswert der CD4+-T-Zellen lag bei 838 Zellen/mm³ und der durchschnittliche Ausgangswert der Plasma-HIV-1-RNA lag bei 4,7 log₁₀ Kopien/ml.

Tabelle 5

Ergebnisse in Woche 48: Studie M98-940		
	Antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten (n = 44)	Antiretroviral vorbehandelte Patienten (n = 56)
HIV-RNA < 400 Kopien/ml	84 %	75 %
Durchschnittlicher Anstieg vom Ausgangswert in CD4+-T-Zellzahl (Zellen/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Studie, welche die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit einer zweimal täglichen versus einer einmal täglichen gewichtsbasierten Dosierung von Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Tabletten als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) in virologisch supprimierten HIV-1 infizierten Kindern untersuchte (n = 173). Die Kinder waren für diese Studie geeignet, wenn sie < 18 Jahre waren, ≥ 15 kg wogen, eine antiretrovirale Kombinationstherapie (cART) mit Lopinavir/Ritonavir erhielten, plasmatische HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Konzentrationen < 50 Kopien/ml seit mindestens 24 Wochen hatten und in der Lage waren, Tabletten zu schlucken. In Woche 48 war die Wirksamkeit und Sicherheit der zweimal täglichen Dosierung in der pädiatrischen Gruppe (n = 87) mit Lopinavir/Ritonavir 100 mg/25 mg Tabletten vergleichbar mit den Ergebnissen von Wirksamkeit und Sicherheit von früheren Erwachsenen- und Kinderstudien, in denen Lopinavir/Ritonavir zweimal täglich angewendet wurde. Während der 48-wöchigen Nachbeobachtungszeit war der prozentuale Anteil der Patienten mit einem bestätigten Wiederanstieg der Viruslast (Reboundeffekt) ≥ 50 Kopien/ml in der Gruppe der pädiatrischen Patienten, die Lopinavir/Ritonavir einmal täglich erhielten (12 %) höher als bei Patienten, die die zweimal tägliche Dosierung erhielten (8 %, p = 0,19). Begründet wird dies hauptsächlich mit einer geringeren Adhärenz in der Gruppe, die Lopinavir/Ritonavir einmal täglich einnahm. Die Wirksamkeitsdaten zugunsten der zweimal täglichen Dosierung werden durch Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern gestützt, so dass das zweimal tägliche Dosierungsregime sich als deutlich vorteilhafter darstellt (siehe Abschnitt 5.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In Studien mit gesunden erwachsenen Probanden und HIV-infizierten Patienten wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir untersucht. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet. Lopinavir wird hauptsächlich und vollständig durch CYP3A metabolisiert. Ritonavir hemmt die Metabolisierung von Lopinavir und erhöht dadurch den Lopinavir-Plasmaspiegel. In allen

Studien führte die Gabe von 2-mal täglich 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir im Steady State durchschnittlich zu 15-20-fach höheren Lopinavir-Konzentrationen als von Ritonavir bei HIV-infizierten Patienten. Die Plasmaspiegel von Ritonavir betragen weniger als 7 % jener Spiegel einer 2-mal täglichen Gabe von 600 mg Ritonavir.

In vitro ist die antivirale EC_{50} von Lopinavir ca. 10-fach niedriger als die von Ritonavir. Die antivirale Wirkung von Lopinavir/Ritonavir ist daher auf das Lopinavir zurückzuführen.

Resorption

Mehrfachgaben von 2-mal täglich 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir über 2 Wochen ohne Nahrungseinschränkung führten zu einer durchschnittlichen Lopinavir-Spitzenkonzentration im Plasma von $12,3 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ ($C_{\text{max}} \pm \text{SD}$), die ungefähr 4 Stunden nach Einnahme erreicht wurde. Die durchschnittliche Minimalkonzentration im Steady State vor Einnahme der Morgendosis betrug $8,1 \pm 5,7 \mu\text{g/ml}$. Die Lopinavir-AUC bei einem Dosis-Intervall von 12 Stunden lag im Durchschnitt bei $113,2 \pm 60,5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Die absolute Bioverfügbarkeit von Lopinavir in Kombination mit Ritonavir wurde beim Menschen nicht ermittelt.

Einfluss von Nahrungsmitteln auf die orale Resorption

Nach Gabe einer 400 mg/100 mg Einzeldosis Lopinavir/Ritonavir Tabletten nach Einnahme einer Mahlzeit (hoher Fettanteil, 872 kcal, 56 % Fettanteil) wurden im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand keine signifikanten Veränderungen der C_{max} und der AUC_{inf} beobachtet. Deshalb können Lopinavir/Ritonavir Tabletten mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Lopinavir/Ritonavir Tabletten haben zudem unabhängig von der Nahrungszufuhr eine geringere pharmakokinetische Schwankungsbreite gezeigt, verglichen mit Lopinavir/Ritonavir Weichkapseln.

Verteilung

Im Steady State ist Lopinavir zu ca. 98-99 % an Serumproteine gebunden. Lopinavir bindet an das saure alpha-1-Glykoprotein (AAG) und Albumin, jedoch mit höherer Affinität zum AAG. Nach 2-mal täglich 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir bleibt die Lopinavir-Proteinbindung im Steady State im gesamten Konzentrationsbereich konstant und ist bei Probanden und HIV-positiven Patienten vergleichbar.

Biotransformation

In-vitro-Studien mit Mikrosomen aus der menschlichen Leber weisen darauf hin, dass Lopinavir in erster Linie oxidativ metabolisiert wird. Lopinavir wird in hohem Maße durch das hepatische Cytochrom-P450-System, in erster Linie durch das Isoenzym CYP3A, metabolisiert. Ritonavir, ein starker Hemmer des CYP3A, hemmt die Verstoffwechslung von Lopinavir und führt dadurch zu einem Anstieg des Lopinavir-Spiegels im Plasma. Eine Studie am Menschen mit ^{14}C -markiertem Lopinavir unter Einzelgabe von 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir zeigte, dass 89 % der Plasmaradioaktivität auf die aktive Muttersubstanz zurückzuführen sind. Es wurden mindestens 13 durch oxidativen Abbau von Lopinavir entstandene Metabolite beim Menschen nachgewiesen. Die Hauptmetaboliten mit antiviraler Wirkung sind das 4-Oxo- und 4-Hydroxy-Epimerenpaar; sie umfassen jedoch nur einen geringen Teil der gesamten Plasmaradioaktivität. Ritonavir induziert Stoffwechsellenzyme, was zu einer Verstärkung der eigenen Metabolisierung und wahrscheinlich auch der von Lopinavir führt. Bei Mehrfachgabe von Lopinavir sinkt die Lopinavir-Talspiegelkonzentration vor der neuerlichen Gabe mit der Zeit und stabilisiert sich nach ca. 10-14 Tagen.

Elimination

Nach einer 400 mg/100 mg ^{14}C -Lopinavir/Ritonavir-Dosis werden ca. $10,4 \pm 2,3 \%$ und $82,6 \pm 2,5 \%$ der eingenommenen ^{14}C -Lopinavir-Dosis im Urin bzw. Stuhl wiedergefunden. Unverändertes Lopinavir wurde zu $2,2 \%$ und $19,8 \%$ der verabreichten Dosis im Urin und Stuhl gefunden. Nach Mehrfachgabe wird weniger als 3 % der Lopinavir-Dosis unverändert über den Urin ausgeschieden. Die effektive Halbwertszeit (Spitzenkonzentration bis Minimalkonzentration) von Lopinavir bei einem 12-stündigen Dosis-Intervall liegt bei ungefähr

5-6 Stunden, die scheinbare Lopinavir-Clearance (CL/F) bei oraler Gabe liegt bei 6-7 l pro Stunde.

1-mal tägliche Dosierung

Die Pharmakokinetik der 1-mal täglichen Dosierung von Lopinavir/Ritonavir wurde bei HIV-infizierten Patienten ohne antiretrovirale Vorbehandlung untersucht. Als Teil eines 1-mal täglichen Behandlungsschemas wurde Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg in Kombination mit Emtricitabin 200 mg und Tenofovir DF 300 mg angewendet. Eine Mehrfachdosierung von Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg 1-mal täglich über 2 Wochen, unabhängig von den Mahlzeiten (n = 16), ergab ungefähr 6 Stunden nach Einnahme eine durchschnittliche ($\pm$ Standardabweichung) maximale Lopinavir-Plasmakonzentration (C_{max}) von $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$. Die durchschnittliche Minimalkonzentration (C_{trough}) im Steady State vor der morgendlichen Dosis betrug $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. Die Lopinavir-AUC über ein 24-Stunden-Dosierungsintervall betrug durchschnittlich $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Verglichen mit dem 2-mal täglichen Dosierschema ist die 1-mal tägliche Dosierung mit einer Reduktion der C_{min}/C_{trough} -Werte um etwa 50 % verbunden.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Bei Kleinkindern unter 2 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen zur Pharmakokinetik vor. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lopinavir/Ritonavir Lösung zum Einnehmen bei einer Dosis von zweimal täglich 300 mg/75 mg/m² und zweimal täglich 230 mg/57,5 mg/m² wurden an insgesamt 53 Kindern im Alter von 6 Monaten bis zu 12 Jahren untersucht. Nach Einnahme von zweimal täglich 230 mg/57,5 mg/m² Lopinavir/Ritonavir Lösung zum Einnehmen ohne Nevirapin (n = 12) betragen AUC, C_{max} und C_{min} von Lopinavir im Steady State durchschnittlich $72,6 \pm 31,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9$ bzw. $3,4 \pm 2,1$ $\mu\text{g/ml}$ und $85,8 \pm 36,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3$ $\mu\text{g/ml}$ bzw. $3,6 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$ nach Einnahme von zweimal täglich 300 mg/75 mg/m² Lopinavir/Ritonavir in Kombination mit Nevirapin (n = 12). Dosen von zweimal täglich 230/57,5 mg/m² ohne Nevirapin bzw. 300 mg/75 mg/m² mit Nevirapin ergaben Lopinavir-Plasmakonzentrationen, die vergleichbar sind mit denen bei erwachsenen Patienten, die zweimal täglich 400 mg/100 mg ohne Nevirapin erhielten.

Geschlecht, Rasse und Alter

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Lopinavir/Ritonavir bei älteren Menschen wurden nicht untersucht. Bei erwachsenen Patienten wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet. Rassenbezogene pharmakokinetische Unterschiede wurden nicht entdeckt.

Schwangerschaft und Postpartum

In einer offenen pharmakokinetischen Studie erhielten 12 HIV-infizierte schwangere Frauen unterhalb der 20. Schwangerschaftswoche und mit einer kombinierten antiviralen Therapie initial 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir (2-mal 200 mg/50 mg Tabletten) 2-mal täglich bis zur 30. Schwangerschaftswoche. In der 30. Schwangerschaftswoche wurde die Dosis auf 500 mg/125 mg (2-mal 200 mg/50 mg Tabletten und eine 100/25 mg Tablette) 2-mal täglich erhöht bis 2 Wochen nach der Geburt. Die Lopinavir-Plasmakonzentrationen wurden über 4 je 12-Stundenperioden während des zweiten Trimenons (20.-24. Schwangerschaftswoche), im dritten Trimenon vor der Dosiserhöhung (30. Schwangerschaftswoche), im dritten Trimenon nach der Dosiserhöhung (32. Schwangerschaftswoche) und 8 Wochen nach der Geburt gemessen. Die Dosiserhöhung ergab keinen signifikanten Anstieg der Lopinavir-Plasmakonzentration.

In einer weiteren offenen pharmakokinetischen Studie erhielten 19 HIV-infizierte schwangere Frauen bereits vor Beginn der Schwangerschaft 2-mal täglich 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir als Teil einer antiviralen Kombinationstherapie. Eine Anzahl von Blutproben wurden vor Einnahme des Arzneimittels, in Intervallen über den Verlauf von 12 Stunden im zweiten und dritten Trimenon, zum Zeitpunkt der Geburt und 4-6 Wochen nach

der Geburt (bei Frauen, die die Behandlung nach der Entbindung fortführten) gesammelt für pharmakokinetische Analysen von Gesamt- und ungebundenen Spiegeln der Lopinavir-Plasmakonzentrationen.

Die pharmakokinetischen Daten von HIV-1 infizierten schwangeren Frauen, die 400 mg/100 mg Lopinavir/Ritonavir 2-mal täglich erhielten, sind in Tabelle 6 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 6

Mittlere (% CV) Steady State Pharmakokinetische Parameter von Lopinavir bei HIV-infizierten schwangeren Frauen			
Pharmakokinetische Parameter	Zweites Trimenon n = 17*	Drittes Trimenon n = 23	Postpartum n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg·h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{vor Gabe des Arzneimittels} µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)

* n = 18 für C_{max}

** n = 16 für C_{vor Gabe des Arzneimittels}

Niereninsuffizienz

Es liegen keine Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Lopinavir/Ritonavir bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Da die Ausscheidung von Lopinavir über die Niere zu vernachlässigen ist, ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine verringerte Gesamtclearance zu erwarten.

Leberinsuffizienz

In einer Mehrfachdosis-Studie mit Lopinavir/Ritonavir 400 mg/100 mg, 2-mal täglich verabreicht, wurden die pharmakokinetischen Parameter im Steady State von Lopinavir von HIV-infizierten Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung mit denen von HIV-infizierten Patienten mit normaler Leberfunktion verglichen. Ein begrenzter Anstieg der Gesamtkonzentration an Lopinavir um etwa 30 % wurde beobachtet, der jedoch nicht als klinisch relevant zu betrachten ist (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Toxizitätsstudien mit Mehrfachdosen bei Nagern und Hunden erwiesen sich Leber, Niere, Schilddrüse, Milz und zirkulierende rote Blutzellen als die wichtigsten Zielorgane. Bei den Leberveränderungen handelte es sich um eine zelluläre Schwellung mit fokaler Degeneration. Diese Veränderungen sind vergleichbar oder weniger ausgeprägt als die bei der klinischen Anwendung am Menschen, obwohl die Dosis bei Tieren um das 6-fache über der empfohlenen klinischen Dosierung lag. Eine leichte Degeneration der Nierentubuli war auf Mäuse beschränkt, die mindestens die zweifache Dosierung der empfohlenen Dosis für den Menschen erhielten. Bei Ratten und Hunden zeigte sich keine Veränderung an den Nieren. Bei Ratten führte der verringerte Serumthyroxinwert zu einem Anstieg der TSH-Freisetzung, die wiederum eine follikuläre Zellhypertrophie der Schilddrüse zur Folge hatte. Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Prüfsubstanz reversibel und zeigten sich nicht bei Mäusen und Hunden. Bei Ratten wurde eine Anisozytose und Poikilozytose, bei gleichzeitig negativem Coombs-Test, beobachtet; nicht jedoch bei Mäusen und Hunden. Eine Vergrößerung der Milz mit Histiozytose wurde bei Ratten, nicht aber bei anderen Tierarten gefunden. Cholesterinwerte waren erhöht bei Nagern, nicht jedoch bei Hunden; die Triglyceridwerte waren nur bei Mäusen erhöht.

In *In-vitro*-Studien wurden klonierte humane Herz-Kaliumkanäle (HERG) bei der höchsten getesteten Konzentration von Lopinavir/Ritonavir um 30 % gehemmt. Diese Konzentration entspricht einer Lopinavirexposition, die 7-fach über den totalen und 15-fach über den freien Plasmaspitzenkonzentrationen liegt, die beim Menschen bei der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis erreicht werden. Im Gegensatz dazu zeigten ähnliche Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir an Purkinje-Fasern des Hundeherzens keine Verzögerung der Repolarisierung. Niedrigere Konzentrationen von Lopinavir/Ritonavir verursachten keine signifikante Blockade des (HERG-) Kaliumstroms. Gewebeverteilungsstudien bei Ratten deuten auf keine signifikante kardiale Retention der aktiven Substanz hin; der 72-Stunden-AUC-Wert im Herzen betrug ungefähr 50 % der gemessenen AUC im Plasma. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die kardialen Lopinavirspiegel signifikant höher als die Plasmaspiegel sind.

Bei Hunden wurden auffällige U-Wellen im Elektrokardiogramm beobachtet, die mit verlängertem PR-Intervall und Bradykardie assoziiert waren. Es wird angenommen, dass diese Effekte durch Elektrolytstörungen verursacht wurden.

Die klinische Relevanz dieser präklinischen Daten ist nicht bekannt, jedoch können mögliche kardiale Wirkungen des Arzneimittels beim Menschen nicht ausgeschlossen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.8).

Über Embryofetotoxizität (Fehlgeburt, verringerte fötale Lebensfähigkeit, verringertes fötales Körpergewicht, höhere Häufigkeit an Skelettveränderungen) und postnatale Entwicklungstoxizität (verringerte Überlebensfähigkeit der Jungen) wurde bei Ratten nach Gabe von toxischen Dosen an die Muttertiere berichtet. Die systemische Exposition von Lopinavir/Ritonavir bei toxischen Dosen für die Muttertiere und für die Entwicklung war niedriger als die empfohlene therapeutische Exposition am Menschen.

Die Langzeitstudien zur Karzinogenität von Lopinavir/Ritonavir an Mäusen lassen eine nicht genotoxische, mitogene Induktion von Lebertumoren erkennen, die im Allgemeinen als wenig relevant für die Risikoeinschätzung beim Menschen erachtet wird.

Bei Karzinogenitätsstudien an Ratten wurden keine Tumoren beobachtet. In den bisher durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen, wie Ames-Test, Mäuselymphomtest, Mausmikronukleustest und Chromosomenaberrationstest mit menschlichen Lymphozyten, erwies sich Lopinavir/Ritonavir weder als mutagen noch als klastogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Copovidon K30

Sorbitanlaurat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Natriumstearylformurat

Filmüberzug

HPMC 2910/Hypromellose 6 cP (E464)

Titandioxid (E171)

Macrogol 400

Hydroxypropylcellulose (E463)

HPMC 2910/Hypromellose 15 cP (E464)

Talkum (E553b)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Macrogol 3350

Gelbes Eisenoxid (E172)
Polysorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen und PVC/PVDC-Al-Blisters: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Behältnis (weiße Polyethylenflasche mit hoher Dichte mit einem Beutel mit 2 g Silicagel als Trockenmittel) verschlossen mit einem weißen Propylenschraubverschluss.

Packungsgrößen:

1 Flasche mit 120 Filmtabletten
3 Flaschen mit je 120 Filmtabletten (360 Filmtabletten)

PVC/PVDC-Al-Blisters in einem Umkarton

Packungsgrößen:

30 Filmtabletten
40 Filmtabletten
60 Filmtabletten
120 Filmtabletten
120 (3 x 40) Filmtabletten
360 (3 x 120) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

136298

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.06.2015

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten