

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aluvia 200 mg/50 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține lopinavir 200 mg combinat cu ritonavir 50 mg ca potențator farmacocinetic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate ovale, de culoare roșie, marcate cu sigla „Abbott” și „AL” pe o față a comprimatului.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

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

Alegerea Aluvia pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1 tratați anterior cu inhibitori de protează trebuie să aibă la bază testarea individuală a rezistenței virale și antecedentele privind tratamentele efectuate (vezi pct. 4.4 și 5.1).

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Aluvia trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Comprimatele de Aluvia trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

#### Doze

##### *Adulți și adolescenți*

Doza standard recomandată de Aluvia comprimate este de 400/100 mg (două comprimate a 200/50 mg) de două ori pe zi, administrată cu sau fără alimente. În cazul în care administrarea o dată pe zi a dozei se consideră necesară pentru managementul pacientului, Aluvia comprimate se poate administra la pacienții adulți în doză de 800/200 mg (patru comprimate a 200/100 mg) o dată pe zi cu sau fără alimente. Utilizarea dozei o dată pe zi, comparativ cu administrarea dozei standard de două ori pe zi, trebuie limitată numai la acei pacienți adulți la care virusul are foarte puține mutații asociate inhibitorilor de protează (IP) (de exemplu mai puțin de 3 mutații la IP în conformitate cu rezultatele studiilor clinice, pentru descrierea completă a populațiilor vezi pct. 5.1) și trebuie să se ia în calcul riscul unei mai mici durabilități a supresiei virale (vezi pct. 5.1) și creșterea riscului de apariție a diareei (vezi pct. 4.8). Pentru pacienții cu tulburări de deglutiție, este disponibilă soluția orală. Pentru

instrucțiuni privind dozele, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Aluvia soluție orală.

*Copii (cu vârsta de 2 ani și peste)*

Doza de Aluvia comprimate (400/100 mg de două ori pe zi) recomandată pentru adulți poate fi utilizată la copiii cu greutate egală sau mai mare de 40 kg sau cu suprafață corporală (SC)\* mai mare de 1,4 m<sup>2</sup>. Pentru copiii cu o greutate mai mică de 40 kg sau cu o suprafață corporală între 0,5 și 1,4 m<sup>2</sup> și care pot înghiți comprimate, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Aluvia 100 mg/25 mg comprimate. Pentru copiii care nu pot înghiți comprimate, vă rugăm citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Aluvia soluție orală. Conform datelor disponibile în prezent, Aluvia nu trebuie să se utilizeze o dată pe zi la copii și adolescenți (vezi pct.5.1).

\* Suprafața corporală se poate calcula folosind ecuația următoare:

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

*Copii cu vârsta mai mică de 2 ani*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Aluvia la copiii cu vârsta mai mică de 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se pot face recomandări privind doza.

*Tratament concomitent: efavirenz sau nevirapină*

Tabelul următor conține recomandări privind dozajul la copii pentru Aluvia comprimate în funcție de suprafața corporală atunci când este utilizat concomitent cu efavirenz sau nevirapină.

<b>Recomandări privind dozajul la copii în cazul utilizării concomitente cu efavirenz sau nevirapină</b>	
Suprafața corporală (m <sup>2</sup> )	Doza recomandată de lopinavir/ritonavir (mg) de două ori pe zi  Doza recomandată poate fi obținută folosind Aluvia comprimate cu două concentrații disponibile: 100/25 mg și 200/50 mg*
≥0,5 și <0,8	200/50 mg
≥0,8 și <1,2	300/75 mg
≥1,2 și <1,4	400/100 mg
≥1,4	500/125 mg

\* Aluvia comprimate nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate.

*Insuficiență hepatică*

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

*Insuficiență renală*

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

#### *Sarcina și postpartum*

- Nu este necesară ajustarea dozei de lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii și postpartum.
- Din cauza lipsei datelor farmacocinetice și clinice, administrarea o dată pe zi de lopinavir/ritonavir nu este recomandată pentru femeile gravide.

#### Mod de administrare

Comprimatele de Aluvia se administrează pe cale orală și trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, sparte sau sfărâmate. Aluvia comprimate poate fi luat cu sau fără alimente.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1..

Insuficiență hepatică severă.

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

<b>Grupa medicamentului</b>	<b>Medicamentul din cadrul grupei</b>	<b>Raționament</b>
<b>Creștere a concentrației medicamentului utilizat concomitent</b>		
Antagonist alfa <sub>1</sub> -adrenoreceptor	Alfuzosin	Creștere a concentrației plasmatice a alfuzosinului ce poate determina hipotensiune arterială severă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu alfuzosin (vezi pct. 4.5).
Antianginos	Ranolazină	Creștere a concentrației plasmatice a ranolazinei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
Antiaritmice	Amiodaronă, dronedaronă	Creștere a concentrației plasmatice a amiodaronei și a dronedaronei. Astfel, crește riscul de aritmii sau de alte reacții adverse grave (vezi pct.4.5).
Antibiotice	Acid fusidic	Creștere a concentrației plasmatice a acidului fusidic. Este contraindicată administrarea concomitentă cu acid fusidic în infecțiile dermatologice (vezi pct. 4.5).

Antineoplazice	Venetoclax	Creștere a concentrației plasmatice de venetoclax. Creștere a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de stabilire a dozei (vezi pct. 4.5).
Medicamente antigutoase	Colchicină	Creștere a concentrației plasmatice a colchicinei. La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică este posibil să apară reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.5).
Antihistaminice	Astemizol, terfenadină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale astemizolului și terfenadinei. Astfel, crește riscul de aritmii grave al acestor medicamente (vezi pct.4.5).
Antipsihotice/ Neuroleptice	Lurasidonă	Creștere a concentrației plasmatice a lurasidonei care poate crește riscul apariției reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5).
	Pimozidă	Creștere a concentrației plasmatice a pimozidei. Astfel, crește riscul de tulburări grave hematologice sau de alte reacții adverse grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5).
	Quetiapină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale quetiapinei, ceea ce poate duce la comă. Este contraindicată administrarea concomitentă cu quetiapină (vezi pct. 4.5).
Alcaloizi de ergot	Dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină	Creștere a concentrației plasmatice a derivaților de ergot care determină toxicitate acută, inclusiv vasospasm și ischemie (vezi pct.4.5).
Medicamente prokinetice GI	Cisapridă	Creștere a concentrației plasmatice a cisapridei. Astfel, crește riscul de aritmii grave ale acestui medicament (vezi pct.4.5).
Antivirale cu acțiune directă asupra virusului hepatitic C	Elbasvir/grazoprevir	Creștere a riscului de creștere a valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir	Creștere a concentrațiilor plasmatice de paritaprevir; astfel, crește riscul creșterii valorilor alanin transaminazelor (ALT) (vezi pct. 4.5).

Inhibitori de HMG Co-A reductază	Lovastatină, simvastatină	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale lovastatinei și simvastatinei; astfel, crește riscul de miopatie, inclusiv rabdmioliză (vezi pct. 4.5).
Inhibitori ai fosfodiesterazei (PDE5)	Avanafil	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale avanafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
	Sildenafil	Contraindicat numai atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP). Creștere a concentrației plasmatice a sildenafil. Astfel, crește posibilitatea reacțiilor adverse asociate sildenafilului (care includ hipotensiune arterială și sincopă). Vezi pct. 4.4 și pct. 4.5 pentru administrarea concomitentă de sildenafil la pacienții cu disfuncție erectilă.
	Vardenafil	Creștere a concentrației plasmatice a vardenafilului (vezi pct. 4.4 și 4.5)
Sedative/hipnotice	Midazolam forma de administrare orală, triazolam	Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale midazolam forma de administrare orală și triazolam. Astfel, crește riscul de sedare extremă și de deprimare respiratorie din cauza acestor medicamente. Pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam, vezi pct. 4.5.
<b>Scădere a concentrației medicamentului lopinavir/ritonavir</b>		
Medicamente care conțin plante medicinale	Sunătoare	Medicamente din plante care conțin sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> ) ca urmare a riscului de scădere a concentrației plasmatice și a eficacității clinice a lopinavirului și ritonavirului (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Pacienți cu afecțiuni coexistente*

##### Insuficiență hepatică:

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea Aluvia la pacienții cu afecțiuni hepatice severe subiacente. Aluvia este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3). Pacienții cu hepatită cronică B sau C care urmează tratament antiretroviral combinat prezintă risc crescut de apariție a reacțiilor adverse hepatice severe și care pot pune viața în pericol. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatita B sau C, vă rugăm să citiți Rezumatul caracteristicilor produsului pentru aceste medicamente.

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

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

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

### Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al lopinavirului și ritonavirului este neglijabil, nu se anticipează o creștere a concentrațiilor plasmatice la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece lopinavirul și ritonavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală.

### Hemofilie

S-a raportat creșterea sângerărilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză, la pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează. La unii pacienți s-a administrat în plus factor VIII. La mai mult de jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a observat o relație de cauzalitate chiar dacă mecanismul de acțiune nu a fost elucidat.

Ca urmare, pacienții cu hemofilie trebuie informați despre posibilitatea creșterii sângerărilor.

### Pancreatită

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

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

### Sindrom inflamator de reconstrucție imună

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

S-au raportat de asemenea boli autoimune (cum ar fi boala Graves) care apar în cadrul reconstrucției imune; cu toate acestea, timpul de apariție raportat este variabil și boala poate să apară la mai multe luni după inițierea tratamentului.

### Osteonecroză

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

### Prelungirea intervalului PR

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

### Greutatea și parametrii metabolici

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

### Interacțiuni cu medicamente

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

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

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

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

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Aluvia cu:

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

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

#### *Inhibitori PDE5*

La pacienții care utilizează Aluvia se recomandă precauție deosebită atunci când li se prescrie sildenafil sau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Se anticipează ca administrarea concomitentă de Aluvia cu aceste medicamente să determine creșterea substanțială a concentrațiilor plasmatice ale acestora care pot duce la apariția reacțiilor adverse asociate cum sunt hipotensiune arterială, sincopă, tulburări de vedere și priapism (vezi pct. 4.5). Este contraindicată utilizarea concomitentă de avanafil sau vardenafil cu lopinavir/ritonavir (vezi pct. 4.3). Este contraindicată utilizarea concomitentă de Aluvia și sildenafil indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare cu (vezi pct. 4.3).

Este necesară o atenție deosebită când se prescrie Aluvia cu prudență concomitent cu medicamente cunoscute că induc prelungirea intervalului QT, cum sunt: clorfeniramină, chinidină, eritromicină, claritromicină. Într-adevăr, Aluvia poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent și acest lucru poate crește frecvența reacțiilor adverse cardiace asociate. În studiile preclinice s-au raportat evenimente cardiace în timpul tratamentului cu Aluvia; prin urmare, până în prezent nu se pot exclude posibilele evenimente cardiace determinate de Aluvia (vezi pct. 4.8 și 5.3).

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

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

### Alte interacțiuni

Aluvia nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Deși s-a demonstrat că supresia virală eficientă cu tratament antiretroviral reduce substanțial riscul de transmitere pe cale sexuală, nu poate fi exclus un risc rezidual. Pentru a preveni transmiterea, trebuie luate măsuri de precauție în conformitate cu ghidurile naționale. Persoanele tratate cu Aluvia pot dezvolta în continuare infecții sau alte afecțiuni asociate cu infecția cu HIV și cu SIDA.

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

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

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

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

Toate studiile privind interacțiunile, atunci când nu s-a declarat altfel, s-au efectuat folosind Aluvia capsule care determină o expunere la lopinavir mai mică cu 20% decât Aluvia 200/50 mg, comprimate.

Interacțiunile atât cunoscute cât și cele teoretice cu alte medicamente antiretrovirale selectate și cu medicamente non-antivirale sunt enumerate în tabelul următor.

#### *Tabel cu date privind interacțiuni cu alte medicamente*

Interacțiunile între Aluvia și medicamente administrate concomitent sunt enumerate în tabelul următor (creștere este indicată “↑”, scădere este indicată “↓”, nemodificat “↔”).

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

<b>Medicament administrat concomitent în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Efecte asupra concentrației plasmatice a medicamentului</b>  <b>Modificarea valorii mediei geometrice (%) a ASC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Mecanismul interacțiunii</b>	<b>Recomandări clinice privind administrarea concomitentă de Aluvia</b>
<b>Medicamente antiretrovirale</b>		
<i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		

Stavudină, lamivudină	Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Abacavir, zidovudină	Abacavir, zidovudină: Pot să scadă concentrațiile plasmatică ca urmare a creșterii glucuronoconjugării de către lopinavir/ritonavir.	Nu se cunoaște semnificația clinică a scăderii concentrațiilor plasmatică de abacavir și zidovudină
Tenofovir, 300 mg o dată pe zi	Tenofovir: ASC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei. Concentrațiile plasmatică crescute ale tenofovir pot exacerba reacțiile adverse asociate administrării tenofovir, inclusiv tulburări renale.
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT)</i>		
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Atunci când se administrează concomitent cu efavirenz, doza de Aluvia trebuie să fie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi.
Efavirenz, 600 mg o dată pe zi  (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg de două ori pe zi)	Lopinavir: ↔ (comparativ cu 400/100 mg de două ori pe zi administrat în monoterapie)	Aluvia nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent efavirenz.
Nevirapină, 200 mg de două ori pe zi	Lopinavir: ASC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Atunci când se administrează concomitent cu nevirapină, doza de Aluvia trebuie să fie crescută la 500/125 mg de două ori pe zi. Aluvia nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent nevirapină.

<p>Etravirină</p> <p>(Lopinavir/ritonavir comprimate 400/100 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Etravirină:</p> <p>ASC: ↓ 35%</p> <p>C<sub>min</sub>: ↓ 45%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 30%</p> <p>Lopinavir :</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↓ 20%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei</p>
<p>Rilpivirină</p> <p>(Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Rilpivirină:</p> <p>ASC: ↑ 52%</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 74%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 29%</p> <p>Lopinavir:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↓ 11%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>(inhibiția enzimelor CYP3A)</p>	<p>Utilizarea concomitentă de Aluvia cu rilpivirină determină o creștere a concentrațiilor plasmatice ale rilpivirinei, dar nu este necesară ajustarea dozei.</p>
<p><i>Antagonist CCR5 HIV</i></p>		
<p>Maraviroc</p>	<p>Maraviroc:</p> <p>ASC: ↑ 295%</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 97%</p> <p>Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir</p>	<p>În timpul utilizării concomitente cu Aluvia 400 mg/100 mg de două ori pe zi, doza de maraviroc trebuie scăzută la 150 mg de două ori pe zi.</p>
<p><i>Inhibitor de integrază</i></p>		
<p>Raltegravir</p>	<p>Raltegravir:</p> <p>ASC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>12</sub>: ↓ 30%</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

<i>Administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează HIV (IP)</i>		
Conform recomandărilor actuale de tratament, în general nu se recomandă tratamentul dublu cu inhibitori de protează.		
<p>Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg de două ori pe zi)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)</p> <p>sau</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg de două ori pe zi)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Fosamprenavir: Concentrațiile plasmatice de amprenavir scad semnificativ</p>	<p>Administrarea concomitentă de fosamprenavir în doze crescute (1400 mg, de două ori pe zi) cu Aluvia (533/133 mg de două ori pe zi), la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, comparativ cu administrarea dozelor standard de fosamprenavir/ritonavir, a determinat creșterea incidenței evenimentelor adverse gastro-intestinale și creșterea trigliceridelor fără creșterea eficacității virologice în cazul utilizării regimului combinat. Administrarea concomitentă a acestor medicamente nu este recomandată.</p> <p>Aluvia nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent amprenavir.</p>
<p>Indinavir, 600 mg de două ori pe zi</p>	<p>Indinavir: ASC: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ de 3,5 ori C<sub>max</sub>: ↓ (comparativ cu indinavir 800 mg de trei ori pe zi administrat în monoterapie)</p> <p>Lopinavir: ↔ (comparativ cu datele deja cunoscute)</p>	<p>Nu au fost stabilite dozele adecvate pentru acest tratament concomitent, în ceea ce privește eficacitatea și siguranța.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg de două ori pe zi</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg de două ori pe zi)</p>	<p>Lopinavir: ASC: ↓ 55% C<sub>min</sub>: ↓ 70% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente.</p>
<i>Medicamente antiacide</i>		
<p>Omeprazol (40 mg o dată pe zi)</p>	<p>Omeprazol: ↔</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei.</p>

Ranitidină (150 mg doză unică)	Ranitidină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Antagonist alfa<sub>1</sub> adrenergic</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile alfuzosinului.	Administrarea concomitentă de Aluvia și alfuzosin este contraindicată (vezi pct. 4.3) din cauza creșterii toxicității legate de alfuzosin, inclusiv hipotensiune arterială
<i>Analgezice</i>		
Fentanil	Fentanil Crește riscul apariției reacțiilor adverse (deprimare respiratorie, sedare) datorită concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea atentă a reacțiilor adverse (în special a deprimării respiratorii, dar, și a sedării) atunci când fentanil se administrează concomitent cu Aluvia.
<i>Antianginos</i>		
Ranolazină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă să crească concentrațiile ranolazinei.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu ranolazină (vezi pct. 4.3).
<i>Antiaritmice</i>		
Amiodaronă, Dronedaronă	Amiodaronă, Dronedaronă: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir .	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aluvia și amiodaronă sau dronedaronă (vezi pct. 4.3) deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor sau a altor reacții adverse grave.
Digoxină	Digoxină: Pot să crească concentrațiile plasmatice ca urmare a inhibării glicoproteinei-P de către lopinavir/ritonavir. Creșterea concentrațiilor plasmatice ale digoxinei poate diminua în timp,	Se impune precauție și se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de digoxină, dacă este posibil, în cazul administrării concomitente de Aluvia cu digoxină. Este necesară prudență deosebită atunci când se prescrie Aluvia pacienților tratați cu digoxină, deoarece

	datorită apariției inducției P <sub>gp</sub> .	efectul inhibitor acut al ritonavirului asupra P <sub>gp</sub> se așteaptă să crească semnificativ concentrațiile plasmatiche ale digoxinei. Inițierea tratamentului cu digoxină la pacienți tratați deja cu Aluvia este posibil să determine creșteri mai mici decât se așteaptă ale concentrațiilor plasmatiche de digoxină.
Bepridil, lidocaină forma cu administrare sistemică și chinidină	Bepridil, lidocaină forma cu administrare sistemică, chinidină: Concentrațiile plasmatiche pot să crească atunci când sunt administrate concomitent cu lopinavir/ritonavir.	Se impune precauție și atunci când este posibil, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche a medicamentului.
<i>Antibiotice</i>		
Claritromicină	Claritromicină: Se anticipează creșteri moderate ale ASC a claritromicinei ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	La pacienții cu insuficiență renală (ClCr <30 ml/min) trebuie luată în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi pct. 4.4). Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent claritromicină și Aluvia la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală.
<i>Medicamente antineoplazice</i>		
Afatinib  (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Afatinib: ASC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  Amplerea creșterii depinde de momentul administrării ritonavirului.  Din cauza PRCS (proteine rezistente la cancerul de sân/ABCG2) și inhibării puternice a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent afatinib și Aluvia. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru afatinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu afatinib.
Ceritinib	Concentrațiile serice pot	Este necesară prudență atunci

	să crească din cauza inhibării CYP3A și a P-gp de către lopinavir/ritonavir.	când se administrează concomitent ceritinib și Aluvia. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ceritinib pentru recomandări privind ajustarea dozelor. Monitorizați reacțiile adverse care sunt în legătură cu ceritinib.
Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, vincristină, vinblastină	Majoritatea inhibitorilor tirozin kinazei, așa cum sunt dasatinib și nilotinib, de asemenea, vincristină și vinblastină: Risc de creștere reacțiilor adverse din cauza concentrațiilor plasmatice crescute ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Monitorizare atentă a toleranței la aceste medicamente antineoplazice.
Venetoclax	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, având ca rezultat creșterea riscului de apariție a sindromului de liză tumorală la inițierea dozei și în timpul perioadei de creștere a dozei (vezi pct. 4.3 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax).  La pacienții care au terminat perioada de creștere a dozei și cărora li se administrează o doză constantă de venetoclax, se scade doza de venetoclax cu cel puțin 75% atunci când se utilizează inhibitori puternici ai CYP3A (pentru instrucțiuni privind doza, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru venetoclax). Pacienții trebuie să fie monitorizați atent pentru a observa semnele care au legătură cu toxicitatea

		venetoclaxului.
<i>Anticoagulante</i>		
Warfarină	Warfarină: Concentrațiile plasmatice ale warfarinei pot fi influențate în cazul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir ca urmare a inducției CYP2C9.	Se recomandă monitorizarea INR (raport internațional standardizat).
Rivaroxaban  (Ritonavir 600 mg de 2 ori pe zi)	Rivaroxaban: ASC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Ca urmare a inhibării CYP3A și gp-P de către lopinavir/ritonavir	Administrarea concomitentă de rivaroxaban și Aluvia poate crește expunerea la rivaroxaban, care poate crește riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea de rivaroxaban la pacienții care primesc tratament concomitent cu Aluvia (vezi pct. 4.4).
Vorapaxar	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de vorapaxar și Aluvia (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru vorapaxar).
<i>Anticonvulsivante</i>		
Fenitoină	Fenitoină: Concentrațiile plasmatice ale fenitoinii la starea de echilibru au scăzut ca urmare a inducției CYP2C9 și CYP2C19 de către lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: Concentrațiile plasmatice scad ca urmare a inducției CYP3A de către fenitoină.	Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent fenitoină cu Aluvia. Concentrația fenitoinii trebuie monitorizată atunci când se administrează concomitent cu Aluvia. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Aluvia atunci când se administrează concomitent cu fenitoină. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Aluvia nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent fenitoină.

<p>Carbamazepină și fenobarbital</p>	<p>Carbamazepină: Concentrațiile serice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Concentrațiile plasmatică pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către carbamazepină și fenobarbital.</p>	<p>Este necesară prudență atunci când se administrează concomitent carbamazepină sau fenobarbital cu Aluvia. Concentrațiile plasmatică de carbamazepină și de fenobarbital trebuie monitorizate atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Aluvia. Trebuie avută în vedere creșterea dozei de Aluvia atunci când se administrează concomitent cu carbamazepină sau fenobarbital. Nu există date clinice în ceea ce privește ajustarea dozei. Aluvia nu trebuie să se administreze o dată pe zi atunci când se utilizează concomitent carbamazepină și fenobarbital.</p>
<p>Lamotrigină și valproat</p>	<p>Lamotrigină: ASC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Ca urmare a inducerii glucuronoconjugării lamotriginei</p> <p>Valproat: ↓</p>	<p>Atunci când Aluvia și acidul valproic sau valproatul sunt administrate concomitent, pacienții trebuie atent monitorizați pentru un efect scăzut al AVP.</p> <p><u>La pacienții care încep sau opresc Aluvia în timp ce utilizează lamotrigină doză de întreținere:</u> poate fi necesar să se crească doza de lamotrigină dacă se adaugă Aluvia sau să se scadă dacă se întrerupe Aluvia; prin urmare, pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de lamotrigină, trebuie să se monitorizeze concentrația plasmatică a lamotriginei, în special înainte și timp de 2 săptămâni de la începerea sau întreruperea tratamentului cu Aluvia.</p> <p><u>La pacienții care utilizează deja Aluvia și încep tratamentul cu lamotrigină:</u> nu este necesară altă ajustare a</p>

		dozei de lamotrigină în afară de creșterea dozei recomandată.
<i>Antidepressive și anxiolitice</i>		
Trazodonă doză unică  (Ritonavir, 200 mg de două ori pe zi)	Trazodonă: ASC: ↑ de 2,4 ori S-au observat reacții adverse cum sunt greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă în cazul administrării concomitente de trazodonă și ritonavir.	Nu se cunoaște dacă combinația Aluvia determină o creștere similară a expunerii la trazodonă. Administrarea concomitentă trebuie făcută cu precauție și trebuie luată în considerare utilizarea unei doze mai mici de trazodonă.
<i>Antifungice</i>		
Ketoconazol și itraconazol	Ketoconazol, itraconazol: Concentrațiile serice pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă doze mari de ketoconazol și itraconazol (>200 mg pe zi).
Voriconazol	Voriconazol: Concentrațiile plasmatice pot să scadă.	Administrarea concomitentă de voriconazol cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi), atât cât conține și Aluvia, trebuie evitată, cu excepția cazurilor în care evaluarea raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea de voriconazol.
<i>Medicamente antigutoase</i>		
Colchicină doză unică  (Ritonavir 200 mg de două ori pe zi)	Colchicină: ASC: ↑ 3 ori C <sub>max</sub> : ↑ 1,8 ori Ca urmare a inhibării gp-P și/sau CYP3A4 de către ritonavir.	Administrarea concomitentă de Aluvia cu colchicină este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică din cauza creșterii potențiale a reacțiilor adverse grave și/sau care pun viața în pericol cum este toxicitatea neuromusculară a colchicinei (inclusiv rabdomioliză) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcția renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Aluvia. Consultați informațiile privind prescrierea pentru colchicină.
<i>Antihistaminice</i>		

Astemizol Terfenadină	Pot să crească concentrațiile serice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aluvia cu astemizol și terfenadină deoarece poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de aceste medicamente (vezi pct. 4.3).
<i>Antiinfecțioase</i>		
Acid fusidic	Acid fusidic:  Concentrațiile pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Administrarea concomitentă de Aluvia cu acid fusidic în afecțiunile dermatologice este contraindicată din cauza creșterii riscului de reacții adverse ale acidului fusidic, în special rabdomioliza (vezi pct. 4.3). Atunci când acesta se utilizează pentru infecțiile osteo-articulare, în cazul în care administrarea concomitentă este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă a reacțiilor adverse musculare (vezi pct. 4.4).
<i>Antimicobacteriene</i>		
Bedaquilină (doză unică)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi, doze multiple)	Bedaquilină: ASC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  În timpul administrării concomitente pe termen lung cu lopinavir/ritonavir, s-a observat un efect mai pronunțat al expunerii la bedaquilina plasmatică  Probabil din cauza inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă a bedaquilinei cu Aluvia trebuie evitată din cauza riscului de apariție a evenimentelor adverse ale bedaquilinei. Dacă beneficiul tratamentului depășește riscul, administrarea concomitentă de bedaquilină cu Aluvia trebuie să se facă cu precauție. Se recomandă monitorizarea mai frecventă a electrocardiografei și monitorizarea transaminazelor (vezi pct. 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului al bedaquilinei).
Delamanid (100 mg de două ori pe zi)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi)	Delamanid : ASC: ↑ 22%  DM-6705 (metabolitul activ al delamanid): ASC: ↑ 30%	Din cauza riscului prelungirii intervalului QT asociată cu DM-6705, dacă se consideră necesară administrarea concomitentă a delamanid cu Aluvia, se recomandă monitorizarea frecventă a ECG

	Un efect mai crescut la expunerea la DM-6705 poate fi observat în timpul administrării concomitente cu lopinavir/ritonavir.	pe parcursul întregii perioade de tratament cu delamanid (vezi 4.4 și consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru delamanid).
--	---	--

Rifabutină 150 mg o dată pe zi	Rifabutină (substanța activă și metabolitul său activ 25-O-dezacetil): ASC: ↑ de 5,7 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 3,5 ori	Atunci când se utilizează în asociere cu Aluvia, doza recomandată de rifabutină este de 150 mg de 3 ori pe săptămână în zile stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se impune monitorizarea atentă a reacțiilor adverse asociate rifabutinei, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri anticipate a expunerii la rifabutină. La pacienții la care doza de 150 mg de 3 ori pe săptămână nu este tolerată, se recomandă reducerea suplimentară a dozei de rifabutină la 150 mg de 2 ori pe săptămână în zile stabilite. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg administrată de două ori pe săptămână nu oferă o expunere optimă la rifabutină, determinând un risc de apariție a rezistenței la rifamicină și eșec terapeutic. Nu este necesară ajustarea dozei de Aluvia.
Rifampicină	Lopinavir: S-au observat scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir ca urmare a inducției CYP3A de către rifampicină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aluvia cu rifampicină, deoarece poate determina scăderi importante ale concentrațiilor plasmatice de lopinavir, care la rândul lor pot să reducă semnificativ efectul terapeutic al lopinavir. Ajustarea dozei de Aluvia la 400 mg/400 mg (de exemplu Aluvia 400/100 mg + ritonavir 300 mg) de două ori pe zi a permis compensarea efectului inductor al rifampicinei asupra CYP 3A4. Cu toate acestea, această ajustare a dozei poate fi asociată cu o creștere a ALT/AST și cu o creștere a tulburărilor gastrointestinale. Ca urmare, această administrare concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se

		consideră că este absolut necesară. Dacă s-a hotărât că această administrare concomitentă nu poate fi evitată, o doză mai mare de Aluvia de 400 mg/400 mg de două ori pe zi poate fi administrată concomitent cu rifampicina cu monitorizarea atentă a siguranței și a efectului terapeutic ale medicamentului. Doza de Aluvia trebuie crescută treptat numai după inițierea tratamentului cu rifampicină (vezi pct. 4.4).
<i>Antipsihotice</i>		
Lurasidonă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de lurasidonă.	Este contraindicată administrarea concomitentă cu lurasidonă (vezi pct. 4.3).
Pimozidă	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de pimozidă.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aluvia și pimozidă deoarece poate să crească riscul de apariție a tulburărilor hematologice grave sau a altor reacții adverse grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).
Quetiapină	Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir, se așteaptă creșterea concentrațiilor de quetiapină.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aluvia și quetiapină, deoarece poate crește efectele toxice ale quetiapinei.

<i>Bezodiazepine</i>		
Midazolam	Midazolam forma de administrare orală: ASC: ↑ de 13 ori Midazolam forma injectabilă: ASC: ↑ de 4 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Aluvia nu trebuie utilizat concomitent cu forma orală de midazolam (vezi pct. 4.3), în timp ce utilizarea concomitentă de Aluvia cu midazolam forma injectabilă trebuie făcută cu prudență. Dacă se administrează Aluvia concomitent cu midazolam forma injectabilă, această administrare trebuie făcută în secția de terapie intensivă (ATI) sau secții similare care asigură monitorizare clinică și abordare medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei de midazolam în special dacă se utilizează mai mult de o singură doză.
<i>Agonist beta<sub>2</sub>-adrenergic (cu durată lungă de acțiune)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: Se așteaptă creșterea concentrațiilor plasmatică ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Utilizarea concomitentă poate determina creșterea riscului de reacții adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de Aluvia cu salmeterol (vezi pct. 4.4).
<i>Blocante ale canalelor de calciu</i>		
Felodipină, nifedipină și nicarpidină	Felodipină, nifedipină și nicarpidină: Concentrațiile plasmatică pot să crească în urma inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Se recomandă monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Aluvia.

<i>Corticosteroidi</i>		
Dexametazonă	Lopinavir: Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inducției CYP3A de către dexametazonă.	Se recomandă monitorizarea clinică a eficacității antivirale atunci când aceste medicamente se administrează concomitent cu Aluvia.
Propionat de fluticazonă, budosonidă, trimacinolon în formele farmaceutice cu administrare inhalatorie, injectabilă sau intranasală	Propionat de fluticazonă, 50 µg intranasal de patru ori pe zi: Concentrațiile plasmatice: ↑ Concentrațiile cortizolului: ↓ 86%	Efecte de intensitate mai mare se anticipează în cazul administrării pe cale inhalatorie a propionatului de fluticazonă. S-au raportat efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienții care au utilizat concomitent ritonavir și propionat de fluticazonă pe cale intranasală sau inhalatorie; acest lucru se constată și în cazul altor corticosteroidi metabolizați de către izoenzima CYP3A a citocromului P450, de exemplu budosonidă și triamcinolon. În consecință, nu se recomandă administrarea concomitentă de Aluvia cu acești corticosteroidi, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectelor corticosteroide sistemice (vezi pct. 4.4). Trebuie luată în considerare fie scăderea dozei de corticosteroid și monitorizarea atentă a efectelor locale și sistemice, fie utilizarea unui corticosteroid care nu este metabolizat de către CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul întreruperii administrării corticosteroizilor, este posibil ca scăderea progresivă a dozelor să necesite o perioadă mai lungă de timp.
<i>Inhibitori de fosfodiesterază (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg de două ori pe	Avanafil: ASC: ↑ de 13 ori	Este contraindicată utilizarea avanafilului cu Aluvia (vezi pct.

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

	către lopinavir/ritonavir.	poate să crească riscul de apariție a aritmiilor grave determinate de acest medicament (vezi pct. 4.3).
<i>Antivirale cu acțiune directă asupra VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg o dată pe zi)	Elbasvir: ASC: ↑ 2,71-ori C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-ori C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-ori  Grazoprevir: ASC: ↑ 11,86-ori C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-ori C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-ori  (combinații de mecanisme inclusiv inhibarea CYP3A)  Lopinavir: ↔	Este contraindicată administrarea concomitentă de elbasvir/grazoprevir cu Aluvia (vezi pct. 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir  (25/150/100 mg o dată pe zi + 400 mg de două ori pe zi)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: ASC: ↑ 2,17-ori C <sub>max</sub> : ↑ 2,04-ori C <sub>trough</sub> : ↑ 2,36-ori  (inhibarea CYP3A/transportori eflux)  Dasabuvir: ↔  Lopinavir: ↔	Este contraindicată administrarea concomitentă.  Doza de lopinavir/ritonavir 800/200 mg o dată pe zi a fost administrată cu ombitasvir/paritaprevir/ritonavir cu sau fără dasabuvir. Efectul asupra DAA și lopinavirului a fost similar cu cel observat atunci când s-a administrat doza de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi (vezi pct. 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir  (25/150/100 mg o dată pe zi)  Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	Ombitasvir: ↔  Paritaprevir: ASC: ↑ 6,10-ori C <sub>max</sub> : ↑ 4,76-ori C <sub>trough</sub> : ↑ 12,33-ori  (inhibarea CYP3A/transportori eflux)  Lopinavir: ↔	
<i>Inhibitori ai proteazei VHC</i>		
Boceprevir 800 mg de trei ori pe	Boceprevir:	Nu se recomandă utilizarea

zi	<p>ASC: ↓ 45%  C<sub>max</sub>: ↓ 50%  C<sub>min</sub>: ↓ 57%</p> <p>Lopinavir:  ASC: ↓ 34%  C<sub>max</sub>: ↓ 30%  C<sub>min</sub>: ↓ 43%</p>	concomitentă de Aluvia cu boceprevir.
Simeprevir 200 mg zilnic (ritonavir 100 mg de două ori pe zi)	<p>Simeprevir:  ASC: ↑ 7,2 ori  C<sub>max</sub>: ↑ 4,7 ori  C<sub>min</sub>: ↑ 14,4 ori</p>	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Aluvia cu simeprevir.
Telaprevir 750 mg de trei ori pe zi	<p>Telaprevir:  ASC: ↓ 54%  C<sub>max</sub>: ↓ 53%  C<sub>min</sub>: ↓ 52%</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	Nu se recomandă utilizarea concomitentă de Aluvia cu telaprevir.
<i>Produse din plante medicinale</i>		
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )	<p>Lopinavir:  Concentrațiile plasmatice pot să scadă ca urmare a inhibării CYP3A de către preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare.</p>	<p>Preparatele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu lopinavir și ritonavir. Dacă un pacient utilizează deja sunătoare, administrarea acestora trebuie întreruptă și, dacă este posibil, se verifică încărcătura virală.</p> <p>Concentrațiile plasmatice de lopinavir și ritonavir pot să crească după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare. Este posibil ca doza de Aluvia să necesite ajustare. Efectul inductor poate persista cel puțin 2 săptămâni după oprirea tratamentului cu sunătoare (vezi pct. 4.3). Prin urmare, administrarea Aluvia poate să înceapă în condiții de siguranță la 2 săptămâni după întreruperea administrării preparatelor conținând sunătoare.</p>
<i>Imunosupresoare</i>		
Ciclosporină, sirolimus	Ciclosporină, sirolimus	Se recomandă monitorizarea cu

(rapamicină) și tacrolimus	(rapamicină), tacrolimus: Concentrațiile plasmatice pot să crească ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	frecvență mai mare a concentrațiilor terapeutice, până când concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente se stabilizează.
<i>Medicamente hipolipemiante</i>		
Lovastatină și simvastatină	Lovastatină, simvastatină: Creștere marcată a concentrațiilor plasmatice ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Deoarece concentrațiile plasmatice crescute ale inhibitorilor de HMG-CoA reductază pot determina miopatie, inclusiv rabdomioliză, asocierea acestor medicamente cu Aluvia este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Atorvastatină	Atorvastatină: ASC: ↑ de 5,9 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 4,7 ori Ca urmare a inhibării CYP3A de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă cu atorvastatină. Dacă utilizarea atorvastatinei este absolut necesară, trebuie să se administreze cea mai mică doză posibilă cu monitorizare atentă a reacțiilor adverse (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină, 20 mg o dată pe zi.	Rosuvastatină: ASC: ↑ de 2 ori C <sub>max</sub> : ↑ de 5 ori Deși rosuvastatina este metabolizată în proporție mică de CYP3A4, s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice a acesteia. Mecanismul acestei interacțiuni se poate datora inhibării proteinelor transportoare.	Este necesară precauție și trebuie luată în considerare reducerea dozei de rosuvastatină atunci când Aluvia se administrează concomitent (vezi pct. 4.4).
Fluvastatină sau pravastatină	Fluvastatină, pravastatină: Nu se anticipează interacțiuni relevante clinic. Pravastatina nu este metabolizată de CYP450. Fluvastatina este parțial metabolizată de	Dacă este indicat tratamentul cu un inhibitor de HMG-CoA reductază, se recomandă fluvastatina sau pravastatina.

	CYP2C9.	
<i>Opioide</i>		
Buprenorfină, 16 mg o dată pe zi	Buprenorfină: ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Metadonă	Metadonă: ↓	Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de metadonă.
<i>Contraceptive orale</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	În cazul administrării concomitente de Aluvia cu contraceptive care conțin etinilestradiol (indiferent de forma de prezentare a contraceptivului, de exemplu cel cu administrare orală sau sub formă de pastile), trebuie utilizate metode suplimentare de contracepție.
<i>Medicamente care ajută la renunțarea la fumat</i>		
Bupropionă	Bupropionă și metabolitul său activ, hidroxibupropionă: ASC și C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Acest efect poate fi ca urmare a inducției metabolismului bupropionei.	Dacă este absolut necesară administrarea concomitentă de Aluvia cu bupropionă, aceasta trebuie făcută cu monitorizare clinică atentă în ceea ce privește eficacitatea bupropionei, fără creșterea dozei recomandate, în pofida efectului inductor observat.

<i>Medicamente vasodilatatoare</i>		
Bosentan	<p>Lopinavir - ritonavir: Concentrațiile plasmatice ale lopinavir/ritonavir pot să scadă ca urmare a inducerii CYP3A4 de către bosentan.</p> <p>Bosentan: ASC: ↑ 5-ori C<sub>max</sub>: ↑ 6-ori Inițial, C<sub>min</sub> a bosentan: ↑ de aproximativ 48-ori. Ca urmare a inhibării CYP3A4 de către lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Trebuie precauție în cazul în care se administrează concomitent Aluvia cu bosentan.</p> <p>Atunci când Aluvia se administrează concomitent cu bosentan, mai ales în prima săptămână de administrare concomitentă, trebuie controlată eficacitatea tratamentului pentru HIV și pacienții trebuie monitorizați atent pentru toxicitatea asociată bosentanului.</p>
Riociguat	Concentrațiile serice pot să crească din cauza inhibării cyp3a și a p-gp de către lopinavir/ritonavir.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de riociguat și Aluvia (vezi pct. 4.4 și consultați rezumatul caracteristicilor produsului pentru riociguat).
<i>Alte medicamente</i>		
Pe baza profilului metabolice cunoscute, nu se anticipează interacțiuni semnificative clinic între Aluvia și dapsonă, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicină sau fluconazol.		

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

##### Sarcină

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

A fost studiată utilizarea lopinavir/ritonavir în timpul sarcinii la peste 3000 femei, inclusiv în timpul primului trimestru de sarcină la peste 1000 femei.

În supravegherea după punerea pe piață prin intermediul Registrului Antiretroviral al Gravidelor inițiat în ianuarie 1989, la un număr de peste 1000 femei expuse la Aluvia în timpul primului trimestru de sarcină nu s-a observat risc crescut de apariție a defectelor la naștere după expunere. Prevalența defectelor la naștere după expunerea la lopinavir în orice trimestru este comparabilă cu prevalența observată la populația generală. Nu s-a observat nicio caracteristică a defectelor la naștere sugestivă pentru o etiologie comună. Studiile efectuate la animale au indicat o toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Pe baza datelor menționate, este puțin probabil un risc malformativ la om. Dacă este necesar din punct de vedere clinic, lopinavir se poate utiliza în timpul sarcinii.

##### Alăptare

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

#### Fertilitate

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

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

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### a. Rezumatul profilului de siguranță

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

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în legătură cu Aluvia în timpul studiilor clinice au fost diaree, greață, vărsături, hipertrigliceridemie și hipercolesterolemie. Diareea, greața și vărsăturile pot să apară la începutul tratamentului, în timp ce hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia pot să apară mai târziu, pe parcursul tratamentului. În studiile clinice de fază II-IV, reacțiile adverse legate de tratament au dus la retragerea prematură din studiu a 7% dintre subiecți.

Este important de reținut că s-au raportat cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu Aluvia, inclusiv la cei care au dezvoltat hipertrigliceridemie. În plus, în timpul tratamentului cu Aluvia s-au raportat cazuri rare de creșteri ale intervalului PR (vezi pct. 4.4).

##### b. Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse

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

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

Evenimentele notate ca având frecvența “Necunoscută” au fost identificate în timpul supravegherii după punerea pe piață.

<b>Reacții adverse în studii clinice și după punerea pe piață la pacienți adulți</b>		
<b>Aparate, organe și sisteme</b>	<b>Frecvența</b>	<b>Reacția adversă</b>
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Infecții ale căilor respiratorii superioare

	Frecvente	Infecții ale căilor respiratorii inferioare, infecții cutanate inclusiv celulită, foliculită și furuncul
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, leucopenie, neutropenie, limfadenopatie
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate, inclusiv urticarie și angioedem
	Mai puțin frecvente	Sindrom inflamator de reconstrucție imună
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipogonadism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Modificări ale glicemiei, inclusiv diabet zaharat, hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie, scădere ponderală, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, creștere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
	Mai puțin frecvente	Coșmaruri, scădere a libidoului
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee (inclusiv migrenă), neuropatie (inclusiv neuropatie periferică), amețeli, insomnie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, convulsii, disgeuzie, ageuzie, tremor
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Ateroscleroză manifestată prin infarct miocardic, bloc atrioventricular, insuficiență tricuspidiană
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață
	Frecvente	Pancreatită <sup>1</sup> , vărsături, boală de reflux gastroesofagian, gastroenterită și colită, dureri abdominale (regiunea superioară și inferioară), distensie abdominală, dispepsie, hemoroizi, flatulență

	Mai puțin frecvente	Hemoragie gastro-intestinală inclusiv ulcer gastric și duodenal, duodenită, gastrită și rectoragie, stomatită și ulcerații bucale, incontinență fecală, constipație, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hepatită inclusiv creșteri ale AST, ALT și GGT
	Mai puțin frecvente	Steatoză hepatică, hepatomegalie, colangită, hiperbilirubinemie
	Necunoscută	Icter
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Eruptie cutanată tranzitorie inclusiv erupție cutanată maculopapulară, dermatită/erupție cutanată inclusiv eczemă și dermatită seboreică, transpirații nocturne, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, capilarită, vasculită
	Necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Mialgie, durere musculară și osoasă inclusiv artralgie și dorsalgie, tulburări musculare cum sunt slăbiciune musculară și spasme musculare
	Mai puțin frecvente	Rabdomioliză, osteonecroză
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Scădere a clearance-ului creatininei, nefrită, hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Disfuncție erectilă, tulburări ale menstruației - amenoree, menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate inclusiv astenie

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

### c. Descrierea reacțiilor adverse menționate

S-a raportat sindrom Cushing la pacienții care utilizează ritonavir concomitent cu propionat de fluticazonă administrat pe cale inhalatorie sau intranasală; de asemenea, acest sindrom poate să apară și la alți corticosteroizi metabolizați pe calea izoenzimei CYP3A a citocromului P450 3A, de exemplu budesonidă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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

### Parametrii metabolici

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

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

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

#### d. Copii și adolescenți

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: [www.amed.md](http://www.amed.md) sau e-mail: [farmacovigilenta@amed.md](mailto:farmacovigilenta@amed.md)

### **4.9 Supradozaj**

Până în prezent, la om există experiență limitată privind supradozajul acut cu Aluvia.

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

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Lopinavirul este responsabil de activitatea antivirală a Aluvia. Lopinavirul este un inhibitor al proteazelor HIV-1 și HIV-2. Inhibarea proteazei HIV previne scindarea poliproteinei *gag-pol* și are drept rezultat producerea de particule virale imature, neinfecante.

### Modificări ale electrocardiograamei

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

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

### Activitate antivirală *in vitro*

Activitatea antivirală *in vitro* a lopinavirului împotriva tulpinilor HIV de laborator și clinice a fost evaluată pe liniile celulare limfoblastice infectate acut, respectiv pe limfocitele din sângele periferic. În absența serului uman, valoarea medie CE<sub>50</sub> a lopinavirului împotriva a cinci tulpini de laborator de HIV-1 diferite, a fost de 19 nM. În absența și în prezența serului uman 50%, valoarea medie CE<sub>50</sub> a lopinavirului împotriva HIV-1<sub>HIB</sub> pe celule MT<sub>4</sub> a fost de 17 nM, respectiv 102 nM. În absența serului uman, valoarea medie CE<sub>50</sub> a lopinavirului a fost de 6,5 nM față de câteva tulpini clinice de HIV-1.

### Rezistență

#### *Selectarea rezistenței in vitro*

S-au selectat tulpini HIV-1 cu sensibilitate scăzută la lopinavir. *In vitro*, s-au efectuat treceri seriate ale HIV-1 cu lopinavir în monoterapie și cu lopinavir plus ritonavir, în proporții corespunzătoare celor observate pentru intervalele de concentrații plasmatice realizate de tratamentul cu Aluvia. Analizele genotipice și fenotipice ale virusurilor selectate în urma acestor treceri seriate sugerează că prezența ritonavirului, în aceste raporturi de concentrație, nu are o influență măsurabilă asupra selecției virusurilor rezistente la lopinavir. În ansamblu, caracteristicile *in vitro* ale rezistenței fenotipice încrucișate între lopinavir și alți inhibitori de protează sugerează că sensibilitatea scăzută la lopinavir se corelează strâns cu sensibilitate scăzută la ritonavir și indinavir, dar nu și cu sensibilitatea scăzută la amprenavir, saquinavir și nelfinavir.

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

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

#### *Analiza rezistenței la pacienții tratați anterior cu IP*

În 2 studii de Fază II și unul de Fază III, selecția rezistenței la lopinavir la pacienții cu lipsa răspunsului terapeutic anterior la inhibitorii de protează s-a caracterizat prin analizarea tulpinilor longitudinale de la

19 subiecți tratați anterior cu inhibitori de protează care au prezentat supresie virală incompletă sau recădere ulterioară la răspunsul inițial la Aluvia și care a demonstrat rezistență crescută *in vitro* între faza inițială și recădere (definit ca apariție a noi mutații sau schimbare de 2 ori a susceptibilității fenotipice la lopinavir). Creșterea rezistenței a fost cel mai des întâlnită la pacienții ale căror tulpini virale inițiale au avut câteva mutații asociate inhibitorilor de protează, dar o scădere a susceptibilității la lopinavir în faza inițială, mai mică de 40 ori. Mutațiile V82A, I54V și M46I au fost cel mai des întâlnite. Au fost observate de asemenea mutațiile L33F, I50V și V32I combinată cu I47V/A. 19 tulpini virale au demonstrat o creștere de 4,3 ori a  $CI_{50}$  comparativ cu tulpinile inițiale (de 6,2 până la 43 ori, comparativ cu virusul sălbatic).

Corelații genotipice ale sensibilității fenotipice reduse la lopinavir la virusurile selectate de alți inhibitori de protează. Activitatea antivirală a lopinavirului a fost evaluată *in vitro* împotriva a 112 tulpini clinice obținute de la pacienți cu absența răspunsului terapeutic la unul sau mai mulți inhibitori de protează. Următoarele mutații ale proteazei HIV au fost asociate cu sensibilitate redusă *in vitro* la lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V și L90M. Valoarea mediană  $CE_{50}$  a lopinavirului împotriva tulpinilor cu 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 și 8 - 10 mutații la pozițiile de mai sus ale aminoacizilor, a fost de 0,8, 2,7, 13,5 și 44,0 ori mai mare decât  $CE_{50}$  împotriva tipului sălbatic de HIV. Toate cele 16 virusuri care au avut modificări de peste 20 ori mai mari ale sensibilității, au prezentat mutații la pozițiile 10, 54, 63 plus 82 și/sau 84. În plus, ele au prezentat o valoare mediană de 3 mutații la pozițiile aminoacizilor 20, 24, 46, 53, 71 și 90. În plus față de mutațiile descrise mai sus, au fost observate mutațiile V32I și I47A ale tulpinilor de recădere cu reducerea susceptibilității la lopinavir la pacienții care au primit tratament cu Aluvia și au fost tratați anterior cu inhibitori de protează și au fost observate mutațiile I47A și L76V în tulpinile de recădere cu reducerea sensibilității la lopinavir la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Aluvia.

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

#### *Activitatea antivirală a Aluvia la pacienți care nu au răspuns la tratamentul cu inhibitori de protează*

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

#### Rezistență încrucișată

Activitatea inhibitorilor de protează asupra tulpinilor care au dezvoltat rezistență crescută la lopinavir după tratamentul cu Aluvia la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează: În 3 studii de Fază II și unul de Fază III cu Aluvia, efectuate la pacienții tratați anterior cu inhibitori de protează, prezența rezistenței încrucișate la alți inhibitori de protează a fost analizată la 18 tulpini de recădere care au

demonstrat evoluția rezistenței la lopinavir. Valoarea mediană a  $CI_{50}$  a lopinavirului pentru aceste 18 tulpini inițiale și de recădere a fost de 6,9 și respectiv de 63 ori comparativ cu tipul sălbatic de virus. În general, tulpinile de recădere fiecare a menținut (dacă a fost rezistență încrucișată inițială) și dezvoltat rezistență încrucișată importantă la indinavir, saquinavir și atazanavir. A fost notată o scădere redusă a activității amprenavirului, cu o creștere mediană a  $CI_{50}$  de la 3,7 la 8 ori pentru tulpinile virale inițiale și respectiv tulpinile de recădere. Tulpinile au menținut susceptibilitatea la tipranavir cu o creștere mediană a  $CI_{50}$  a tulpinilor inițiale și de recădere, de 1,9 și respectiv 1,8 ori, comparativ cu tipul sălbatic de virus. Pentru informații suplimentare privind utilizarea tipranavirului în tratamentul infecției cu HIV-1 rezistent la lopinavir, inclusiv indicatorii răspunsului genotipic, vă rugăm consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului al Aptivus.

### Rezultate clinice

Efectele Aluvia (în asocieri cu alte antiretrovirale) asupra markerilor biologici (valorile plasmaticice ale ARN HIV și numărul  $CD_4$ +celule T) s-au investigat în studii controlate cu Aluvia pe o durată de 48 până la 360 săptămâni.

### *Utilizare la adulți*

#### Pacienți fără tratament antiretroviral anterior

Studiul M98-863 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat la 653 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale, la care s-a administrat Aluvia (400/100 mg de două ori pe zi) comparativ cu nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) plus stavudină și lamivudină. Valoarea medie a numărului inițial de  $CD_4$ +celule T a fost de 259 celule/ $mm^3$  (interval: între 2 și 949 celule/ $mm^3$ ) și ARN HIV-1 mediu inițial din plasmă a fost 4,9  $\log_{10}$  copii/ml (interval: între 2,6 și 6,8  $\log_{10}$  copii/ml).

Tabel 1

<b>Rezultate în săptămâna 48: Studiul M98-863</b>		
	<b>Aluvia (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
ARN HIV <400 copii/ml*	75%	63%
ARN HIV <50 copii/ml*†	67%	52%
Creștere medie față de numărul inițial de $CD_4$ +celule T (celule/ $mm^3$ )	207	195

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

†  $p < 0,001$

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

Studiul M05-730 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric în care s-a comparat tratamentul cu Aluvia 800/200 mg o dată pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină cu tratamentul cu Aluvia 400/100 mg de două ori pe zi în asociere cu tenofovir DF și emtricitabină la 664 pacienți netratați anterior cu antiretrovirale. Având în vedere interacțiunea farmacocinetică între Aluvia și tenofovir, rezultatele acestui studiu nu se pot extrapola la tratamentul cu Aluvia administrat cu alte antiretrovirale (vezi pct. 4.5). Pacienții au fost randomizați în proporție de 1:1 și au primit 800/200 mg Aluvia o dată pe zi (n=333) sau 400/100 mg Aluvia de două ori pe zi (n=331). Stratificarea ulterioară în cadrul fiecărui grup a fost de 1:1 (comprimate versus capsule moi). Pacienților li s-au administrat ori comprimate ori capsule moi timp de 8 săptămâni, apoi tuturor pacienților li s-au administrat comprimate o dată pe zi sau de două ori pe zi în perioada de studiu rămasă. Pacienților li s-a administrat emtricitabină 200 mg o dată pe zi și tenofovir DF 300 mg o dată pe zi. Non-inferioritatea, așa cum a fost definită prin protocol, a regimului de doză o dată pe zi, comparat cu regimul de doză de două ori pe zi, la săptămâna 48, a fost demonstrată valoarea inferioară a intervalului de siguranță de 95% pentru diferența dintre proporțiile de subiecți responderi (o dată pe zi minus de două ori pe zi) a exclus -12%. Vârsta medie a pacienților înrolați a fost de 39 ani (interval: 19 până la 71); 75% au fost caucazieni și 78% au fost bărbați. Valoarea medie inițială a numărului de celule CD<sub>4</sub>+celule T a fost de 216 celule/mm<sup>3</sup> (interval: 20 până la 775 celule/mm<sup>3</sup>) și valoarea inițială a HIV-1 ARN plasmatic a fost de 5,0 log<sub>10</sub> copii/ml (interval: 1,7 până la 7,0 log<sub>10</sub> copii/ml).

Tabel 2

<b>Răspuns virologic la pacienții înrolați în studiu în săptămâna 48 și săptămâna 96</b>						
	<b>Săptămâna 48</b>			<b>Săptămâna 96</b>		
	<b>O dată pe zi</b>	<b>De două ori pe zi</b>	<b>Diferența [95%ÎÎ]</b>	<b>O dată pe zi</b>	<b>De două ori pe zi</b>	<b>Diferența [95%ÎÎ]</b>
CN= Eșec	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]
Date observaționale	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]
Creștere medie față de numărul inițial de CD <sub>4</sub> +celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

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

De asemenea, răspunsul virologic susținut la Aluvia (în asociere cu inhibitorii nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază) a fost observat în cadrul unui studiu de mică amploare de fază II (M97-720), efectuat timp de 360 săptămâni de tratament. În acest studiu au fost tratați inițial o sută de pacienți (din care 51 pacienți au primit 400/100 mg de două ori pe zi și 49 pacienți au primit fie 200/100 mg de două ori pe zi, fie 400/200 mg de două ori pe zi). Între săptămâna 48 și 72, toți pacienții au fost incluși în studiul deschis Aluvia și au primit o doză de 400/100 mg de două ori pe zi. Treizeci și nouă pacienți (39%) au întrerupt studiul, incluzând cei 16 (16%) care au întrerupt studiul datorită evenimentelor adverse, dintre acestea, unul a condus la deces. Șaizeci și unul pacienți au terminat studiul (35 pacienți au primit doza recomandată de 400/100 mg de două ori pe zi pe tot parcursul studiului).

Tabel 3

<b>Rezultate în săptămâna 360: Studiul M97-720</b>	
	<b>Aluvia (N=100)</b>
ARN HIV <400 copii/ml	61%
ARN HIV <50 copii/ml	59%
Creștere medie față de numărul inițial de CD <sub>4</sub> +celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	501

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

#### Pacienți cu tratament antiretroviral anterior

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

Tabel 4

<b>Răspuns virologic în săptămâna 48 la pacienți înrolați în studiul 802</b>			
	<b>O dată pe zi</b>	<b>De două ori pe zi</b>	<b>Diferența [95%ÎÎ]</b>

CN= Eșec	171/300 (57%)	161/229 (53,8%)	3,2% [-4,8%; 11,1%]
Date observaționale	171/225(76%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%; 11,9%]
Creștere medie față de numărul inițial de CD <sub>4</sub> +celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	135	122	

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

#### *Utilizare la copii*

M98-940 a fost un studiu deschis, în care s-a folosit forma farmaceutică lichidă de Aluvia la 100 copii, netratați anterior (44%) și tratați anterior (56%) cu antiretrovirale. Toți pacienții nu au fost tratați anterior cu inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază. Pacienții au fost randomizați, fie pentru 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir pe m<sup>2</sup>, fie pentru 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir pe m<sup>2</sup>. De asemenea, la pacienții netratați anterior cu antiretrovirale s-a administrat INRT. La pacienții tratați anterior s-a administrat nevirapină plus cel mult doi inhibitori nucleozidici de revers transcriptază. Siguranța, eficacitatea și profilele farmacocinetice ale celor două regimuri terapeutice au fost evaluate după 3 săptămâni de tratament la fiecare subiect. Ulterior, toți pacienții au continuat cu doza de 300/75 mg pe m<sup>2</sup>. Vârsta medie a pacienților a fost de 5 ani (interval 6 luni până la 12 ani), 14 pacienți având vârsta mai mică de 2 ani și 6 pacienți având vârsta de un an sau mai puțin. Valoarea medie inițială a numărului celulelor CD<sub>4</sub>+celule T a fost de 838 celule/mm<sup>3</sup> și valoarea medie inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,7 log<sub>10</sub> copii/ml.

Tabel 5

<b>Rezultate în săptămâna 48: Studiu M98-940</b>		
	<b>Pacienți netratați anterior cu ARV (N=44)</b>	<b>Pacienți tratați anterior cu ARV (N=56)</b>
ARN HIV <400 copii/ml	84%	75%
Creștere medie față de numărul inițial de CD <sub>4</sub> +celule T (celule/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 este un studiu multicentric prospectiv, randomizat, deschis care a evaluat profilul farmacocinetic, eficacitatea și siguranța administrării de două ori pe zi comparativ cu administrarea o dată pe zi a dozei de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimate, în funcție de greutate, ca parte componentă a tratamentului antiretroviral (TARC) la copii infectați HIV-1 cu

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

### Absorbție

Administrarea repetată a dozelor de 400/100 mg Aluvia de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, fără restricție de alimente, a realizat la aproximativ 4 ore după administrare, o valoare medie a concentrației plasmatică maxime  $\pm$  DS pentru lopinavir ( $C_{max}$ ) de  $12,3 \pm 5,4$   $\mu$ g/ml. Concentrația plasmatică medie la starea de echilibru înaintea dozei de dimineață a fost de  $8,1 \pm 5,7$   $\mu$ g/ml. ASC a lopinavirului în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie de  $113,2 \pm 60,5$   $\mu$ g•h/ml. La om, biodisponibilitatea absolută a lopinavirului în combinație cu ritonavirul nu a fost stabilită.

### Efectele alimentelor asupra absorbției după administrare orală

Administrarea unei doze unice de 400/100 mg Aluvia comprimate cu o masă bogată în lipide (872 kcal, 56% provenite din grăsimi) comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar nu s-a asociat cu modificări semnificative ale  $C_{max}$  și ale  $ASC_{inf}$ . De aceea, comprimatele de Aluvia pot fi administrate cu sau fără alimente. De asemenea, s-a dovedit că medicamentul Aluvia comprimate are o variabilitate farmacocinetică mai mică în toate condițiile de alimentație comparativ cu Aluvia capsule moi.

### Distribuție

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

### Biotransformare

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

### Eliminare

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

Doza o dată pe zi: a fost evaluată farmacocinetica Aluvia, doza administrată o dată pe zi, la pacienții infectați cu HIV care nu au primit anterior tratament antiretroviral. S-a administrat Aluvia 800/200 mg în asociere cu emtricitabină 200 mg și tenofovir DF 300 mg ca parte a tratamentului administrat o dată pe zi. Doze repetate de Aluvia 800/200 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni fără restricție de alimente (n=16) au avut ca rezultat la 6 ore după administrare, o medie $\pm$ DS a concentrației plasmatice maxime ( $C_{\max}$ ) a lopinavir de  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ . Media valorilor minime a concentrației la starea de echilibru înainte de doza administrată dimineața a fost de  $5,5 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ . ASC a lopinavir în timpul intervalului de 12 ore între doze a fost în medie  $206,5 \pm 89,7$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Copii*

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

Regimul de  $230/57,5$   $\text{mg/m}^2$  de două ori pe zi fără nevirapină și cel de  $300/75$   $\text{mg/m}^2$  de două ori pe zi cu nevirapină au determinat concentrații plasmatice de lopinavir asemănătoare cu cele obținute la pacienții adulți cu un regim de 400/100 mg de două ori pe zi fără nevirapină.

### *Sex, rasă și vârstă*

Farmacocinetica Aluvia nu a fost studiată la vârstnici. La pacienții adulți nu s-a observat nici o diferență farmacocinetică legată de vârstă sau de sex. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice în funcție de rasă.

### *Sarcina și postpartum*

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

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

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

Tabel 6

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

### *Insuficiență renală*

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

### *Insuficiență hepatică*

Parametrii farmacocinetici în starea de echilibru pentru lopinavir la pacienții infectați cu HIV cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată comparativ cu pacienții infectați cu HIV cu funcție hepatică

normală în condițiile administrării de doze multiple de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi. S-a observat o creștere limitată a concentrației lopinavirului total cu aproximativ 30%, fără relevanță clinică (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

La șobolan, la doze materne toxice, s-au observat embriofetotoxicitatea (pierderea sarcinii, viabilitate redusă a fătului, scăderea greutateii fătului, frecvența crescută a malformațiilor scheletice) și toxicitatea în dezvoltarea postnatală (scăderea ratei de supraviețuire a puilor). Expunerea sistemică la lopinavir/ritonavir la doze toxice materne și la doze toxice asupra dezvoltării a fost mai mică decât expunerea terapeutică la om.

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului:

Copovidonă

Laurat de sorbitan

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearil fumarat de sodiu

#### Film:

Hipromeloză

Dioxid de titan

Macrogol 400 (Propilenglicol 400)

Hidroxiopropilceluloză

Talc

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Macrogol 3350 (Propilenglicol 3350)

Oxid galben de fer (E 172)

Polisorbat 80

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

36 luni.

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C

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

Flacoane din polietilenă de înaltă densitate, închise cu capace din propilenă. Fiecare flacon conține 120 comprimate.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj:

- 1 flacon a 120 comprimate
- Ambalaj multiplu care conține 360 comprimate filmate (3 flacoane a câte 120 comprimate filmate).

Ambalaj cu blistere: blistere din policlorură de vinil (PVC) acoperite cu folie din fluoropolimer.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj:

- Cutie cu 120 comprimate filmate
- Ambalaj multiplu care conține 120 comprimate filmate (3 cutii a câte 40 comprimate filmate).

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DETINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH, Elveția.

Neuhofstrasse 23, 6341 Baar

**8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE**  
24006

**9. DATA AUTORIZĂRII**  
16.11.2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**  
Mai 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>