

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Гордієнко В.В.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення
№ _____ від 25.10.2017.
UA/16412/01/01

АЛУВІА 200 мг/50 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА МЕДИЧНОГО ПРОДУКТУ

Алувіа 200 мг/50 мг таблетки вкриті плівковою оболонкою

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка містить лопінавіру 200 мг та ритонавіру 50 мг.
Для повного переліку допоміжних речовин, див. розділ 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки вкриті плівковою оболонкою.
Червоного кольору, з тисненням з одного боку таблетки логотипу компанії Abbott і «AL».

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Алувіа призначається у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ-1) інфікованих дорослих, підлітків та дітей старше 2х років.
Вибір препарату Алувіа для лікування ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів які раніше отримували інгібітори протеази, повинен базуватися на індивідуальному тесті на вірусну стійкість та історію лікування пацієнтів (див. розділи 4.4 та 5.1).

4.2 Спосіб застосування та дози

Алувію повинні призначати лікарі, які мають досвід лікування ВІЛ-інфекції.
Таблетки слід ковтати цілими, не розжовувати, не розламувати та не подрібнювати.

Дозування

Дорослі та підлітки

Рекомендована стандартна доза таблеток Алувії - 400/100 мг (2 таблетки по 200/50 мг) 2 рази на добу, незалежно від прийому їжі або 800/200 мг (4 таблетки по 200/50 мг) 1 раз на добу, незалежно від прийому їжі пацієнтам з менш ніж трьома лопінавір-асоційованими мутаціями. Існує недостатньо даних для рекомендацій застосування препарату 1 раз на добу у дорослих пацієнтів з трьома або більше лопінавір-асоційованими мутаціями, див. розділ 5.1 для повного опису населення і слід враховувати ризик меншої стійкості вірусологічного придушення (див. розділ 5.1) та підвищений ризик розвитку діареї (див. розділ 4.8) у порівнянні з рекомендованим стандартним застосуванням два рази на добу.

Діти від 2-х років

Дітям з масою тіла 40 кг і більше або з площею поверхні тіла (ППТ)* 1,4 м² або більше застосовують дорослу дозу 400/100 мг 2 рази на добу

Рекомендовані дози для дітей з масою тіла менш ніж 40 кг або з ППТ від 0,5 до 1,4 м² та які можуть проковтнути таблетку цілою, дивіться загальну характеристику лікарського засобу Алувіа 100мг/25мг. Не слід застосовувати Алувію 1 раз на добу дітям (див. розділ 5.1).

* Площа поверхні тіла (ППТ) може бути розрахована за такою формулою:

$$\text{ППТ (м}^2\text{)} = \sqrt{(\text{зріст (см)} \times \text{маса тіла (кг)}) / 3600}$$

Діти віком до 2-х років



Безпеку та ефективність Алувії у дітей віком до 2 років не встановлено. Існують обмежені дані про фармакокінетику лопінавіру/ритонавіру в такій популяції, але рекомендацій щодо дозування зробити неможливо.

Супутня терапія: ефавіренз, невірапін.

Таблиця нижче містить рекомендації щодо дозування Алувії залежно від ППТ при супутньому застосуванні ефавірензу, невірапіну у дітей.

Дозування Алувії дітям при супутній терапії ефавірензом та невірапіном	
ППТ (м ²)	Рекомендована доза лопінавір/ритонавіру (мг) два рази на день. Необхідна доза може бути досягнута шляхом використання двох форм препарату Алувіа: 100/25 мг та 200/50 мг*.
від ≥ 0,5 до < 0,8	200/50 мг
від ≥ 0,8 до < 1,2	300/75 мг
≥ 1,2 до < 1,4	400/100 мг
≥ 1,4	500/125 мг

*Алувіа таблетки слід ковтати цілими, не розжовувати, не розламувати та не подрібнювати.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з легким та помірним ступенем порушення функції печінки концентрація лопінавіру у плазмі крові зростає приблизно на 30 %, що не має клінічного значення (див розділ 5.2). Дані щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки відсутні. Алівію не потрібно назначати таким пацієнтам (див. розділ 4.3).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Оскільки нирковий кліренс лопінавіру і ритонавіру незначний, збільшення плазмових концентрацій у пацієнтів з порушенням функції нирок не очікується. Оскільки лопінавір і ритонавір мають високий ступінь зв'язування з білками плазми, малоймовірно, що вони будуть видалятися шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу.

Вагітність та післяпологовий період

- Корекція дози не потрібна під час вагітності та в післяпологовий період.
- Прийом лопінавір/ритонавіру один раз на день не показаний вагітним жінкам через відсутність фармакокінетичних та клінічних даних.

Спосіб застосування

Таблетки Алувії застосовуються внутрішньо, їх слід ковтати цілими, не розжовувати, не розламувати та не подрібнювати. Можна застосовувати незалежно від прийому їжі.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до активного інгредієнту або до будь-якого неактивного компонента препарату.

Тяжке порушення функції печінки.

Алувіа містить лопінавір і ритонавір, які є інгібіторами ізоферменту СYP3A цитохрому P450. Лопінавір/ритонавір не можна застосовувати одночасно з препаратами, кліренс яких значною мірою залежить від активності СYP3A і підвищення концентрації яких у плазмі крові може спричинити появу серйозних та/або таких, що загрожують життю, реакцій. До переліку таких лікарських засобів входять:

Збільшення рівнів супутніх лікарських засобів:

Антагоніст альфа ₁ -адренорецепторів	Альфузозин.	Підвищується концентрація альфузозину в плазмі крові, що може призвести до тяжкої артеріальної гіпотензії (див. розділ 4.5).
Антиангінальні засоби.	Ранолазин.	Підвищується концентрація ранолазину в плазмі крові, що може призвести до серйозних та/або життєзагрозливих реакцій.
Антиаритмічні засоби.	Аміодарон, дронедазон.	Підвищується концентрація аміодарону та дронедазону в плазмі крові, як наслідок, підвищення ризику аритмій чи інших серйозних небажаних реакцій.
Антибіотики.	Фусидова кислота.	Підвищується концентрація фусидової кислоти в плазмі крові. Одночасне застосування фусидовою кислотою протипоказане при дерматологічних



		інфекціях.
Протиракові засоби.	Венетоклакс.	Збільшується плазмова концентрація венетоклаксу. Підвищується ризик виникнення синдрому лізису пухлини при ініціальній дозі і під час фази насичення. Для пацієнтів, які завершили фазу насичення і знаходяться на підтримуючій добовій дозі венетоклаксу, необхідно зменшити дозу венетоклаксу щонайменше на 75% при застосуванні з сильними інгібіторами СУРЗА (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу венетоклакс).
Протиподагричні засоби.	Колхіцин.	Підвищується концентрація колхіцину в плазмі крові, що може призвести до розвитку серйозних та/або таких, що загрожують життю, реакцій у пацієнтів з порушенням роботи нирок та/або печінки.
Антигістамінні засоби.	Астемізол, терфенадин.	Підвищуються концентрації астемізолу та терфенадину в плазмі крові. Як наслідок, підвищується ризик серйозних аритмій, викликаних цими речовинами.
Антипсихотичні/нейролептичні засоби.	Луразидон.	Підвищується концентрація луразидону в плазмі крові, що може призвести до серйозних та/або життєзагрозливих реакцій.
	Пімозид.	Підвищується концентрація пімозиду в плазмі крові. Як наслідок, підвищення ризику серйозних відхилень з боку системи кровотворення чи інших серйозних небажаних явищ, викликаних цією речовиною.
	Кветіапін.	Підвищення концентрації кветіапіну в плазмі крові може призвести до коми.
Алкалоїди ріжків.	Дигідроерготамін, ергоновін, ерготамін, метилергоновін.	Підвищення концентрації похідних ріжків в плазмі крові може спричинити гостру ерготоксичність, включаючи спазм судин та ішемію.
Засоби, що діють на моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ).	Цизаприд.	Підвищується концентрація цизаприду в плазмі крові. Як наслідок, підвищується ризик виникнення серйозних аритмій, викликаних цією речовиною.
Противірусні препарати прямої дії проти вірусу гепатиту С.	Елбасвір/гразопревір.	Підвищується ризик збільшення рівня АЛТ.
	Омбітасвір/паритапревір/ритонавір з або без дасабувіру	Підвищується концентрації паритапревіру в плазмі крові. Як наслідок, підвищується ризик збільшення рівня АЛТ.
Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази.	Ловастатин, симвастатин.	Підвищується концентрації ловастатину та симвастатину в плазмі крові. Як наслідок, підвищується ризик розвитку міопатії, включаючи рабдоміоліз.
Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ5).	Аванафіл.	Підвищується концентрація аванафілу в плазмі крові.
	Силденафіл.	Противоказаний лише у випадку застосування для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ). Підвищує концентрацію силденафілу в плазмі крові. Відтак, підвищений ризик розвитку побічних реакцій з боку силденафілу, включаючи артеріальну гіпотензію і синкопе.
	Варденафіл.	Підвищується концентрація варденафілу в плазмі крові.
Седативні/снодійні	Пероральний	Підвищуються концентрації перорального



засоби	мідазолам, тріазолам.	мідазоламу та тріазоламу в плазмі крові. Як наслідок, підвищення ризику розвитку надмірного седативного ефекту й респіраторної недостатності, викликаних цими речовинами. Застереження щодо парентерального застосування мідазоламу див. розділ: «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
Зменшення рівня лікарського засобу лопінавір/ритонавіру		
Препарати рослинного походження	Звіробій продірявлений.	Існує ризик того, що рослинні препарати, які містять звіробій продірявлений (<i>Hypericum perforatum</i>), знижують концентрації і клінічний ефект лопінавіру та ритонавіру

4.4 Особливі заходи безпеки

Пацієнти з супутніми захворюваннями.

Порушення функції печінки.

Безпека та ефективність лопінавір/ритонавіру у пацієнтів зі значним порушенням функції печінки не встановлена. Лопінавір/ритонавір протипоказаний пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки.

У пацієнтів з хронічним гепатитом В або С, які лікуються комбінацією антиретровірусних препаратів, існує підвищений ризик розвитку тяжких і потенційно небезпечних для життя побічних реакцій з боку печінки. У разі супутньої противірусної терапії гепатитів В або С, зверніться до Інструкцій для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

У пацієнтів з існуючим раніше порушенням функції печінки, включаючи хронічний гепатит, під час комбінованої антиретровірусної терапії може спостерігатися підвищена частота розвитку порушень функції печінки; за такими пацієнтами слід встановити ретельний контроль відповідно до стандартної практики. Якщо є симптоми погіршення захворювання печінки в таких пацієнтів, слід розглянути питання про переривання або припинення лікування.

Повідомлялось про підвищення активності трансаминаз з одночасним підвищенням рівнів білірубіну або без нього у ВІЛ-1 моно-інфікованих пацієнтів або у пацієнтів, які отримували постконтактну профілактику, вже на 7-й день після початку застосування лопінавіру/ритонавіру у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами. У деяких випадках порушення функції печінки були серйозними.

До початку застосування лопінавіру/ритонавіру слід зробити належні лабораторні аналізи та здійснювати пильне спостереження за пацієнтами під час лікування.

Порушення функції нирок.

Оскільки нирковий кліренс лопінавіру і ритонавіру незначний, збільшення плазматичних концентрацій у пацієнтів з порушенням функції нирок не очікується. Оскільки лопінавір і ритонавір мають високий ступінь зв'язування з білками плазми, малоімовірно, що вони будуть видалятися шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу.

Гемофілія.

Були повідомлення про підвищену кровоточивість, включаючи спонтанні шкірні гематоми і гемартрози у пацієнтів з гемофілією типу А і В, що лікувалися інгібіторами протеази. Деяким пацієнтам призначався додатковий фактор VIII. У більш ніж половині зазначених випадків лікування інгібіторами протеази було продовжено або розпочато знову, якщо воно було перервано. Передбачався причинно-наслідковий зв'язок, хоча механізм дії не був пояснений. Тому пацієнти з гемофілією повинні знати про можливість підвищеної кровоточивості.

Панкреатит.

Були повідомлення про випадки панкреатиту у пацієнтів, які отримували Алувію, включаючи пацієнтів, у яких розвинулася гіпертригліцеридемія. У більшості випадків хворі страждали на панкреатит раніше та/або приймали інші лікарські засоби, які могли сприяти розвитку панкреатиту. Виражене підвищення рівня тригліцеридів є фактором ризику розвитку панкреатиту. У хворих з прогресуючою ВІЛ-інфекцією ризик збільшення концентрації тригліцеридів і розвитку панкреатиту може збільшуватися.

Можливість розвитку панкреатиту слід розглядати при наявності клінічної симптоматики (нудота, блювання, біль у животі) або змін лабораторних показників (збільшення липази або амілази в сироватці крові). Пацієнтів, у яких спостерігаються ці ознаки або симптоми, слід остережитися, а при встановленні діагнозу панкреатиту терапію лопінавіром/ритонавіром необхідно припинити.



Синдром відновлення імунної системи.

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунним дефіцитом під час проходження комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникати запальна реакція на безсимптомні або залишкові умовно-патогенні мікроорганізми, яка зумовлює тяжкі клінічні стани або погіршення симптомів. Як правило, такі реакції спостерігалися протягом перших декількох тижнів або місяців після початку комбінованої антиретровірусної терапії. Прикладами цього можуть бути цитомегаловірусний ретиніт (cytomegalovirus retinitis), генералізовані і/або вогнищеві мікобактеріальні інфекції, а також пневмоцистна пневмонія (*Pneumocystis jiroveci*). Необхідно оцінювати всі симптоми запалення, а при необхідності призначати відповідне лікування.

Також повідомлялось про аутоімунні розлади (наприклад, хворобу Грейвса), які відбувались в умовах відновлення імунітету, проте час їх виникнення був різним, і вони могли виявлятися через багато місяців після початку лікування.

Остеонекроз.

Не дивлячись на те, що етіологія є багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, споживання алкоголю, тяжкий імунодефіцит, високий індекс маси тіла), випадки остеонекрозу зустрічались частіше у пацієнтів на пізніх стадіях ВІЛ захворювання та/або при довгостроковій комбінованій антиретровірусній терапії (КАРТ). Пацієнту необхідно порекомендувати звернутись до лікаря, якщо він відчуває біль в суглобах, скутість в суглобах або труднощі при русі.

Подовження інтервалу PR.

Лопінавір/ритонавір спричиняв незначне асимптоматичне подовження інтервалу PR у кількох здорових добровольців. Мають місце поодинокі повідомлення про атріовентрикулярну блокаду II-го або III-го ступеня у хворих, у яких в анамнезі було захворювання серця та існуючі порушення провідності або у пацієнтів, які отримували лікарські засоби, що, як відомо, подовжують інтервал PR (наприклад верапаміл або атазанавір), при одночасному застосуванні лопінавіру/ритонавіру. Лопінавір/ритонавір треба застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Вага та метаболічні параметри.

Під час антиретровірусної терапії можливе збільшення ваги і рівнів ліпідів та глюкози в крові. Такі зміни можуть бути частково пов'язані з контролем захворювання і способом життя. Що стосується ліпідів, є свідчення того, що в деяких випадках це стало результатом лікування, тоді як не було отримано переконливих доказів, що пов'язують збільшення ваги з певним способом лікування. Контроль рівня ліпідів та глюкози в крові здійснюється відповідно до встановлених правил лікування ВІЛ-інфекції. Порушення рівня ліпідів слід лікувати відповідно до клінічної практики.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Препарат Алувіа містить лопінавір та ритонавір, які є інгібіторами ізоферменту СYP3A цитохрому P450. При застосуванні препарату Алувіа велика імовірність збільшення плазмової концентрації лікарських засобів, які метаболізуються переважно ізоферментом СYP3A, внаслідок чого можливе збільшення або пролонгація терапевтичної дії і небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням цих лікарських засобів (див. розділи 4.3 та 4.5).

Потужні інгібітори ізоферменту СYP3A4, такі як інгібітори протеази, можуть посилювати дію бедаквіліну, що може збільшувати ризик розвитку відповідних небажаних реакцій, пов'язаних із бедаквіліном. Отже, рекомендується уникати спільного застосування бедаквіліну та лопінавіру/ритонавіру. Проте якщо користь переважає ризик, спільне застосування бедаквіліну та лопінавіру/ритонавіру дозволяється з обережністю. Рекомендується частіше проводити моніторинг ЕКГ і контроль вмісту трансаміназ (див. розділ 4.5 та зверніться до Короткої характеристики лікарського засобу бедаквілін).

Одночасне застосування даламаніду з іншим потужним інгібітором СYP3A (лопінавір/ритонавір) може збільшити кількість метаболітів даламаніду, що асоціюється з пролонгацією скоригованого інтервалу QT. Таким чином, якщо одночасне застосування даламаніду з лопінавіром/ритонавіром є необхідним, рекомендовано дуже часто проводити моніторинг ЕКГ протягом усього періоду лікування даламанідом (див. розділ 4.5 та зверніться до Короткої характеристики лікарського засобу даламанід).

Лікарські взаємодії із загрозливими для життя наслідками і лікарські взаємодії з летальним наслідком були зареєстровані у пацієнтів, що отримували колхіцин і потужні інгібітори СYP3A, такі як ритонавір. Одночасне застосування з колхіцином у пацієнтів із захворюваннями печінки та/або нирок забороняється (див. розділи 4.3 та 4.5).

Не рекомендується застосування препарату Алувіа в комбінації з такими засобами:

- тадалафіл для лікування легеневої артеріальної гіпертензії не рекомендується (див. розділ 4.5);
- ріоцигуат не рекомендується (див. розділ 4.5);
- ворапаксар не рекомендується (див. розділ 4.5);



- фусидова кислота для лікування інфекцій кісток та суглобів не рекомендується (див. розділ 4.5);
- сальметерол не рекомендується (див. розділ 4.5);
- ривароксабан не рекомендується (див. розділ 4.5).

Застосування препарату Алувіа в комбінації з аторвастатином не рекомендується. Якщо існують чіткі показання до застосування аторвастатину, слід призначити якомога меншу дозу аторвастатину і проводити ретельний моніторинг на предмет безпеки. При застосуванні препарату Алувіа в комбінації з розувастатином слід проявляти обережність і застосовувати препарати в низьких дозах. При необхідності проведення терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази препаратами вибору є правастатин або флувастатин (див. розділ 4.5).

Інгібітори ФДЕ5

Слід з обережністю застосовувати силденафіл або тадалафіл для лікування еректильної дисфункції у пацієнтів, які застосовують препарат Алувіа. Очікується, що сумісне застосування препарату Алувіа та цих лікарських засобів значно підвищить їх концентрації у плазмі крові та спричинить появу асоційованих побічних реакцій, таких як артеріальна гіпотензія, синкопе, порушення зору та пролонгована ерекція (див. розділ 4.5). Одночасне застосування аванафілу чи варденафілу та лопінавіру/ритонавіру протипоказане (див. розділ 4.3). Одночасне застосування силденафілу для лікування пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією та препарату Алувіа протипоказане (див. розділ 4.3).

Слід дотримуватися особливої обережності при призначенні препарату Алувіа одночасно з лікарськими засобами, що, як відомо, викликають збільшення інтервалу QT, такими як хлорфенірамін, хінідин, еритроміцин, кларитроміцин. Застосування препарату Алувіа може збільшувати концентрацію засобів, що спільно приймаються, і викликати відповідні небажані реакції з боку серця. У доклінічних дослідженнях препарату Алувіа повідомлялося про явища з боку серця, отже, не можна виключати можливу дію препарату Алувіа на серце. (див. розділи 4.8 та 5.3).

Одночасне застосування препарату Алувіа з рифампіцином не рекомендується. Рифампіцин у комбінації з препаратом Алувіа спричиняє суттєве зниження концентрації лопінавіру, що може, у свою чергу, призвести до значимого зниження його терапевтичної дії. Цього явища можна уникнути при збільшенні дози препарату Алувіа, що пов'язано з підвищеним ризиком токсичної дії на печінку і шлунково-кишковий тракт. Таким чином, без крайньої необхідності застосування цієї комбінації лікарських засобів слід уникати (див. розділ 4.5).

Спільне застосування препарату Алувіа і флутиказону або інших глюкокортикостероїдів, що метаболізуються ізоферментом CYP3A4, таких як будесонід, має здійснюватися з обережністю, зважаючи на ризик розвитку системного кортикостероїдного ефекту, включаючи синдром Кушинга, і супресії надниркових залоз, якщо тільки переваги терапії не перевищують ризик (див. розділ 4.5).

Інше

Препарат Алувіа не є лікарським засобом безпосередньо проти ВІЛ або СНІД. Хоча було доведено, що ефективна вірусна супресія при антиретровірусній терапії значно знижує ризик передачі інфекції статевим шляхом, не можна виключати залишковий ризик. Потрібне вжиття профілактичних заходів відповідно до керівництва національних компетентних органів, щоб уникнути передачі інфекції. У осіб, що приймають препарат Алувіа, можливий розвиток інфекцій, що асоціюються з ВІЛ і СНІД.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Алувіа містить лопінавір і ритонавір, які є інгібіторами ізоферменту CYP3A цитохрому P450 *in vitro*. Одночасне призначення лопінавір/ритонавіру і лікарських засобів, які первинно метаболізуються системою CYP3A, може призвести до збільшених плазмових концентрацій інших лікарських засобів, що може збільшити або подовжити їхню терапевтичну дію і побічні реакції. Алувіа не інгібує CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 або CYP1A2 у концентраціях, які застосовуються у клінічних умовах (див. розділ 4.3).

Алувіа *in vivo* індукує свій власний метаболізм і підвищує біотрансформацію деяких лікарських препаратів, що метаболізуються за допомогою ферментної системи цитохрому P450 (включаючи CYP2C9 та CYP2C19), а також за допомогою глюкуронізації. Це може призводити до зниження концентрації препаратів у плазмі крові і можливого зниження їхньої ефективності при одночасному призначенні з лопінавір/ритонавіром.

Лікарські засоби, які протипоказані саме у зв'язку із очікуваним ступенем взаємодії та можливістю розвитку серйозних небажаних явищ, перераховані у розділі 4.3.

Усі дослідження взаємодії, якщо інше не вказано, проводилися із застосуванням капсул лопінавіру/ритонавіру, при яких рівень експозиції лопінавіру був приблизно на 20% меншим, ніж при застосуванні таблеток по 200/50 мг.



Відомі і теоретичні взаємодії з обраними антиретровірусними та іншими лікарськими засобами вказані у нижченаведеній таблиці.

Таблиця взаємодій

Взаємодії між препаратом Алувіа та іншими лікарськими засобами, що одночасно застосовуються, вказані у нижченаведеній таблиці (збільшення позначене символом “↑”, зменшення – “↓”, без змін – “↔”, один раз на добу – літерами “QD”, двічі на добу – “BID”, а тричі на добу – “TID”).

Якщо інше не вказано, дослідження, зазначені нижче, проводилися із застосуванням рекомендованої дози лопінавіру/ритонавіру (тобто 400/100 мг двічі на добу)

Лікарський препарат у межах кожної терапевтичної групи	Вплив на концентрацію препарату Середня геометрична зміна (%) AUC, C _{max} , C _{min} Механізм взаємодії	Клінічна рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Алувіа
Антиретровірусні препарати		
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)</i>		
Ставудин, ламівудин	Лопінавір: ↔	Корекція дози не потрібна.
Абакавір, зидовудин	Абакавір, зидовудин: Концентрації можуть знижуватися у зв'язку зі збільшеною глюкуронізацією з боку препарату Алувіа.	Клінічна значущість зниження концентрацій абакавіру та зидовудину невідома.
Тенофовір, 300 мг QD	Тенофовір: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Лопінавір: ↔	Корекція дози не потрібна. Підвищені концентрації тенофовіру можуть посилювати пов'язані із тенофовіром небажані явища, включаючи порушення функції нирок.
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)</i>		
Ефавіренз, 600 мг QD	Лопінавір: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	Доза таблеток Алувіа повинна бути збільшена до 500/125 мг двічі на добу при одночасному застосуванні з препаратом ефавіренз. Препарат Алувіа не слід приймати один раз на добу у комбінації з препаратом ефавіренз.
Ефавіренз, 600 мг QD (Лопінавір/ритонавір 500/125 мг BID)	Лопінавір: ↔ (Стосується дози 400/100 мг BID, що приймається окремо)	
Невірапін, 200 мг BID	Лопінавір: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	Доза таблеток Алувіа повинна бути збільшена до 500/125 мг двічі на добу при одночасному застосуванні з препаратом невірапін. Алувіа не слід приймати один раз на добу у комбінації з препаратом невірапін.
Етравірін (Лопінавір/ритонавір, таблетка 400/100 мг BID)	Етравірін: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Лопінавір: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Корекція дози не потрібна
Рілпівірін	Рілпівірін:	Одночасне застосування препарату Алувіа з




(Лопінавір/ритонавір, капсула 40/100 мг BID)	<p>AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Лопінавір: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔</p> <p>(пригнічення ферментів CYP3A)</p>	рілпівірином призводить до збільшення плазмових концентрацій рілпівірину, однак корекція дози не потрібна.
<i>ВІЛ антагоніст хемокінового рецептору CCR5</i>		
Маравірок	<p>Маравірок: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97% У зв'язку із пригніченням CYP3A лопінавіром/ритонавіром.</p>	Доза маравіроку повинна бути зменшена до 150 мг двічі на добу під час спільного застосування з препаратом Алувіа в дозі 400/100 мг двічі на добу.
<i>Інгібітор інтегрази</i>		
Ралтегравір	<p>Ралтегравір: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30% Лопінавір: ↔</p>	Корекція дози не потрібна
<p><i>Однчасне застосування з іншими інгібіторами протеази ВІЛ (ІІІ)</i> <u>Відповідно до чинних протоколів лікування, подвійна терапія інгібіторами протеази зазвичай не рекомендується.</u></p>		
<p>Фосампренавір / ритонавір (700/100 мг BID)</p> <p>(Лопінавір/ритонавір 400/100 мг BID)</p> <p>або</p> <p>Фосампренавір (1400 мг BID)</p> <p>(Лопінавір/ритонавір 533/133 мг BID)</p>	<p>Фосампренавір: Концентрації ампренавіру суттєво знижуються.</p>	<p>Супутнє застосування збільшених доз фосампренавіру (1400 мг BID) з лопінавіром/ритонавіром (533/133 мг BID) у пацієнтів з багатим анамнезом терапії інгібіторами протеази призводило до більшої частоти небажаних явищ з боку шлунково-кишкового тракту та підвищень рівнів тригліцеридів при комбінованому режимі лікування без підвищення вірусологічної ефективності, якщо порівнювати зі стандартними дозами фосампренавіру/ритонавіру. Однчасне застосування цих лікарських засобів не рекомендується.</p> <p>Препарат Алувіа не слід приймати один раз на добу у комбінації з препаратом ампренавір.</p>
Індінавір, 600 мг BID	<p>Індінавір: AUC: ↔ C_{min}: ↑ у 3,5 рази C_{max}: ↓</p> <p>(стосується індінавіру в дозі 800 мг TID, що приймається окремо)</p> <p>Лопінавір: ↔ (відноситься до порівняння даних анамнезу)</p>	Належні дози для цієї комбінації з точки зору ефективності та безпеки не встановлювалися.
Саквінавір 1000 мг BID	Саквінавір: ↔	Корекція дози не потрібна.



Типранавір/ритонавір (500/100 мг BID)	Лопінавір: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Одночасне застосування цих лікарських засобів не рекомендується.
<i>Засоби, що знижують кислотність шлунку</i>		
Омепразол (40 мг QD)	Омепразол: ↔ Лопінавір: ↔	Корекція дози не потрібна
Ранітидин (150 мг, разова доза)	Ранітидин: ↔	Корекція дози не потрібна
<i>Антагоністи альфа₁-адренорецепторів:</i>		
Альфузозин	Альфузозин: У зв'язку із пригніченням CYP3A лопінавіром/ритонавіром, очікується збільшення концентрацій альфузозину.	Одночасне застосування препарату Алувіа та альфузозину протипоказане (див. розділ 4.3) з огляду на можливе збільшення пов'язаної із альфузозином токсичності, включаючи артеріальну гіпотензію.
<i>Анальгетики</i>		
Фентаніл	Фентаніл: Підвищений ризик виникнення побічних реакцій (пригнічення дихання, седативний ефект) через більш високі плазмові концентрації у зв'язку із пригніченням CYP3A4 препаратом Алувіа.	При супутньому застосуванні фентанілу з препаратом Алувіа, рекомендується ретельно спостерігати за пацієнтом на предмет виникнення побічних реакцій (в основному, пригнічення дихання, але також і седативний ефект).
<i>Антиаритмічні засоби</i>		
Аміодарон, Дронедарон	Аміодарон, дронедарон: Концентрації можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A4 препаратом Алувіа.	Одночасне застосування препарату Алувіа та аміодарону чи дронедарону протипоказане (див. розділ 4.3), оскільки в таких випадках може збільшуватися ризик аритмій або інших серйозних небажаних реакцій.
Дигоксин	Дигоксин: Плазмові концентрації можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням Р-глікопротеїну препаратом Алувіа. Підвищений рівень дигоксину може з часом зменшуватися зі зростанням індукції Р-глікопротеїну.	У разі спільного застосування препарату Алувіа та дигоксину, слід бути обережними і, по можливості, здійснювати терапевтичний лікарський моніторинг концентрацій дигоксину. Слід бути особливо обережними, призначаючи препарат Алувіа пацієнтам, які приймають дигоксин, оскільки передбачається, що гостра інгібуюча дія ритонавіру на Р-глікопротеїн суттєво підвищуватиме рівні дигоксину. Призначення дигоксину пацієнтам, які вже приймають препарат Алувіа, імовірно призведе до меншого, ніж очікується, підвищення концентрацій дигоксину.
Бепридил, системний лідокаїн та квінідин	Бепридил, системний лідокаїн та квінідин: Концентрації можуть збільшуватися при одночасному застосуванні з препаратом Алувіа.	Слід бути обережними і, по можливості, здійснювати терапевтичний лікарський моніторинг концентрацій лікарського засобу.
<i>Антибіотики</i>		
Кларитроміцин	Кларитроміцин:	У пацієнтів з порушенням функції нирок (ВНН



	Очікується помірне збільшення AUC кларитроміцину у зв'язку із пригніченням CYP3A препаратом Алувіа.	кліренсі креатиніну <30 мл/хв) слід розглянути можливість зменшення дози кларитроміцину (див. розділ 4.4). Слід бути обережними при призначенні кларитроміцину одночасно з препаратом Алувіа пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок.
<i>Протиракові засоби</i>		
Афатиніб (Ритонавір 200 мг двічі на добу)	Афатиніб: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Ступінь збільшення залежить від часу прийому ритонавіру. Пов'язано із пригніченням BPRM3 (білка резистентності раку молочної залози/ABCG2) та гострим пригніченням Р-глікопротеїну препаратом Алувіа.	Слід бути обережними при призначенні афатинібу у комбінації з препаратом Алувіа. Ознайомтеся з рекомендаціями щодо коригування дози препарату у Короткій характеристиці лікарського засобу. Потрібно спостерігати за можливими небажаними реакціями на препарат афатиніб.
Церитиніб	Концентрації в сироватці крові можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A та Р-глікопротеїну препаратом Алувіа.	Слід бути обережними при призначенні церитинібу у комбінації з препаратом Алувіа. Ознайомтеся з рекомендаціями щодо коригування дози препарату у Короткій характеристиці лікарського засобу. Потрібно спостерігати за можливими небажаними реакціями на препарат церитиніб.
Більшість інгібіторів тирозинкінази, такі як дасатиніб і нілотиніб, вінкрестин, вінбластин	Більшість інгібіторів тирозинкінази, такі як дасатиніб і нілотиніб, а також вінкрестин та вінбластин: Ризик збільшення небажаних явищ у зв'язку із підвищеними концентраціями в сироватці крові в результаті пригнічення CYP3A4 препаратом Алувіа.	Слід здійснювати ретельне спостереження на предмет переносимості цих протиракових засобів.
Венетоклакс	Лопінавір/ритонавір інгібує CYP3A	Лопінавір/ритонавір інгібує CYP3A. Супутнє призначення венетоклаксу та лопінавіру/ритонавіру може збільшувати показники експозиції венетоклаксу, що потенційно може призводити до серйозного ризику синдрому лізису пухлини. Для отримання рекомендацій щодо дозування венетоклаксу, нілотинібу и дасатинібу зверніться до Інструкцій для медичного застосування цих лікарських засобів.
<i>Антикоагулянти</i>		
Варфарин	Варфарин: Одночасне застосування з препаратом Алувіа може змінювати концентрації у зв'язку із	Рекомендується спостерігати за МНЄ (міжнародним нормалізованим співвідношенням). 

	індукуванням CYP2C9.	
Ривароксабан (Ритонавір 600 мг двічі на добу)	Ривароксабан: AUC: ↑ 155% C _{max} : ↑ 55% У зв'язку із пригніченням CYP3A та Р-глікопротеїну лопінавіром/ритонавіром.	Одночасне застосування ривароксабану та препарату Алувіа може збільшувати вміст ривароксабану, що, у свою чергу, може підвищувати ризик кровотечі. Застосування ривароксабану не рекомендується у пацієнтів, які отримують супутню терапію препаратом Алувіа (див. розділ 4.4).
Ворапаксар	Концентрації в сироватці крові можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A препаратом Алувіа.	Одночасне застосування ворапаксару з препаратом Алувіа не рекомендується (див. розділ 4.4 та Коротку характеристику лікарського засобу ворапаксар).
Протисудомні засоби		
Фенітоїн	Фенітоїн: Концентрації в рівноважному стані помірно знижувалися у зв'язку із індукуванням CYP2C9 та CYP2C19 препаратом Алувіа. Лопінавір: Концентрації зменшуються у зв'язку із індукуванням CYP3A фенітоїном.	Слід бути обережними при призначенні фенітоїну у комбінації з препаратом Алувіа. При супутньому застосуванні з лопінавіром/ритонавіром потрібно слідкувати за рівнями фенітоїну. При одночасному застосуванні з препаратом фенітоїн можливо передбачити збільшення дози препарату Алувіа. У клінічній практиці підвищення дози не оцінювалося. Препарат Алувіа не слід приймати один раз на добу у комбінації з препаратом фенітоїн.
Карбамазепін та фенобарбітал	Карбамазепін: Концентрації в сироватці крові можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A препаратом Алувіа. Лопінавір: Концентрації можуть зменшуватися у зв'язку із індукуванням CYP3A карбамазепіном та фенобарбіталом.	Слід бути обережними при призначенні карбамазепіну або фенобарбіталу у комбінації з препаратом Алувіа. Рівні карбамазепіну та фенобарбіталу потрібно моніторити при одночасному прийомі препарату з лопінавіром/ритонавіром. При одночасному застосуванні з препаратом карбамазепін або фенобарбітал можливо передбачити збільшення дози препарату Алувіа. У клінічній практиці підвищення дози не оцінювалося. Препарат Алувіа не слід приймати один раз на добу у комбінації з препаратами карбамазепін та фенобарбітал.
Ламотриджин та валпроат	Ламотриджин: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 46% C _{min} : ↓ 56% У зв'язку із індукуванням глюкуронізації ламотриджину Валпроат: ↓	За пацієнтами потрібно вести пильне спостереження на предмет зниження дії вальпроєвої кислоти при одночасному застосуванні препарату Алувіа та вальпроєвої кислоти. <u>Для пацієнтів, які починають або припиняють прийом препарату Алувіа під час прийому підтримуючої дози ламотриджину:</u> Може знадобитися підвищення дози ламотриджину у разі додавання препарату Алувіа, або зниження дози при відміні Алувії; отже слід проводити моніторинг концентрації ламотриджину в плазмі крові, особливо до початку спільного застосування з препаратом Алувіа і впродовж перших 2 тижнів після початку або відміни препарату Алувіа, для визначення необхідності зміни дози ламотриджину. <u>Для пацієнтів, які вже приймають препарат</u>



		<u>Алувіа і починають приймати ламотриджин:</u> Коригування дози до рекомендованого збільшення дози ламотриджину не потрібне.
<i>Антидепресанти та анксиолітики</i>		
Тразодон, разова доза (Ритонавір, 200 мг BID)	Тразодон: AUC: ↑ у 2,4 рази Після одночасного застосування тразодону та ритонавіру спостерігалися такі небажані явища, як нудота, запаморочення, артеріальна гіпотензія та синкопе.	Невідомо, чи спричиняє комбінація лопінавіру/ритонавіру аналогічне збільшення експозиції тразодону. Таку комбінацію слід використовувати з обережністю і потрібно розглянути можливість зниження дози тразодону.
<i>Противірикові препарати</i>		
Кетоконазол та ітраконазол	Кетоконазол та ітраконазол: Концентрації в сироватці крові можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A препаратом Алувіа.	Високі дози кетоконазолу та ітраконазолу (> 200 мг/добу) не рекомендуються.
Вориконазол	Вориконазол: Концентрації можуть зменшуватися.	Одночасного застосування вориконазолу та низької дози ритонавіру (100 мг BID), що міститься в препараті Алувіа, слід уникати, якщо тільки оцінка співвідношення користі та ризику не свідчить на користь застосування вориконазолу пацієнтом.
<i>Засоби для лікування подагри:</i>		
Колхіцин, разова доза (Ритонавір 200 мг двічі на добу)	Колхіцин: AUC : ↑ у 3 рази C _{max} : ↑ у 1,8 рази У зв'язку із пригніченням Р-глікопротеїну та/або CYP3A4 ритонавіром.	Одночасне застосування препарату Алувіа з колхіцином у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або печінки протипоказане у зв'язку із можливим розвитком серйозних та/або таких, що загрожують життю, реакцій, пов'язаних із колхіцином, таких як нейромускулярна токсичність (включаючи рабдоміоліз) (див. розділи 4.3 та 4.4). Якщо пацієнтам з нормальною функцією нирок та печінки рекомендована терапія препаратом Алувіа, рекомендується зниження дози колхіцину або його призупинка. Дивіться анотацію до препарату колхіцин.
<i>Антигістамінні лікарські засоби.</i>		
Астемізол, терфенадин.	Лопінавір/ритонавір інгібує CYP3A, у результаті чого можна очікувати підвищення плазмової концентрації астемізолу та терфенадину.	Одночасне застосування цих лікарських засобів протипоказане оскільки може виникнути ризик появи серйозної аритмії.
<i>Антибактеріальні засоби:</i>		
Фусидова кислота	Фусидова кислота: Концентрації можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A лопінавіром/ритонавіром.	Одночасне застосування препарату Алувіа з фусидовою кислотою протипоказане для дерматологічних показань у зв'язку із підвищеним ризиком небажаних явищ, пов'язаних із фусидовою кислотою, особливо рабдоміолізом (див. розділ 4.3). При застосуванні для лікування інфекцій кісток та суглобів, коли спільного застосування цих



		препаратів не уникнути, настійно рекомендується пильно спостерігати за пацієнтом на предмет можливих небажаних явищ з боку м'язів (див. розділ 4.4).
<i>Протитуберкульозні препарати</i>		
Бедаквілін (разова доза) (Лопінавір/ритонавір 400/100 мг BID, багаторазова доза)	Бедаквілін: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ Під час спільного застосування з лопінавіром/ритонавіром може спостерігатися більш виражений вплив на вміст бедаквіліну в плазмі крові. Пригнічення CYP3A4 імовірно пов'язане із лопінавір/ритонавір.	У зв'язку із ризиком пов'язаних з бедаквіліном небажаних явищ, комбінації бедаквіліну та лопінавіру/ритонавіру слід уникати. Якщо користь переважає ризик, при одночасному застосуванні бедаквіліну з лопінавіром/ритонавіром слід бути дуже обережними. Рекомендується більш часто здійснювати моніторинг електрокардіограм та моніторинг рівня трансаміназ (див. розділ 4.4 та Коротку характеристику лікарського засобу бедаквілін).
Деламанід, 100 мг BID (Лопінавір/ритонавір 400/100 мг BID)	Деламанід: AUC: ↑ 22% DM-6705 (активний метаболіт деламаніду): AUC: ↑ 30% Під час спільного застосування з лопінавіром/ритонавіром може спостерігатися більш виражений вплив на вміст DM-6705.	У зв'язку із ризиком подовження комплексу QT, пов'язаного з DM-6705, якщо одночасне застосування деламаніду з лопінавіром/ритонавіром вважається необхідним, рекомендується дуже частий моніторинг ЕКГ протягом всього періоду лікування деламанідом (див. розділ 4.4 та Коротку характеристику лікарського засобу деламанід).
Рифабутин, 150 мг QD	Рифабутин (вихідна лікарська речовина та активний метаболіт 25-О-десацетил): AUC: ↑ у 5,7 рази C _{max} : ↑ у 3,5 рази	При одночасному застосуванні з препаратом Алувіа рекомендована доза рифабутину становить 150 мг 3 рази на тиждень у завчасно встановлені дні тижня (наприклад, у понеділок, в середу та в п'ятницю). Необхідний посилений моніторинг на предмет пов'язаних із рифабутином небажаних реакцій, включаючи нейтропенію та увеїт у зв'язку із очікуваним підвищенням експозиції рифабутину. Пацієнтам, які не переносять дозу 150 мг тричі на тиждень, рекомендується подальше зниження дози рифабутину до 150 мг двічі на тиждень у попередньо визначені дні. Слід пам'ятати, що доза 150 мг двічі на тиждень може не забезпечувати оптимальної експозиції рифабутину, призводячи, таким чином, до ризику виникнення резистентності до рифабутину і, як наслідок, неефективного лікування. Коригування дози препарату Алувіа не вимагається.
Рифампіцин	Лопінавір: Може спостерігатися суттєве збільшення концентрацій лопінавіру у зв'язку із індукуванням CYP3A4 рифампіцином.	Одночасне застосування препарату Алувіа з рифампіцином не рекомендується, оскільки зниження концентрації лопінавіру може, у свою чергу, суттєво знизити терапевтичний ефект лопінавіру. Коригування дози препарату Алувіа до 400 мг/400 мг (тобто Алувіа 400/100 мг + ритонавір 300 мг) двічі на добу дозволило усунути індукацію CYP3A4 рифампіцином на CYP3A4. Однак, так



		коригування дози може бути пов'язане із підвищенням рівнів АЛТ/АСТ та зі збільшенням частоти розладів з боку шлунково-кишкового тракту. Відтак, такої комбінації слід уникати, якщо тільки у ній не має чіткої необхідності. Якщо такого одночасного застосування препаратів уникнути не вдасться можливим, збільшені до 400 мг/400 мг двічі на добу дози препарату Алувіа можуть призначатися у комбінації з рифампіцином за умови ретельного спостереження за безпекою та терапевтичного лікарського моніторингу. Дозу препарату Алувіа потрібно підвищувати поступово лише після початку прийому рифампіцину (див. розділ 4.4).
<i>Антипсихотичні засоби</i>		
<i>Луразидон.</i>	Очікується підвищення концентрацій луразидону через пригнічення СYP3A лопінавіром/ритонавіром.	Супутнє призначення з луразидоном протипоказано .
<i>Пімозид.</i>	Лопінавір/ритонавір інгібує СYP3A, у результаті чого очікується підвищення концентрацій пімозиду в крові.	Одночасне застосування цих препаратів може підвищити ризик виникнення серйозних гематологічних порушень і інших серйозних побічних реакцій.
Кветіапін	У зв'язку із пригніченням СYP3A лопінавіром/ритонавіром, очікується збільшення концентрацій кветіапіну.	Одночасне застосування препарату Алувіа та кветіапіну протипоказане, оскільки може призвести до підвищення токсичності, пов'язаної із кветіапіном.
<i>Бензодіазепіни</i>		
Мідазолам	Пероральний мідазолам: AUC: ↑ у 13 разів Парентеральний мідазолам: AUC: ↑ у 4 рази У зв'язку із пригніченням СYP3A препаратом Алувіа	Препарат Алувіа не слід призначати у комбінації з пероральним мідазоламом (див. розділ 4.3), а також слід бути обережними при призначенні препарату Алувіа спільно із парентеральним мідазоламом. У разі призначення препарату Алувіа в комбінації з парентеральним мідазоламом, застосування такої комбінації має відбуватися у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) або аналогічному закладі, що забезпечує можливість ретельного клінічного моніторингу та лікування у разі пригнічення дихання та/або тривалого седативного ефекту. Потрібно розглянути можливість коригування дози мідазоламу, особливо у разі введення більш ніж однієї дози мідазоламу.
<i>Бета₂-адреноміметики (тривалої дії)</i>		
Сальметерол	Сальметерол: Очікується збільшення концентрацій у зв'язку із рипригніченням СYP3A лопінавіром/ритонавіром	Ця комбінація може призвести до підвищення ризику небажаних явищ з боку серцево-судинної системи, пов'язаних з прийомом сальметеролом, включаючи подовження QT-прискорене серцебиття та синусову тахікардію.



	м.	Отже, одночасне застосування препарату Алувіа з сальметеролом не рекомендується (див. розділ 4.4).
<i>Блокатори кальцієвих каналів</i>		
Фелодипін, ніфедипін, нікардипін	Фелодипін, ніфедипін, нікардипін: Концентрації можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням СУРЗА препаратом Алувіа.	При одночасному застосуванні цих лікарських засобів з препаратом Алувіа рекомендується клінічний моніторинг терапевтичного ефекту та небажаних явищ.
<i>Кортикостероїди</i>		
Дексаметазон	Лопінавір: Концентрації можуть зменшуватися у зв'язку із індукуванням СУРЗА дексаметазоном.	При одночасному застосуванні цих лікарських засобів з препаратом Алувіа рекомендується клінічний моніторинг антивірусного ефекту.
Флутиказону пропіонат (інгаляційно, інтраназально або у вигляді ін'єкцій), будесонід, триамцинолон.	Флутиказону пропіонат: Концентрації в плазмі крові ↑ Рівні кортизолу ↓ 86%	При інгаляціях флутиказону пропіонату можна очікувати більш виражених ефектів. Повідомлялося про явища, пов'язані з системними кортикостероїдами, включаючи синдром Кушинга та адренальну супресію, у пацієнтів, які отримували ритонавір та флутиказону пропіонат у формі інгаляцій чи інтраназально; це також характерно і для інших кортикостероїдів, що метаболізуються шляхом Р450 3А, наприклад будесоніду. Отже, одночасне застосування препарату Алувіа та цих глюкокортикоїдів не рекомендується, якщо тільки потенційна користь від лікування не переважає ризику виникнення явищ, пов'язаних з системними кортикостероїдами (див. розділ 4.4). Потрібно розглянути можливість зниження дози глюкокортикоїдів з ретельним моніторингом місцевих та системних явищ або перехід на глюкокортикоїд, що не є субстратом СУРЗА4 (наприклад, беклометазон). Крім того, у разі відміни глюкокортикоїдів, може знадобитися поступове зниження дози, що проводиться протягом тривалого періоду часу.
<i>Інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ5)</i>		
Аванафіл (ритонавір 600 мг BID)	Аванафіл: AUC: ↑ у 13 рази У зв'язку із пригніченням СУРЗА лопінавіром/ритонавіро м.	Застосування аванафілу з препаратом Алувіа протипоказане (див. розділ 4.3).
Тадалафіл	Тадалафіл: AUC: ↑ у 2 рази У зв'язку із пригніченням СУРЗА лопінавіром/ритонавіро м.	<u>Для лікування легеневої артеріальної гіпертензії:</u> Одночасне застосування препарату Алувіа з силденафілом протипоказане (див. розділ 4.3). Одночасне застосування препарату Алувіа з тадалафілом не рекомендується. <u>Для лікування еректильної дисфункції:</u>



Силденафіл	Силденафіл: AUC: ↑ в 11 разів У зв'язку із пригніченням СYP3A лопінавіром/ритонавіром.	слід бути особливо обережними при призначенні силденафілу або тадалафілу у пацієнтів, які отримують препарат Алувіа з більш пильним спостереженням на предмет виникнення небажаних явищ, включаючи артеріальну гіпотензію, синкопе, зміни зору та пролонговану ерекцію (див. розділ 4.4). При одночасному застосуванні з препаратом Алувіа дози силденафілу не повинні перевищувати 25 мг протягом 48 годин, а дози тадалафілу не повинні перевищувати 10 мг кожні 72 години.
Варденафіл	Варденафіл: AUC: ↑ у 49 разів У зв'язку із пригніченням СYP3A препаратом Алувіа.	Застосування варденафілу з препаратом Алувіа протипоказане (див. розділ 4.3).
<i>Алкалоїди ріжків.</i>		
Дигідроерготамін, ергоновін, ерготамін, метилергоновін.	Плазмові концентрації можуть збільшуватися через пригнічення СYP3A лопінавір/ритонавіром.	Одночасне застосування цих лікарських засобів протипоказано, оскільки це може призвести до гострої токсичності ріжків, в тому числі вазоспазма та ішемії.
<i>Засоби, що діють на моторику шлунково-кишкового тракту (ШКТ).</i>		
Цизаприд.	Плазмова концентрація цизаприду може збільшуватися через пригнічення СYP3A лопінавір/ритонавіром.	Одночасне застосування цих лікарських засобів протипоказано, оскільки може підвищитися ризик виникнення серйозної аритмії.
<i>Противірусні препарати прямої дії проти вірусу гепатиту С.</i>		
Елбасвір/гразопревір.	Елбасвір: AUC: ↑ 2.71-fold C _{max} : ↑ 1.87-fold C ₂₄ : ↑ 3.58-fold Гразопревір: AUC: ↑ 11.86-fold C _{max} : ↑ 6.31-fold C ₂₄ : ↑ 20.70-fold Лопінавір: ↔	Одночасне застосування цих лікарських засобів протипоказано.
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір з дасабувіром. (25/150/100 mg QD + 400 mg BID)	Омбітасвір: ↔ Паритапревір: AUC: ↑ 2.17-fold C _{max} : ↑ 2.04-fold C _{trough} : ↑ 2.36-fold Дасабувір: ↔ Лопінавір: ↔	Експозиція паритапревіру може збільшуватися при одночасному застосуванні з лопінавір/ритонавіром. Одночасне застосування протипоказано.
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID		
Омбітасвір/паритапревір/ритонавір (25/150/100 mg QD)	Омбітасвір: ↔ Паритапревір: AUC: ↑ 6.10-fold C _{max} : ↑ 4.76-fold C _{trough} : ↑ 12.33-fold Лопінавір: ↔	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID		
<i>Інгібітори протеази вірусу гепатиту С</i>		
Боцепревір 800 мг тричі на добу	Боцепревір: AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 50% C _{min} : ↓ 57%	Не рекомендується одночасно застосовувати препарат Алувіа та боцепревір.



	Лопінавір: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↓ 43%	
Сімепревір 200 мг на добу (ритонавір 100 мг BID)	Сімепревір: AUC: ↑ у 7,2 рази C _{max} : ↑ у 4,7 рази C _{min} : ↑ у 14,4 рази	Не рекомендується одночасно застосовувати препарат Алувіа та сімепревір.
Телапревір 750 мг тричі на добу	Телапревір: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 53% C _{min} : ↓ 52% Лопінавір: ↔	Не рекомендується одночасно застосовувати препарат Алувіа та теллапревір.
<i>Препарати рослинного походження</i>		
Звіробій продріявлений (<i>Hypericum perforatum</i>)	Лопінавір: Концентрації можуть знижуватися у зв'язку із індукуванням СYP3A рослинним препаратом, що містить звіробій продріявлений.	Рослинні препарати, що містять звіробій продріявлений, не можна комбінувати з лопінавіром та ритонавіром. Якщо пацієнт вже приймає звіробій продріявлений, потрібно його відмінити і, по можливості, перевірити рівні вірусного навантаження. Після відміни звіробою продріявленого, рівні лопінавіру та ритонавіру можуть підвищитися. Може знадобитися коригування дози препарату Алувіа. Індукуючий ефект може зберігатися протягом як мінімум 2 тижнів після припинення лікування з використанням звіробою продріявленого (див. розділ 4.3). Отже, можна безпечно розпочинати прийом препарату Алувіа через 2 тижні після відміни звіробою продріявленого.
<i>Імунодепресанти</i>		
Циклоспорин, сіролімус (рапаміцин) і такролімус	Циклоспорин, сіролімус (рапаміцин), такролімус: Концентрації можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням СYP3A препаратом Алувіа.	Рекомендується більш частий моніторинг терапевтичної концентрації до стабілізації плазмових рівнів цих лікарських засобів.
<i>Гіполіпідемічні засоби</i>		
Ловастатин та симвастатин	Ловастатин, симвастатин: Помітне збільшення плазмових концентрацій у зв'язку із пригніченням СYP3A препаратом Алувіа.	Оскільки підвищені концентрації інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази можуть викликати міопатію, у тому числі рабдоміоліз, комбінація цих речовин з препаратом Алувіа протипоказана (див. розділ 4.3).
Аторвастатин	Аторвастатин: AUC: ↑ у 5,9 рази C _{max} : ↑ у 4,7 рази У зв'язку із пригніченням СYP3A препаратом Алувіа.	Комбінація препарату Алувіа з аторвастатином не рекомендується. Якщо існує беззаперечна потреба у застосуванні аторвастатину, слід приймати найменшу можливу дозу аторвастатину на фоні ретельного моніторингу безпеки (див. розділ 4.4).
Розувастатин, 20 мг QD	Розувастатин: AUC: ↑ у 2 рази C _{max} : ↑ у 5 разів Хоча розувастатин слабо метаболізується СYP3A4, спостерігалось збільшення його плазмових концентрацій. Механізм	При супутньому застосуванні препарату Алувіа та розувастатину, потрібно бути обережними та розглянути можливість застосування знижених доз (див. розділ 4.4).



	цієї взаємодії може пояснюватися пригніченням транспортних білків.	
Флувастатин або правастатин	Флувастатин, правастатин: Клінічно значуща взаємодія не очікується. Правастатин не метаболізується ізоферментом CYP450. Флувастатин частково метаболізується CYP2C9.	У разі призначення терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, рекомендуються такі препарати, як флувастатин або правастатин.
<i>Опіоїди</i>		
Бупренорфін, 16 мг QD	Бупренорфін: ↔	Корекція дози не потрібна.
Метадон	Метадон: ↓	Рекомендується моніторинг плазмових концентрацій метадону.
<i>Пероральні контрацептиви</i>		
Етинілестрадіол	Етинілестрадіол: ↓	У разі одночасного застосування препарату Алувіа з контрацептивами, які містять етинілестрадіол (незалежно від лікарської форми контрацептиву, наприклад, пероральний контрацептив чи пластир), можуть знадобитися додаткові протизаплідні заходи.
<i>Засоби, що допомагають позбутися паління</i>		
Бупропіон	Бупропіон та його активний метаболіт гідроксибупропіон: AUC та C_{max} ↓ ~50% Цей ефект може бути пов'язаний із індукуванням метаболізму бупропіону.	Якщо супутнього застосування лопінавіру/ритонавіру та бупропіону неможливо уникнути, потрібно здійснювати ретельний клінічний моніторинг ефективності бупропіону, без перевищення рекомендованої дози, незалежно від індукування, що спостерігається.
<i>Судинорозширювальні засоби:</i>		
Босентан	Лопінавір - ритонавір: Плазмові концентрації лопінавіру/ритонавіру можуть зменшуватися у зв'язку із індукуванням CYP3A4 босентаном. Босентан: AUC: ↑ у 5 разів C_{max} : ↑ у 6 разів Початково C_{min} босентану: ↑ приблизно у 48 разів. Пов'язано із пригніченням CYP3A4 лопінавіром/ритонавіром.	Слід бути обережними при призначенні препарату Алувіа з босентаном. При одночасному застосуванні препарату Алувіа та босентану, потрібно вести моніторинг ефективності терапії проти ВІЛ, а також слід ретельно спостерігати за пацієнтами на предмет токсичності босентану, особливо упродовж першого тижня супутнього застосування лікарських засобів.
Ріоцигуат	Концентрації в сироватці крові можуть збільшуватися у зв'язку із пригніченням CYP3A та Р-глікопротеїну препаратом Алувіа.	Одночасне застосування ріоцигуату з препаратом Алувіа не рекомендується (див. розділ 4.4 та Коротку характеристику лікарського засобу ріоцигуат).
<i>Інші лікарські засоби</i>		



Виходячи з відомих метаболічних профілів, клінічно значущі взаємодії між препаратом Алувіа і дапсоном, триметопримом/сульфаметоксазолом, азитроміцином або флуконазолом не очікуються.

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Вагітність

Як правило, при прийнятті рішення стосовно застосування антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ інфекції у вагітних жінок і, відповідно, для зниження ризику «вертикальної» передачі ВІЛ від матері до новонародженого, потрібно взяти до уваги дані досліджень на тваринах, а також клінічний досвід у вагітних жінок, щоб охарактеризувати безпеку для плоду.

Лопінавір/ритонавір оцінювався у понад 3000 жінок під час вагітності, у тому числі у понад 1000 жінок протягом першого триместру вагітності.

Виходячи з післяреєстраційних повідомлень, включених до Реєстру випадків прийому антиретровірусних препаратів під час вагітності з січня 1989 року, не було повідомлень про підвищення ризику вроджених дефектів розвитку у більше ніж 1000 вагітних жінок, що отримували лікування у першому триместрі вагітності. Частота вроджених дефектів розвитку після застосування лопінавіру у будь-якому триместрі вагітності співставна з такою у загальній популяції. Жодні вроджені дефекти, що могли б свідчити про загальну етіологію, зафіксовані не були. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність (див. розділ 5.3). На основі вказаних даних можна зробити висновок, що ризик дефектів розвитку у людей є малоімовірним. У разі клінічних показань, лопінавір може використовуватися під час вагітності.

Годування груддю

Дослідження на щурах показали, що лопінавір екскретується в грудне молоко. Невідомо, чи екскретується цей лікарський засіб у молоко матері. Загальна рекомендація полягає в тому, що ВІЛ-інфіковані жінки за жодних обставин не повинні годувати груддю своїх дітей, щоб уникнути передачі ВІЛ.

Фертильність

Дослідження на тваринах не продемонстрували будь-якого впливу на фертильність. Дані про вплив лопінавіру/ритонавіру на фертильність людини відсутні.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Дослідження з вивчення впливу препарату на здатність керувати автотранспортом і працювати з механізмами не проводилися. Пацієнтів слід попередити, що при лікуванні Алувією відзначені випадки виникнення нудоти (див. розділ 4.8).

4.8 Побічні реакції

а. Резюме профілю безпеки

Безпека лопінавіру/ритонавіру досліджувалася на більше ніж 2600 пацієнтах у II-IV фазах клінічних досліджень, з яких більше 700 пацієнтів отримували дозу 800/200 мг (6 капсул або 4 таблетки) один раз на добу. Поряд з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ), в деяких дослідженнях лопінавір/ритонавір застосовувався в поєднанні з ефавірензом або невірапіном.

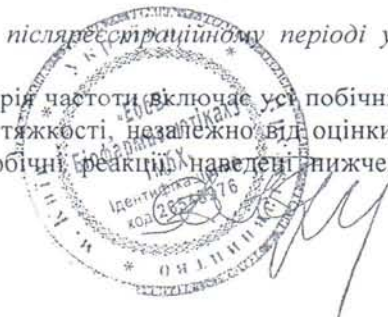
В ході клінічних випробувань найчастіше повідомлялися наступні побічні реакції, пов'язані з терапією лопінавіром/ритонавіром: діарея, нудота, блювання, гіпертригліцеридемія і гіперхолестеринемія. Ризик виникнення діареї може бути більшим при прийомі препарату Алувіа в режимі один раз на добу. Діарея, нудота і блювання може виникати на початку лікування, а гіпертригліцеридемія та гіперхолестеринемія може виникнути пізніше. Небажані явища, що виникли в ході лікування, призвели до дострокового виходу із дослідження в II-IV фазах у 7% випадків.

Важливо зауважити, що у пацієнтів, які отримували лопінавір/ритонавір, були зафіксовані випадки панкреатиту, у тому числі у тих пацієнтів, в яких розвинулася гіпертригліцеридемія. Крім того, надходили поодинокі повідомлення про збільшення інтервалу PR під час терапії лопінавіром/ритонавіром (див. розділ 4.4).

б. Перелік побічних реакцій у формі таблиці

Побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях та післяреєстраційному періоді у дорослих пацієнтів та дітей.

Вказані нижче явища були ідентифіковані як побічні реакції. Категорія частоти включає усі побічні реакції, про які повідомлялося, від середнього до важкого ступеня тяжкості, незалежно від оцінки причинно-наслідкового зв'язку у кожному окремому випадку. Побічні реакції наведені нижче,



розподілені за класом систем органів. У межах кожної групи частоти побічні реакції представлено в порядку зменшення серйозності: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) і невідомо (не може бути встановлено за наявними даними).

Явища, частота яких позначена як "невідомо" були ідентифіковані в рамках післяреєстраційного спостереження.

Побічні реакції у клінічних дослідженнях та післяреєстраційному періоді у дорослих пацієнтів		
Клас систем органів	Частота	Побічна реакція
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Інфекції верхніх дихальних шляхів
	Часто	Інфекції нижніх дихальних шляхів, інфекції шкіри, включаючи запалення підшкірної клітковини, фолікуліт та фурункули
Порушення з боку системи крові і лімфатичної системи	Часто	Анемія, лейкопенія, нейтропенія, лімфоаденопатія
Порушення з боку імунної системи	Часто	Гіперчутливість, включаючи кропив'янку та ангіоневротичний набряк
	Нечасто	Синдром імунної реактивації
Ендокринні розлади	Нечасто	Гіпогонадізм
Порушення обміну речовин і харчування	Часто	Порушення вмісту глюкози в крові, включаючи цукровий діабет, гіпертригліцеридемію, гіпохолестеринемію, зниження ваги, зниження апетиту
	Нечасто	Набір ваги, збільшення апетиту
Психічні розлади	Часто	Тривожний стан
	Нечасто	Порушення сну, зниження лібідо
Порушення з боку нервової системи	Часто	Головний біль (включаючи мігрень), нейропатія (включаючи периферичну нейропатію), запаморочення, безсоння
	Нечасто	Порушення мозкового кровообігу, судоми, дисгевзія, агеvзія, тремор
Порушення з боку органів зору	Нечасто	Порушення зору
Порушення з боку органів слуху та лабіринту	Нечасто	Дзвін у вухах, вертиго
Порушення з боку серця	Нечасто	Атеросклероз, у тому числі інфаркт міокарда, атріовентрикулярна блокада, недостатність тристулкового клапана серця
Порушення з боку судин	Часто	Артеріальна гіпертензія
	Нечасто	Тромбоз глибоких вен
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Діарея, нудота
	Часто	Панкреатит ¹ , гастроєзофагеальний рефлюкс, гастроентерит та коліт, блювання, біль в животі (у верхній та нижній ділянках), здуття живота, диспепсія, геморой, метеоризм
	Нечасто	Шлунково-кишкові кровотечі, включаючи шлунково-кишкові виразки, дуоденіт, гастрит та ректальну кровотечу, стоматит та виразки слизової оболонки рота, нетримання калу, запор, сухість у ротовій порожнині
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Часто	Гепатит, включаючи підвищення рівнів АСТ, АЛТ та ГГТ
	Нечасто	Жирова дистрофія печінки, гепатомегалія, холангіт, гіпербілірубінемія
	Невідомо	Жовтяниця



Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини	Часто Нечасто Невідомо	Висип, включаючи макулопапульозний висип, дерматит/висип, включаючи екзему та себорейний дерматит, нічна пітливість, прурит Алопеція, капілярит, васкуліт Синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Часто Нечасто	Міалгія, біль з боку скелетно-м'язової системи, включаючи артралгію та біль в спині, розлади з боку м'язів, такі як слабкість та спазми Рабдоміоліз, остеонекроз
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто	Зниження рівня кліренсу креатиніну, нефрит, гематурія
Порушення з боку статевих органів та молочних залоз	Часто	Еректильна дисфункція, порушення менструального циклу – аменорея, менорагія
Загальні розлади та порушення в місці введення	Часто	Втомлюваність, включаючи астенію

¹ Див. розділ 4.4: панкреатит та ліпіди

с. Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про випадки синдрому Кушинга у пацієнтів, які отримували ритонавір та флутиказону пропіонат у формі інгаляцій чи інтраназально; це також характерно і для інших кортикостероїдів, що метаболізуються шляхом Р450 3А, наприклад будесоніду. (див. розділ 4.4 та 4.5).

Повідомлялося про підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), міалгію, міозит та рідко - про рабдоміоліз при застосуванні інгібіторів протеази, особливо у комбінації з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ).

Метаболічні параметри

Під час антиретровірусної терапії може підвищуватися маса тіла та рівні ліпідів і глюкози в крові (див. розділ 4.4).

У ВІЛ-інфікованих хворих з тяжким імунним дефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникати запальна реакція на безсимптомні або залишкові умовно-патогенні мікроорганізми. Аутоімунні захворювання (наприклад, хвороба Грейвса) також фіксувалися; проте час виникнення побічних реакцій може змінюватися, що може виявитися через багато місяців після початку лікування (див. розділ 4.4).

Зустрічалися також випадки остеонекрозу, зокрема у пацієнтів із загальновизнаними факторами ризику, на пізніх стадіях ВІЛ захворювання або при довгостроковій терапії комбінованими антиретровірусними препаратами (КАРТ). Частота таких явищ невідома (див. розділ 4.4).

d. Діти

У дітей від 2 років характер профілю безпеки аналогічний тому, який спостерігається у дорослих пацієнтів (див. таблицю у розділі b).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського препарату є важливими. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-яку підозрювану побічну реакцію.

4.9 Передозування

До теперішнього часу клінічний досвід гострого передозування Алувісію у людей обмежений.

Симптомами передозування у собак були слинотеча, блювота, діарея/порушення випорожнення. Ознаки токсичної дії препарату, відзначені у мишей, шурів і собак включали зниження активності, атаксію, виснаження, дегідратацію і тремор.

Специфічного антидоту для Алувії при передозуванні не існує. Лікування передозування препаратом Алувіа має включати загальну підтримуючу терапію на тлі спостереження за життєво важливими функціями організму і клінічним станом хворого. Якщо показано, проводять промивання шлунка для виведення активної речовини, що не була абсорбована. Застосування активованого вугілля також може бути допоміжним засобом для виведення активної речовини, що не була абсорбована. Оскільки



Алувіа активно зв'язується з білками плазми, проведення діалізу не призведе до значного видалення активної речовини з організму.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група: протівірусні засоби для системного застосування, протівірусні засоби для лікування ВІЛ інфекцій, комбіновані, код АТХ: J05AR10

Механізм дії

Лопінавір забезпечує протівірусну дію препарату Алувіа. Лопінавір – інгібітор протеаз ВІЛ-1 і ВІЛ-2. Пригнічення протеази ВІЛ запобігає розщепленню *gag-pol*-поліпротеїну, призводячи до продукування незрілого неінфекційного вірусу.

Зміни на електрокардіограмі

Інтервал QTcF був оцінений у рандомізованому перехресному плацебо-контрольованому та з активним контролем дослідженні (моксифлоксацин 400 мг 1 раз на добу) на 39 здорових дорослих добровольцях, з 10 вимірюваннями через 12 годин на 3-й день. Максимальна середня (95 % верхнього довірчого інтервалу) різниця від плацебо в значеннях QTcF склала 3,6 (6,3) і 13,1 (15,8) для дози 400/100 мг двічі на добу і надтерапевтичної дози 800/200 мг двічі на добу для лопінавіру/ритонавіру відповідно. Подовження інтервалу QRS від 6 мсек до 9,5 мсек, яке індукується високими дозами лопінавіру/ритонавіру (800/200 мг двічі на добу), сприяє пролонгації QT. Два режими призвели до експозиції на третій день із значенням приблизно в 1,5 і 3 рази вище, ніж ті, що спостерігалися з постійною рекомендованою дозою лопінавіру/ритонавіру (один раз або двічі на добу). При цьому не спостерігалось збільшення QTcF ≥ 60 мсек порівняно з базовим або збільшення інтервалу QTcF, який не перевищував потенційно клінічно значущий поріг 500 мсек.

Помірне подовження інтервалу PR також відзначалося у пацієнтів, які отримували лопінавір/ритонавір у такому ж дослідженні на третій день. Середні відхилення від базового для інтервалу PR, розташувалися від 11,6 мсек до 24,4 мсек у 12-годинному інтервалі. Максимальний інтервал PR склав 286 мсек, і блокада серця другого чи третього ступеня не спостерігалася (див. розділ 4.4).

Протівірусна активність in vitro

Антивірусну активність лопінавіру *in vitro* проти лабораторних штамів ВІЛ, а також клінічних ізолятів ВІЛ оцінювали відповідно в гостроінфікованих лімфобластних клітинах і лімфоцитах периферичної крові. За відсутності сироватки крові людини середня 50% ефективна концентрація (EC₅₀) лопінавіру проти п'яти різних лабораторних штамів ВІЛ-1 становила 19 нМ. У присутності 50% сироватки крові людини середня EC₅₀ лопінавіру проти ВІЛ-1_{ПВ} в клітинах MT4 складала від 17 до 102 нМ відповідно. За відсутності сироватки крові людини середня EC₅₀ лопінавіру становила 6,5 нМ проти декількох клінічних ізолятів ВІЛ-1.

Резистентність

Селекція резистентності в експериментах in vitro

В експериментах *in vitro* були виділені ізоляти ВІЛ-1 зі зниженою чутливістю до лопінавіру. ВІЛ-1 був пасований в умовах *in vitro* лише з лопінавіром та з лопінавіром плюс ритонавір з показниками концентрації, що відображають інтервал плазмових концентрацій, які спостерігаються при терапії препаратом Алувіа. Аналіз генотипу та фенотипу вірусів, відібраних в цих пасажах, дозволяє припустити, що присутність ритонавіру в таких концентраціях не має вимірюваного впливу на селекцію лопінавір-резистентних вірусів. Загалом, характеризування в умовах *in vitro* фенотипічної перехресної резистентності між лопінавіром та іншими інгібіторами протеази дозволяє припустити, що знижена чутливість до лопінавіру тісно корелює зі зниженою чутливістю до ритонавіру та індинавіру, але зі зниженою чутливістю до ампренавіру, саквінавіру і нелфінавіру така тісна кореляція відсутня.

Аналіз резистентності у пацієнтів, які раніше не отримували антиретровірусну терапію

У клінічних дослідженнях з обмеженою кількістю аналізованих ізолятів селекція резистентності до лопінавіру не спостерігалася у пацієнтів, які раніше не отримували терапію, без суттєвої резистентності до інгібіторів протеази на вихідному рівні. Дивіться нижче детальну інформацію про клінічні дослідження.

Аналіз резистентності у пацієнтів з багатим анамнезом терапії інгібіторами протеази (ІІ)

Визначення резистентності до лопінавіру у пацієнтів без відповіді на попередню терапію інгібіторами протеази було проведено методом аналізу поздовжніх ізолятів, виділених у 19 пацієнтів з багатим анамнезом терапії інгібіторами протеази у рамках двох досліджень фази II і одного дослідження фази III. У цих пацієнтів спостерігалася неповна вірусологічна супресія або різке підвищення вірусного



навантаження внаслідок первинної відповіді на терапію, а також відзначалася додаткова резистентність *in vitro* у період від вихідного рівня до різкого підвищення вірусного навантаження (визначається як виникнення нових мутацій або зміна фенотипічної чутливості до лопінавіру в 2 рази). Додаткова резистентність найчастіше спостерігалася у пацієнтів, в ізолятах яких на вихідному рівні було виявлено декілька мутацій, пов'язаних із застосуванням інгібіторів протеази, при цьому чутливість до лопінавіру на вихідному рівні була знижена менше ніж в 40 разів. Найчастіше відзначалися мутації V82A, I54V та M46I. Також були виявлені мутації L33F, I50V та V32I у комбінації з I47V/A. У виділених 19 ізолятах виявлено збільшення EC₅₀ у 4,3 рази порівняно з ізолятами на вихідному рівні (від 6,2 до 43 разів порівняно з вірусом «дикого» типу).

Генотипічні кореляти, пов'язані зі зниженням фенотипічної чутливості вірусів до лопінавіру, враховуються при виборі інших інгібіторів протеази. Було проведено вивчення противірусної активності лопінавіру *in vitro* проти 112 клінічних ізолятів, виділених у пацієнтів без відповіді на терапію одним або декількома інгібіторами протеази. В рамках цієї групи з пониженою чутливістю до лопінавіру *in vitro* були пов'язані наступні мутації ВІЛ-протеаз : L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V та L90M. Середня EC₅₀ лопінавіру проти ізолятів, що містять 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 і 8 - 10 мутацій у вищезгаданих амінокислотних позиціях, була в 0,8, 2,7, 13,5 і 44,0 рази вищою, ніж EC₅₀ проти ВІЛ «дикого» типу відповідно. Усі 16 вірусів, чутливість яких змінилася більше ніж у 20 разів, містили мутації в позиціях 10, 54, 63 плюс 82 та/або 84. Крім того, вони містили, в середньому, 3 мутації в амінокислотних позиціях 20, 24, 46, 53, 71 і 90. На додаток до вищезгаданих мутацій, в ізолятах з пониженою чутливістю до лопінавіру, виділених після різкого збільшення вірусного навантаження у пацієнтів, що раніше пройшли терапію інгібіторами протеази і які зараз проходять лікування лопінавіром/ритонавіром, були виявлені мутації V32I і I47A, а в ізолятах з пониженою чутливістю до лопінавіру, виділених після різкого підвищення вірусного навантаження у пацієнтів, що проходять курс лікування лопінавіром/ритонавіром, були виявлені мутації I47A і L76V.

Висновки, зроблені відносно релевантності конкретних мутацій і карт мутацій, можуть змінюватися при отриманні додаткових даних, тому при оцінці результатів аналізу на резистентність рекомендується керуватися діючими системами інтерпретації даних.

Противірусна активність лопінавіру/ритонавіру у пацієнтів без відповіді на терапію інгібіторами протеази

Було проведено вивчення клінічної релевантності зниження *in vitro* чутливості до лопінавіру методом оцінки вірусологічної відповіді на терапію лопінавіром/ритонавіром відносно генотипу і фенотипу вірусу на вихідному рівні у 56 пацієнтів без відповіді на раніше проведену терапію комбінацією інгібіторів протеази. EC₅₀ лопінавіру проти 56 вірусних ізолятів, виділених на вихідному рівні, була у 0,6-96 разів вищою, ніж EC₅₀ проти ВІЛ «дикого» типу. Після терапії лопінавіром/ритонавіром, ефавірензом і нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази тривалістю 48 тижнів плазматична концентрація РНК ВІЛ ≤ 400 копій/мл спостерігалася у 93% (25 із 27), 73% (11 із 15) та 25% (2 із 8) пацієнтів, при цьому зниження чутливості до лопінавіру на вихідному рівні складало менше 10 разів, 10-40 разів і більше 40 разів відповідно. Крім того, вірусологічна відповідь була відмічена у 91% (21 із 23), 71% (15 із 21) і 33% (2 із 6) пацієнтів, ізоляти яких містили 0 - 5, 6 - 7 і 8 - 10 мутацій з вищезгаданих мутацій ВІЛ-протеази при пониженої чутливості до лопінавіру *in vitro*. З огляду на те, що ці пацієнти раніше не проходили лікування препаратами Алувіа або ефавіренз, відповідь може бути частково обумовлена противірусною активністю препарату ефавіренз, особливо у пацієнтів, інфікованих вірусом з високою резистентністю до лопінавіру. Дизайн дослідження не припускав наявності контрольної групи пацієнтів, що не проходили лікування лопінавіром/ритонавіром.

Перехресна резистентність

Визначали активність інших інгібіторів протеази проти ізолятів, що виявляли приріст резистентності до лопінавіру після терапії лопінавіром/ритонавіром у пацієнтів, яких раніше лікували інгібіторами протеази: Присутність перехресної резистентності до інших інгібіторів протеази була проаналізована на 18 ізолятах, виділених після різкого підвищення вірусного навантаження у пацієнтів, яких раніше лікували інгібіторами протеази, що продемонстрували збільшення резистентності до лопінавіру у рамках трьох досліджень лопінавіру/ритонавіру

фази II і одного дослідження фази III. У середньому EC₅₀ лопінавіру цих 18 ізолятів, виділених на вихідному рівні та після різкого підвищення вірусного навантаження, була у 6,9-63 рази вищою, ніж EC₅₀ проти ВІЛ «дикого» типу відповідно. У цілому ізоляти, виділені після різкого підвищення вірусного навантаження, виявляли таку саму перехресну резистентність (якщо така перехресна резистентність існувала на вихідному рівні) або розвивали нову суттєву перехресну резистентність до індинавіру, саквінавіру та атазанавіру. Було відзначено помірне зниження активності ампренавіру із середнім збільшенням EC₅₀ ізолятів, виділених на вихідному рівні та після різкого підвищення вірусного навантаження, у 3,7-8 разів відповідно. Ізоляти зберігали чутливість до ритонавіру із



середнім збільшенням EC_{50} ізолятів, виділених на вихідному рівні та після різкого підвищення вірусного навантаження, у 1,9-1,8 разів порівняно із EC_{50} проти ВІЛ «дикого» типу відповідно. Ви можете отримати додаткову інформацію про застосування типранавіру, включаючи генотипічні показники відповіді у лікуванні лопінавір-резистентної інфекції ВІЛ-1, з Короткої характеристики лікарського засобу аптівус.

Клінічні результати

Була досліджена дія лопінавіру/ритонавіру (у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами) на біологічні маркери (плазмові рівні РНК ВІЛ і кількості $CD4 + T$ -клітин) у контрольованих дослідженнях лопінавіру/ритонавіру тривалістю від 48 до 360 тижнів.

Застосування у дорослих пацієнтів

Пацієнти, які раніше не отримували антиретровірусну терапію

Дослідження M98-863 було рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням за участю 653 пацієнтів, які раніше не отримували антиретровірусну терапію, для оцінки лопінавіру/ритонавіру (400/100 мг двічі на добу) у порівнянні з нелфінавіром (750 мг тричі на добу) плюс ставудин та ламівудин. Середня вихідна кількість $CD4 + T$ -клітин становила 259 клітин/ mm^3 (діапазон: від 2 до 949 клітин/ mm^3), а середня вихідна кількість РНК ВІЛ-1 в плазмі крові становила 4,9 log_{10} копій/мл (діапазон: від 2,6 до 6,8 log_{10} копій/мл).

Таблиця 1

Результати на тижні 48: дослідження M98-863		
	Лопінавір/ритонавір (N=326)	Нелфінавір (N=327)
РНК ВІЛ < 400 копій/мл*	75%	63%
РНК ВІЛ < 50 копій/мл*†	67%	52%
Середнє збільшення кількості $CD4 + T$ -клітин (клітин/ mm^3), порівняно з вихідним значенням	207	195

* аналіз вибірки «усі пацієнти, які розпочали отримання лікування», при якому пацієнти з відсутніми показниками були віднесені до категорії пацієнтів з відсутністю вірусологічної відповіді

† $p < 0.001$

Сто тринадцять пацієнтів, які отримували нелфінавір, і 74 пацієнта, які отримували лопінавір/ритонавір, мали більше 400 копій/мл РНК ВІЛ з Тижня 24 по Тижень 96 лікування. Із них, в ізолятах від 96 пацієнтів, які отримували нелфінавір, і 51 пацієнта, які отримували лопінавір/ритонавір, тести на резистентність були підвищені. Резистентність до нелфінавіру, визначена як присутність D30N або L90M-мутацій у протеазі, спостерігалася у 41 з 96 (43%) пацієнтів. Резистентність до лопінавіру, визначена як присутність будь-якої первинної мутації або активних місць мутацій у протеазі (див. вище), спостерігалася у 0 з 51 (0%) пацієнтів. Відсутність резистентності до лопінавіру підтверджена фенотипічними аналізами.

Дослідження M05-730 – це рандомізоване, відкрите, багатоцентрове дослідження з порівняння лопінавіру/ритонавіру в дозі 800/200 мг один раз на добу плюс тенофовір DF і емтрицитабін та лопінавіру/ритонавіру в дозі 400/100 мг два рази на добу плюс тенофовір DF і емтрицитабін у 664 пацієнтів без попередньої антиретровірусної терапії. З огляду на фармакокінетичну взаємодію між лопінавіром/ритонавіром і тенофовіром (див. розділ 4.5), результати цього дослідження не повинні строго екстраполюватися на інші базисні режими лікування із застосуванням лопінавіру/ритонавіру. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання лопінавіру/ритонавіру в дозі 800/200 мг один раз на добу ($n = 333$) або лопінавіру/ритонавіру в дозі 400/100 мг два рази на добу ($n = 331$). Додаткова стратифікація у кожній групі відбулася у співвідношенні 1:1 (одна частина пацієнтів отримувала таблетки, інша - м'які капсули). Пацієнти приймали препарат у формі таблеток або м'яких капсул протягом 8 тижнів, після чого усі пацієнти отримували таблетки один або два рази на добу протягом решти періоду дослідження. Пацієнти отримували емтрицитабін у дозі 200 мг один раз на добу і тенофовір DF у дозі 300 мг один раз на добу. Визначена протоколом не менша ефективність лікування в режимі один раз на добу у порівнянні із режимом двічі на добу, вважалася доведеною, якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу для різниці у співвідношенні учасників дослідження з відповіддю на лікування (дозування один раз на добу мінус два рази на добу) виключала -12% на тижні 48. Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив 39 років (від 19 до 71); 75% були представниками білої раси, і 78% були чоловічої статі. Середня кількість



CD4 + T-клітин становила 216 клітин/мм³ (діапазон: від 20 до 775 клітин/мм³), а середній вихідний рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові складав 5,0 log₁₀ копій/мл (діапазон: 1,7 – 7,0 log₁₀ копій/мл).

Таблиця 2

Вірусологічна відповідь учасників дослідження на тижні 48 і тижні 96						
	Тиждень 48			Тиждень 96		
	Один раз на добу (QD)	Двічі на добу (BID)	Різниця [95% ДІ]	QD	BID	Різниця [95% ДІ]
NC= Відсутність відповіді	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]
Дані спостереження	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]
Середнє збільшення кількості CD4+ T-клітин (клітин/мм ³), порівняно з вихідним значенням	186	198		238	254	

На Тижні 96 були отримані результати тестування генотипічної резистентності у 25 пацієнтів з групи QD і 26 пацієнтів з групи BID, у яких була неповна вірусологічна відповідь. У групі QD жоден пацієнт не продемонстрував резистентності до лопінавіру, а в групі BID 1 пацієнт, у якого була суттєва резистентність до інгібіторів протеази на вихідному рівні, продемонстрував додаткову резистентність до лопінавіру під час дослідження.

Стойка вірусологічна відповідь на лопінавір/ритонавір (у комбінації з нуклеозидними/нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази) спостерігалася у невеликому дослідженні II фази (M97-720) через 360 тижнів лікування. Спочатку сто пацієнтів лікували лопінавіром/ритонавіром (серед яких 51 пацієнт приймав 400/100 мг препарату два рази на добу, і 49 пацієнтів отримували 200/100 мг два рази на добу або 400/200 мг препарату два рази на добу). Усі пацієнти були переведені на «відкритий» прийом лопінавіру/ритонавіру в дозі 400/100 мг двічі на добу між тижнями 48 і 72. Тридцять дев'ять пацієнтів (39%) припинили участь у дослідженні, у тому числі 16 (16%) через побічні реакції, одна з яких була зі смертельним наслідком. Шістьдесят один пацієнт завершили дослідження (35 пацієнтів отримували рекомендовану дозу 400/100 мг два рази на добу протягом усього періоду дослідження).

Таблиця 3

Результати на Тижні 360: дослідження M97-720	
	Лопінавір/ритонавір (N=100)
РНК ВІЛ < 400 копій/мл	61%
РНК ВІЛ < 50 копій/мл	59%
Середнє збільшення кількості CD4+ T-клітин (клітин/мм ³), порівняно з вихідним значенням	501

Через 360 тижнів лікування аналіз генотипу вірусних ізолятів був успішно проведений у 19 з 28 хворих із підтвердженою РНК ВІЛ вище за 400 копій/мл і не показав жодної первинної мутації або місць активних мутацій у протеазі (амінокислоти у позиціях 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 і 90) або протеазоінгібуючу фенотипічну резистентність.

Пацієнти, які раніше отримували антиретровірусну терапію M06-802 – це рандомізоване відкрите дослідження з порівняння безпеки, переносимості та противірусної активності таблеток лопінавіру/ритонавіру при застосуванні в режимі один раз на добу та двічі на добу у 559 пацієнтів з вірусним навантаженням, що може бути виявлене під час застосування ними їхньої поточної противірусної терапії. Раніше пацієнти не приймали лопінавір/ритонавір. Вони були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання лопінавіру/ритонавіру в дозі 800/200 мг один раз на добу (n = 300) або лопінавіру/ритонавіру в дозі 400/100 мг двічі на добу (n = 299). Пацієнти отримували щонайменше два



нуклеозидних/нуклеотидних інгібітори зворотної транскриптази, обрані дослідником. Популяція дослідження мала помірний досвід попередньої терапії інгібіторами протеази: понад половини пацієнтів ніколи раніше не отримували ІП, і близько 80% пацієнтів мали штам вірусу з менше ніж трьома мутаціями ІП. Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, становив 41 рік (від 21 до 73); 51% склали представники білої раси, і 66% були чоловічої статі. Середня кількість CD4 + Т-клітин становила 254 клітини/мм³ (діапазон: від 4 до 952 клітин/мм³), а середній вихідний рівень РНК ВІЛ-1 у плазмі крові складав 4,3 log₁₀ копій/мл (діапазон: 1,7 – 6,6 log₁₀ копій/мл). У близько 85% пацієнтів вірусне навантаження склало <100 000 копій/мл.

Таблиця 4

Вірусологічна відповідь учасників дослідження на Тижні 48 Дослідження 802			
	QD	ВІD	Різниця [95% ДІ]
NC= Відсутність відповіді	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Дані спостереження	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Середнє збільшення кількості CD4+ Т-клітин (клітин/мм ³), порівняно з вихідним значенням	135	122	

На Тижні 48 були отримані результати тестування генотипічної резистентності у 75 пацієнтів з групи QD і 75 пацієнтів з групи ВІD, у яких була неповна вірусологічна відповідь. У групі QD 6 із 75 (8%) пацієнтів продемонстрували нові первинні мутації інгібітора протеази (кодони 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), а в групі ВІD – 12 із 77 (16%) пацієнтів.

Діти

Дослідження M98-940 було відкритим дослідженням рідкої лікарської форми лопінавіру/ритонавіру у 100 дітей, що раніше проходили (56%) і не проходили (44%) антиретровірусну терапію. Жоден з пацієнтів не проходив лікування нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи лікування: 230 мг лопінавіру/57,5 мг ритонавіру/м² або 300 мг лопінавіру/75 мг ритонавіру/м². Раніше неліковані пацієнти додатково отримували нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази. Раніше ліковані пацієнти отримували невірапін у комбінації з одним або двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази. Через 3 тижні стосовно кожного пацієнта проводилася оцінка безпеки, ефективності і фармакокінетичного профілю обох схем лікування. У подальшому всі пацієнти продовжили лікування за схемою 300/75 мг/м². Середній вік пацієнтів склав 5 років (від 6 місяців до 12 років), вік 14 пацієнтів був менше 2 років, вік 6 пацієнтів склав 1 рік і менше. Середнє значення концентрації CD4+ Т-клітин на початковому рівні склало 838 клітин/мм³, а середня плазматична концентрація РНК ВІЛ-1 на вихідному рівні склала 4,7 log₁₀ копій/мл.

Таблиця 5

Результати на Тижні 48: Дослідження M98-940		
	Пацієнти, що раніше не проходили антиретровірусну терапію (N=44)	Пацієнти, що раніше проходили антиретровірусну терапію (N=56)
РНК ВІЛ < 400 копій/мл	84%	75%
Середнє збільшення кількості CD4+ Т-клітин (клітин/мм ³), порівняно з вихідним значенням	404	284

KONCERT/PENTA 18 - це проспективне багатоцентрове, рандомізоване, відкрите дослідження з оцінки фармакокінетичного профілю, ефективності і безпеки схеми застосування лопінавіру/ритонавіру у формі таблеток по 100 мг/25 мг (розрахунок за масою тіла) два рази на добу і



174

один раз на добу в рамках комбінованої антиретровірусної терапії (кАРТ) у ВІЛ-1-інфікованих дітей з вірусологічною супресією (n=173). До участі в дослідженні допускалися діти у віці до 18 років, з масою тіла ≥ 15 кг, які отримували кАРТ, що включала лопінавір/ритонавір, із вмістом рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 < 50 копій/мл в ході як мінімум 24 тижнів, спроможні приймати таблетки. На тижні 24 ефективність та безпека схеми прийому лопінавіру/ритонавіру у формі таблеток по 100 мг/25 мг двічі на добу (n=87) у педіатричній популяції були порівняні з результатами з безпеки та ефективності, отриманими у раніше проведених дослідженнях із застосуванням лопінавіру/ритонавіру двічі на добу у дорослих та дітей. Процентне співвідношення пацієнтів, які досягли значення РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл на тижні 24, було нижчим в педіатричній популяції, що отримувала комбінацію лопінавіру/ритонавіру (таблетки) один раз на добу (88,2%), ніж у популяції пацієнтів, які отримували лікарський засіб двічі на добу (96,6 %, $p=0,040$), в основному за рахунок зниження комплаєнтності в групі зі схемою лікування один раз на добу. Результати показують перевагу схеми прийому лікарських засобів в режимі двічі на добу, що підтверджується аналізом фармакокінетичних параметрів, які свідчать про суттєву перевагу такої схеми прийому (див. розділ 5.2).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетичні властивості лопінавіру при введенні разом з ритонавіром вивчали у здорових дорослих добровольців та у ВІЛ-інфікованих осіб; при цьому не було отримано достовірної різниці між параметрами у цих двох групах. Лопінавір майже повністю розпадається під дією СYP3A. Ритонавір гальмує метаболічний розпад лопінавіру, і, таким чином, зумовлює збільшення концентрації лопінавіру у плазмі крові. При порівнянні результатів різних досліджень показано, що при застосуванні препарату Алувіа у дозі 400/100 мг двічі на добу ВІЛ-інфікованим пацієнтам середня концентрація лопінавіру при рівноважному стані вища у 15-20 разів порівняно з концентрацією ритонавіру. Концентрація ритонавіру у плазмі крові становить менше 7% від концентрації, яка спостерігається після введення ритонавіру у дозі 600 мг двічі на добу. В експериментах *in vitro* показано, що антивірусна ефективна концентрація EC_{50} лопінавіру приблизно в 10 разів нижча, ніж концентрація ритонавіру. Таким чином, противірусна активність препарату Алувіа зумовлена наявністю лопінавіру.

Всмоктування

Багаторазове застосування лопінавіру/ритонавіру у дозі 400/100 мг двічі на добу протягом 2-х тижнів без обмеження у їжі призводило до C_{max} лопінавіру у плазмі крові $12,3 \pm 5,4$ мкг/мл (середнє значення \pm стандартне відхилення) приблизно через 4 години після введення. Середня концентрація при рівноважному стані перед введенням ранкової дози становила $8,1 \pm 5,7$ мкг/мл. Величина AUC для лопінавіру через 12 годин після введення становила в середньому $113,2 \pm 60,5$ мкг/год/мл. Величина абсолютної біологічної доступності лопінавіру при введенні разом з ритонавіром у людини не встановлена.

Вплив їжі на абсорбцію при пероральному застосуванні

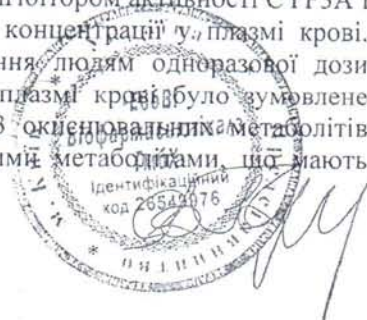
Порівнювалося одноразове застосування дози 400/100 мг препарату Алувіа у формі таблеток після прийому жирної їжі (872 Ккал, 56% з них з жирів) та натщесерце. Значущих змін у величинах C_{max} і AUC_{inf} відзначено не було. Тому препарат Алувіа у формі таблеток можна застосовувати незалежно від прийому їжі. До того ж, було відзначено меншу варіабельність фармакокінетичних параметрів від прийому їжі порівняно з Алувією у формі м'яких капсул.

Розподіл

При рівноважному стані приблизно 98-99 % лопінавіру зв'язується з білками плазми. Лопінавір здатний зв'язуватися як з альфа-1-ацидглікопротеїном, так і з альбуміном, але спорідненість лопінавіру до альфа-1-ацидглікопротеїну більша. При застосуванні препарату Алувіа у дозі 400/100 мг двічі на добу зв'язування лопінавіру з білками при рівноважному стані залишається постійним при широкому діапазоні концентрацій і не відрізняється у здорових добровольців та у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Біотрансформація

Експерименти *in vitro* на мікросомах печінки людини показали, що лопінавір метаболізується переважно шляхом окиснення. Лопінавір інтенсивно розпадається у печінці під дією системи цитохрому P450, зокрема ізоферменту СYP3A. Ритонавір є потужним інгібітором активності СYP3A і тим самим гальмує розпад лопінавіру і зумовлює збільшення його концентрації у плазмі крові. Експерименти з міченим ^{14}C -лопінавіром показали, що після введення людям одноразової дози препарату Алувіа 400/100 мг, 89% від загальної радіоактивності у плазмі крові було зумовлене материнською субстанцією. У людини ідентифіковано принаймні 13 окиснювальних метаболітів лопінавіру. 4-оксо та 4-гідроксиметаболітні ізомерні пари є основними метаболітами, що мають



протівірусну активність, однак представляють лише незначні кількості загальної радіоактивності плазми. Показано, що ритонавір стимулює активність метаболічних ферментів і тим самим прискорює власний метаболічний розпад та, імовірно, прискорює метаболізм лопінавіру. При введенні повторних доз концентрація лопінавіру перед наступним дозуванням зменшується, стабілізація концентрації досягається приблизно від 10 днів до 2 тижнів.

Виведення

Після введення ¹⁴C-лопінавіру/ритонавіру у дозі 400/100 мг разом із сечею і фекальними масами виводилося відповідно 10,4 ± 2,3 % і 82,6 ± 2,5 % ¹⁴C-лопінавіру від введеної дози. У незміненому вигляді знаходилось 2,2 % та 19,8 % лопінавіру відповідно у сечі і фекаліях. Після багаторазового введення препарату у незміненому вигляді з сечею виводилось менше 3% лопінавіру від введеної дози. Період напіввиведення (зниження від максимальної до мінімальної концентрації препарату в рівноважному стані) лопінавіру протягом 12-годинної перерви між введеннями препарату в середньому становить 5-6 годин, а уявний загальний кліренс (CL/F) лопінавіру дорівнює 6-7 л/год.

Застосування один раз на добу: фармакокінетика прийому лопінавіру/ритонавіру 1 раз на добу вивчалася у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які раніше не отримували лікування антиретровірусними засобами. Лопінавір/ритонавір в дозі 800/200 мг застосовувався у комбінації з емтрицитабіном 200 мг та тенофовіром DF 300 мг при режимі дозування 1 раз на добу. Багаторазове застосування лопінавіру/ритонавіру в дозі 800/200 мг 1 раз на добу протягом 2-х тижнів без обмеження в їжі (n=16) призводило до середньої C_{max} лопінавіру 14,8 ± 3,5 мкг/мл (середнє значення ± стандартне відхилення) приблизно через 6 годин після застосування. Середні рівноважні концентрації лопінавіру до ранкової дози становили 5,5 ± 5,4 мкг/мл. Середнє значення AUC впродовж 24 годин складало 206,5 ± 89,7 мкг·год/мл.

Порівняно зі схемою застосування двічі на добу, схема застосування препарату один раз на добу асоціюється зі зниженням значень C_{min}/ C_{through} приблизно на 50%.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Існують обмежені фармакокінетичні дані у дітей до 2-х років. Фармакокінетика прийому лопінавіру/ритонавіру у формі перорального розчину в дозах 300 мг/75 мг/м² двічі на добу і 230 мг/57,5 мг/м² двічі на добу була вивчена всього у 53 дітей у віці від 6 місяців до 12 років. Середні рівні AUC, C_{max} та C_{min} лопінавіру у рівноважному стані становили 72,6 ± 31,1 мкг·год/мл, 8,2 ± 2,9 мкг/мл та 3,4 ± 2,1 мкг/мл відповідно після прийому лопінавіру/ритонавіру у пероральному розчині в дозах 230/57,5 мг/м² двічі на добу без невірапіну (n=12) та 85,8 ± 36,9 мкг·год/мл, 10,0 ± 3,3 мкг/мл та 3,6 ± 3,5 мкг/мл відповідно після прийому лопінавіру/ритонавіру у пероральному розчині в дозах 300/75 мг/м² з невірапіном (n=12). Даний режим дозування (230/57,5 мг/м² двічі на добу без невірапіну та 300/75 мг/м² з невірапіном) забезпечив концентрації лопінавіру у плазмі, подібні до таких у дорослих пацієнтів, які одержували 400 мг/100 мг двічі на добу без невірапіну.

Стать, раса і вік

Фармакокінетика препарату Алувіа у літніх людей не вивчалася. У дорослих пацієнтів фармакокінетика не залежала від віку чи статі. Клінічно значущої залежності фармакокінетики від раси також не встановлено.

Вагітність і післяпологовий період

У відкритому дослідженні фармакокінетики 12 вагітних жінок, інфікованих ВІЛ, які не досягли 20-го тижня вагітності і приймали комбіновану антиретровірусну терапію, спочатку отримували лопінавір/ритонавір в дозі 400 мг/100 мг (дві таблетки по 200/50 мг) два рази на добу до 30-го тижня вагітності. На 30-му тижні вагітності доза була збільшена до 500/125 мг (дві таблетки по 200/50 мг плюс одна таблетка по 100/25 мг) два рази на добу, і за такою схемою жінки приймали препарат до закінчення другого тижня після пологів. Концентрації лопінавіру в плазмі крові вимірювалися в рамках чотирьох 12-годинних періодів під час другого триместру (20-24 тижні вагітності), третього триместру до збільшення дози (30-й тиждень вагітності), третього триместру після підвищення дози (на 32-му тижні вагітності) і через вісім тижнів після пологів. Підвищення дози не призводило до значного збільшення концентрації лопінавіру в плазмі крові.

В іншому відкритому дослідженні фармакокінетики 19 вагітних жінок, інфікованих ВІЛ, під час вагітності отримували лопінавір/ритонавір у дозі 400/100 мг два рази на добу в складі комбінованої антиретровірусної терапії, яка була розпочата ще до зачаття. Були відібрані серії зразків крові до прийому препарату і з інтервалами у 12 годин в 2-му та 3-му триместрах, при народженні і через 4-6 тижнів після пологів (у жінок, які продовжували лікування після народження дитини) з метою фармакокінетичного аналізу загальної плазмової концентрації лопінавіру, а також концентрації незв'язаної речовини.

Фармакокінетичні дані, отримані від вагітних жінок, інфікованих ВІЛ-1, які приймали таблетки лопінавіру/ритонавіру в дозі 400/100 мг два рази на добу, представлені у таблиці 6 (див. розділ 4.2)



Таблиця 6

Середні (%CV) фармакокінетичні параметри лопінавіру у рівноважному стані у ВІЛ-інфікованих вагітних жінок			
Фармакокінетичний параметр	2-й триместр n = 17*	3-й триместр n = 23	Після пологів n = 17**
AUC ₀₋₁₂ , МКГ•ГОД/МЛ	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max}	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{predose} (безпосередньо перед введенням чергової дози), МКГ/МЛ	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 для C _{max}			
** n = 16 для C _{predose}			

Ниркова недостатність.

Фармакокінетика препарату Алувіа не була вивчена у хворих з нирковою недостатністю; проте, оскільки нирковий кліренс лопінавіру незначний, зменшення загального кліренсу у хворих з нирковою недостатністю не очікується.

Печінкова недостатність.

Фармакокінетичні параметри лопінавіру в рівноважному стані у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з легким і помірним ступенем порушення функції печінки порівнювалися з такими у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з нормальною функцією печінки в рамках дослідження з введенням багаторазових доз лопінавіру/ритонавіру за схемою 400 мг/100 мг двічі на добу. Спостерігалось обмежене збільшення загальних концентрацій лопінавіру приблизно на 30%, що не мало клінічного значення (див. розділ 4.2).

5.3 Дані доклінічних досліджень з безпеки

Вивчення токсичності при повторному введенні препарату у гризунів і собак виявило такі основні органи-мішені, як печінка, нирки, щитовидна залоза, селезінка та циркулюючі еритроцити. Зміни у печінці вказували на клітинний набряк з вогнищевою дегенерацією. Хоча концентрації препарату, при яких проявлялися такі зміни, є співставними або меншими за концентрації в організмі людини у клінічних умовах, дози у тварин більше ніж в 6 разів перевищували рекомендовану клінічну дозу. Помірна дистрофія ниркових каналців була виявлена лише у мишей, які зазнали впливу, принаймні в два рази вищого, ніж рекомендована концентрація препарату в організмі людини; у собак і щурів нирки не були уражені. Зниження рівня тироксину у сироватці крові призводило до збільшеного вивільнення ТТГ, що спричиняло гіпертрофію фолікулярних клітин у щитовидній залозі щурів. Ці зміни були оборотними після відміни лікарського речовини, і не були зафіксовані у мишей та собак. У щурів, на відміну від мишей чи собак, спостерігалися також такі явища, як Кумбс-негативний анізоцитоз і пойкилоцитоз. У щурів спостерігалось збільшення селезінки з гістиоцитозом; таких явищ не було зафіксовано в інших видів. Холестерин сироватки був підвищений у гризунів, а у собак - ні, у той час як тригліцериди були підвищені тільки у мишей.

В ході досліджень *in vitro* спостерігалось гальмування на 30% клонованих калієвих каналів серця людини (HERG) при найвищих досліджуваних концентраціях лопінавіру/ритонавіру, які у 7 разів перевищували загальну концентрацію лопінавіру та у 15 разів пікову концентрацію лопінавіру у вільній формі в плазмі крові, що досягається у людини при максимальній рекомендованій терапевтичній дозі. На відміну від цього, аналогічні концентрації лопінавіру/ ритонавіру не продемонстрували сповільнення реполяризації у волокнах Пуркінє серця собак. Більш низькі концентрації лопінавіру/ритонавіру не призводять до значної блокади потоку калію (HERG). Дослідження у сфері розподілу тканини у щурів не свідчать про суттєве утримання активної речовини в серці; 72-годинний показник AUC у серці склав приблизно 50% від виміряного показника AUC в плазмі крові. Отже, можна очікувати, що серцеві рівні лопінавіру не будуть суттєво вищими, ніж плазмові рівні.

У собак спостерігалися виражені зубці U на електрокардіограмі, що асоціюються із подовженим інтервалом PR і брадикардією. Припускається, що ці явища викликані порушенням електролітного балансу. Клінічна значущість цих доклінічних даних невідома, однак не може виключати будь-яку потенційну дію цього препарату на серце в організмі людини (див. також розділ 4.4 п. 8). У щурів при введенні препарату у дозах, токсичних для материнського організму, спостерігалися явища ембріофетотоксичності (втрата вагітності, зниження життєздатності плоду, зниження маси тіла



плоду, підвищена частота змін у скелетній системі) і постнатального токсичного впливу на розвиток (зменшення виживання потомства). Системний вплив лопінавіру/ритонавіру при введенні препарату у дозах, токсичних для материнського організму та розвитку потомства, був нижчим передбачуваного терапевтичного впливу на людину.

Довгострокові дослідження канцерогенності лопінавіру/ритонавіру у мишей виявили негенотоксичні, мітогенні індукції пухлин печінки, які, у цілому, вважаються такими, що мають низьку значимість для визначення можливого ризику для людини.

Результати досліджень канцерогенності на щурах не свідчать про пухлиноутворюючий ефект препарату. У серії досліджень в умовах *in vitro* та *in vivo*, включаючи тест Еймса на зворотну мутацію бактерій, тест на лімфомі мишей, мікроядерний тест на мишах та аналіз хромосомних аберацій у лімфоцитах людини, не було виявлено мутагенної або кластогенної дії лопінавіру/ритонавіру.

6. Фармацевтична частина

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Коповідон
сорбітанлаурат
кремнію діоксид колоїдний безводний
натрію стеарилфумарат

Плівкова оболонка

Гіпромелоза
титану діоксид (E 171)
макрогол 400
гідроксипропілцелюлоза
тальк
кремнію діоксид колоїдний безводний
макрогол 3350
полісорбат 80
заліза оксид червоний (E172)

6.2 Несумісність

Данні відсутні.

6.3 Термін придатності

4 роки.

6.4 Спеціальні умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C.

6.5 Походження та склад упаковки

Флакон із поліетилену високої щільності закритий пропіленовою кришкою.
1 флакон містить 120 таблеток.

6.6 Особливі запобіжні заходи для утилізації

Немає спеціальних вимог



До Реєстраційного посвідчення
№ _____ від 25.10.2017
UA/16412/02/01

ІНФОРМАЦІЯ
про застосування лікарського засобу

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aluvia 200 mg/50 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 200 mg of lopinavir and 50 mg of ritonavir.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Red embossed with [Abbott logo] and "AL".

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aluvia is indicated in combination with other antiretroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infected adults, adolescents and children above the age of 2 years.

The choice of Aluvia to treat protease inhibitor experienced HIV-1 infected patients should be based on individual viral resistance testing and treatment history of patients (see sections 4.4 and 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Aluvia should be prescribed by physicians who are experienced in the treatment of HIV infection.

Aluvia tablets must be swallowed whole and not chewed, broken or crushed.

Posology

Adults and adolescents

The recommended standard dosage of Aluvia tablets is 400/100 mg (two 200/50 mg) tablets twice daily taken with or without food. In adult patients, in cases where once-daily dosing is considered necessary for the management of the patient, Aluvia tablets may be administered as 800/200 mg (four 200/50 mg tablets) once daily with or without food. The use of a once-daily dosing should be limited to those adult patients having only very few protease inhibitor (PI) associated mutations (i.e. less than 3 PI mutations in line with clinical trial results, see section 5.1 for the full description of the population) and should take into account the risk of a lesser sustainability of the virologic suppression (see section 5.1) and higher risk of diarrhoea (see section 4.8) compared to the recommended standard twice-daily dosing.



Paediatric population (2 years of age and above)

The adult dose of Aluvia tablets (400/100 mg twice daily) may be used in children 40 kg or greater or with a Body Surface Area (BSA)* greater than 1.4 m². For children weighing less than 40 kg or with a BSA between 0.5 and 1.4 m² and able to swallow tablets, please refer to the Aluvia 100 mg/25 mg tablets Summary of Product Characteristics. Based on the current data available, Aluvia should not be administered once daily in paediatric patients (see section 5.1).

* Body surface area can be calculated with the following equation:

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

Children less than 2 years of age

The safety and efficacy of Aluvia in children aged less than 2 years have not yet been established. Currently available data are described in section 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

Concomitant Therapy: Efavirenz or nevirapine

The following table contains dosing guidelines for Aluvia tablets based on BSA when used in combination with efavirenz or nevirapine in children.

Paediatric dosing guidelines with concomitant efavirenz or nevirapine	
Body Surface Area (m ²)	Recommended lopinavir/ritonavir dosing (mg) twice daily.
	The adequate dosing may be achieved with the two available strengths of Aluvia tablets: 100/25 mg and 200/50 mg.*
≥ 0.5 to < 0.8	200/50 mg
≥ 0.8 to < 1.2	300/75 mg
≥ 1.2 to < 1.4	400/100 mg
≥ 1.4	500/125 mg

* Aluvia tablets must not be chewed, broken or crushed.

Hepatic impairment

In HIV-infected patients with mild to moderate hepatic impairment, an increase of approximately 30% in lopinavir exposure has been observed but is not expected to be of clinical relevance (see section 5.2). No data are available in patients with severe hepatic impairment. Aluvia must not be given to these patients (see section 4.3).

Renal impairment

Since the renal clearance of lopinavir and ritonavir is negligible, increased plasma concentrations are not expected in patients with renal impairment. Because lopinavir and ritonavir are highly protein bound, it is unlikely that they will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis.

Pregnancy and postpartum

- No dose adjustment is required for lopinavir/ritonavir during pregnancy and postpartum.
- Once-daily administration of lopinavir/ritonavir is not recommended for pregnant women due to the lack of pharmacokinetic and clinical data.

Method of administration

Aluvia tablets are administered orally and must be swallowed whole and not chewed, broken or crushed. Aluvia tablets can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Severe hepatic insufficiency.

Aluvia contains lopinavir and ritonavir, both of which are inhibitors of the P450 isoform CYP3A. Aluvia should not be co-administered with medicinal products that are highly dependent on CYP3A for clearance and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life threatening events. These medicinal products include:

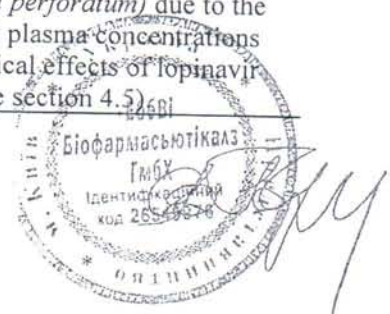
Medicinal product class	Medicinal products within class	Rationale
Concomitant medicinal product levels increased		
Alpha ₁ -adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Increased plasma concentrations of alfuzosin which may lead to severe hypotension. The concomitant administration with alfuzosin is contraindicated (see section 4.5).
Antianginal	Ranolazine	Increased plasma concentrations of ranolazine which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions (see section 4.5).
Antiarrhythmics	Amiodarone, dronedarone	Increased plasma concentrations of amiodarone and dronedarone. Thereby, increasing the risk of arrhythmias or other serious adverse reactions (see section 4.5).
Antibiotic	Fusidic Acid	Increased plasma concentrations of fusidic acid. The concomitant administration with fusidic acid is contraindicated in dermatological infections (see section 4.5).
Anticancer	Venetoclax	Increased plasma concentrations of venetoclax. Increased risk of tumor lysis syndrome at the dose initiation and during the ramp-up phase (see section 4.5).
Anti-gout	Colchicine	Increased plasma concentrations of colchicine. Potential for serious and/or life-threatening reactions in patients with renal and/or hepatic impairment (see sections 4.4 and 4.5).
Antihistamines	Astemizole, terfenadine	Increased plasma concentrations of astemizole and terfenadine. Thereby, increasing the risk of serious arrhythmias from these agents (see section 4.5).
Antipsychotics/ Neuroleptics	Lurasidone	Increased plasma concentrations of lurasidone which may increase the potential for serious and/or life-threatening reactions (see section 4.5).



	Pimozide	Increased plasma concentrations of pimozide. Thereby, increasing the risk of serious haematologic abnormalities, or other serious adverse effects from this agent (see section 4.5).
	Quetiapine	Increased plasma concentrations of quetiapine which may lead to coma. The concomitant administration with quetiapine is contraindicated (see section 4.5).
Ergot alkaloids	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Increased plasma concentrations of ergot derivatives leading to acute ergot toxicity, including vasospasm and ischaemia (see section 4.5).
GI motility agent	Cisapride	Increased plasma concentrations of cisapride. Thereby, increasing the risk of serious arrhythmias from this agent (see section 4.5).
Hepatitis C virus direct acting antivirals	Elbasvir/grazoprevir	Increased risk of alanine transaminase (ALT) elevations (see section 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir	Increased plasma concentrations of paritaprevir; thereby, increasing the risk of alanine transaminase (ALT) elevations (see section 4.5).
HMG Co-A Reductase Inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Increased plasma concentrations of lovastatin and simvastatin; thereby, increasing the risk of myopathy including rhabdomyolysis (see section 4.5).
Phosphodiesterase (PDE5) inhibitors	Avanafil	Increased plasma concentrations of avanafil (see sections 4.4 and 4.5)
	Sildenafil	Contraindicated when used for the treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) only. Increased plasma concentrations of sildenafil. Thereby, increasing the potential for sildenafil-associated adverse events (which include hypotension and syncope). See section 4.4 and section 4.5 for co-administration of sildenafil in patients with erectile dysfunction.
	Vardenafil	Increased plasma concentrations of vardenafil (see sections 4.4 and 4.5)
Sedatives/hypnotics	Oral midazolam, triazolam	Increased plasma concentrations of oral midazolam and triazolam. Thereby, increasing the risk of extreme sedation and respiratory depression from these agents.
		For caution on parenterally administered midazolam, see section 4.5.

Lopinavir/ritonavir medicinal product level decreased

Herbal products	St. John's wort	Herbal preparations containing St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of lopinavir and ritonavir (see section 4.5)
-----------------	-----------------	--



4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with coexisting conditions

Hepatic impairment

The safety and efficacy of Aluvia has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Aluvia is contraindicated in patients with severe liver impairment (see section 4.3). Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer to the relevant product information for these medicinal products.

Patients with pre-existing liver dysfunction including chronic hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment should be considered.

Elevated transaminases with or without elevated bilirubin levels have been reported in HIV-1 mono-infected and in individuals treated for post-exposure prophylaxis as early as 7 days after the initiation of lopinavir/ritonavir in conjunction with other antiretroviral agents. In some cases the hepatic dysfunction was serious.

Appropriate laboratory testing should be conducted prior to initiating therapy with lopinavir/ritonavir and close monitoring should be performed during treatment.

Renal impairment

Since the renal clearance of lopinavir and ritonavir is negligible, increased plasma concentrations are not expected in patients with renal impairment. Because lopinavir and ritonavir are highly protein bound, it is unlikely that they will be significantly removed by haemodialysis or peritoneal dialysis.

Haemophilia

There have been reports of increased bleeding, including spontaneous skin haematomas and haemarthrosis in patients with haemophilia type A and B treated with protease inhibitors. In some patients additional factor VIII was given. In more than half of the reported cases, treatment with protease inhibitors was continued or reintroduced if treatment had been discontinued. A causal relationship had been evoked, although the mechanism of action had not been elucidated. Haemophiliac patients should therefore be made aware of the possibility of increased bleeding.

Pancreatitis

Cases of pancreatitis have been reported in patients receiving Aluvia, including those who developed hypertriglyceridaemia. In most of these cases patients have had a prior history of pancreatitis and/or concurrent therapy with other medicinal products associated with pancreatitis. Marked triglyceride elevation is a risk factor for development of pancreatitis. Patients with advanced HIV disease may be at risk of elevated triglycerides and pancreatitis

Pancreatitis should be considered if clinical symptoms (nausea, vomiting, abdominal pain) or abnormalities in laboratory values (such as increased serum lipase or amylase values) suggestive of pancreatitis should occur. Patients who exhibit these signs or symptoms should be evaluated and Aluvia therapy should be suspended if a diagnosis of pancreatitis is made (see section 4.8).

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections.



and *Pneumocystis jiroveci pneumonia*. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the reported time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment.

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

PR interval prolongation

Lopinavir/ritonavir has been shown to cause modest asymptomatic prolongation of the PR interval in some healthy adult subjects. Rare reports of 2nd or 3rd degree atrioventricular block in patients with underlying structural heart disease and pre-existing conduction system abnormalities or in patients receiving drugs known to prolong the PR interval (such as verapamil or atazanavir) have been reported in patients receiving lopinavir/ritonavir. Aluvia should be used with caution in such patients (see section 5.1).

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose, reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Interactions with medicinal products

Aluvia contains lopinavir and ritonavir, both of which are inhibitors of the P450 isoform CYP3A. Aluvia is likely to increase plasma concentrations of medicinal products that are primarily metabolised by CYP3A. These increases of plasma concentrations of co-administered medicinal products could increase or prolong their therapeutic effect and adverse events (see sections 4.3 and 4.5).

Strong CYP3A4 inhibitors such as protease inhibitors may increase bedaquiline exposure which could potentially increase the risk of bedaquiline-related adverse reactions. Therefore, combination of bedaquiline with lopinavir/ritonavir should be avoided. However, if the benefit outweighs the risk, co-administration of bedaquiline with lopinavir/ritonavir must be done with caution. More frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended (see section 4.5 and refer to the bedaquiline SmPC).

Co-administration of delamanid with a strong inhibitor of CYP3A (as lopinavir/ritonavir) may increase exposure to delamanid metabolite, which has been associated with QTc prolongation. Therefore, if co-administration of delamanid with lopinavir/ritonavir is considered necessary, very frequent ECG monitoring throughout the full delamanid treatment period is recommended (see section 4.5 and refer to the delamanid SmPC).

Life-threatening and fatal drug interactions have been reported in patients treated with colchicine and strong inhibitors of CYP3A like ritonavir. Concomitant administration with colchicine is contraindicated in patients with renal and/or hepatic impairment (see sections 4.3 and 4.5).

The combination of Aluvia with:

- tadalafil, indicated for the treatment of pulmonary arterial hypertension, is not recommended (see section 4.5);
- riociguat is not recommended (see section 4.5);



- vorapaxar is not recommended (see section 4.5);
- fusidic acid in osteo-articular infections is not recommended (see section 4.5);
- salmeterol is not recommended (see section 4.5);
- rivaroxaban is not recommended (see section 4.5).

The combination of Aluvia with atorvastatin is not recommended. If the use of atorvastatin is considered strictly necessary, the lowest possible dose of atorvastatin should be administered with careful safety monitoring. Caution must also be exercised and reduced doses should be considered if Aluvia is used concurrently with rosuvastatin. If treatment with a HMG-CoA reductase inhibitor is indicated, pravastatin or fluvastatin is recommended (see section 4.5).

PDE5 inhibitors

Particular caution should be used when prescribing sildenafil or tadalafil for the treatment of erectile dysfunction in patients receiving Aluvia. Co-administration of Aluvia with these medicinal products is expected to substantially increase their concentrations and may result in associated adverse events such as hypotension, syncope, visual changes and prolonged erection (see section 4.5). Concomitant use of avanafil or vardenafil and lopinavir/ritonavir is contraindicated (see section 4.3). Concomitant use of sildenafil prescribed for the treatment of pulmonary arterial hypertension with Aluvia is contraindicated (see section 4.3).

Particular caution must be used when prescribing Aluvia and medicinal products known to induce QT interval prolongation such as: chlorpheniramine, quinidine, erythromycin, clarithromycin. Indeed, Aluvia could increase concentrations of the co-administered medicinal products and this may result in an increase of their associated cardiac adverse reactions. Cardiac events have been reported with Aluvia in preclinical studies; therefore, the potential cardiac effects of Aluvia cannot be currently ruled out (see sections 4.8 and 5.3).

Co-administration of Aluvia with rifampicin is not recommended. Rifampicin in combination with Aluvia causes large decreases in lopinavir concentrations which may in turn significantly decrease the lopinavir therapeutic effect. Adequate exposure to lopinavir/ritonavir may be achieved when a higher dose of Aluvia is used but this is associated with a higher risk of liver and gastrointestinal toxicity. Therefore, this co-administration should be avoided unless judged strictly necessary (see section 4.5).

Concomitant use of Aluvia and fluticasone or other glucocorticoids that are metabolised by CYP3A4, such as budesonide and triamcinolone, is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects, including Cushing's syndrome and adrenal suppression (see section 4.5).

Other

Aluvia is not a cure for HIV infection or AIDS. While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines. People taking Aluvia may still develop infections or other illnesses associated with HIV disease and AIDS.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Aluvia contains lopinavir and ritonavir, both of which are inhibitors of the P450 isoform CYP3A *in vitro*. Co-administration of Aluvia and medicinal products primarily metabolised by CYP3A may result in increased plasma concentrations of the other medicinal product, which could increase or prolong its therapeutic and adverse reactions. Aluvia does not inhibit CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 or CYP1A2 at clinically relevant concentrations (see section 4.3).

Aluvia has been shown *in vivo* to induce its own metabolism and to increase the biotransformation of some medicinal products metabolised by cytochrome P450 enzymes (including CYP2C9 and CYP2C19) and by glucuronidation. This may result in lowered plasma concentrations and potential decrease of efficacy of co-administered medicinal products.



Medicinal products that are contraindicated specifically due to the expected magnitude of interaction and potential for serious adverse events are listed in section 4.3.

All interaction studies, when otherwise not stated, were performed using lopinavir/ritonavir capsules, which gives an approximately 20% lower exposure of lopinavir than the 200/50 mg tablets.

Known and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in the table below.

Interaction table

Interactions between Aluvia and co-administered medicinal products are listed in the table below (increase is indicated as "↑", decrease as "↓", no change as "↔", once daily as "QD", twice daily as "BID" and three times daily as "TID").

Unless otherwise stated, studies detailed below have been performed with the recommended dosage of lopinavir/ritonavir (i.e. 400/100 mg twice daily)

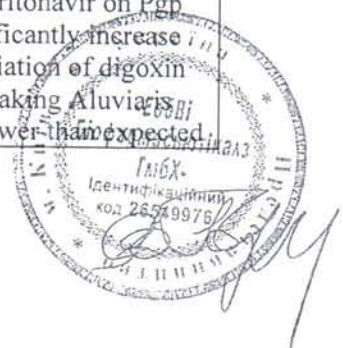
Co-administered drug by therapeutic area	Effects on drug levels Geometric Mean Change (%) in AUC, C _{max} , C _{min} Mechanism of interaction	Clinical recommendation concerning co-administration with Aluvia
Antiretroviral Agents		
<i>Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i>		
Stavudine, Lamivudine	Lopinavir: ↔	No dose adjustment necessary.
Abacavir, Zidovudine	Abacavir, Zidovudine: Concentrations may be reduced due to increased glucuronidation by lopinavir/ritonavir.	The clinical significance of reduced abacavir and zidovudine concentrations is unknown.
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	No dose adjustment necessary. Higher tenofovir concentrations could potentiate tenofovir associated adverse events, including renal disorders.
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	The Aluvia tablets dosage should be increased to 500/125 mg twice daily when co-administered with efavirenz. Aluvia must not be administered once daily in combination with efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relative to 400/100 mg BID administered alone)	
Nevirapine, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	The Aluvia tablets dosage should be increased to 500/125 mg twice daily when co-administered with nevirapine. Aluvia must not be administered once daily in combination with nevirapine.
Etravirine	Etravirine : AUC: ↓ 35%	No dose adjustment necessary.



(Lopinavir/ritonavir tablet 400/100 mg BID)	<p>C_{min}: ↓ 45%</p> <p>C_{max}: ↓ 30%</p> <p>Lopinavir : AUC: ↔ C_{min}: ↓ 20% C_{max}: ↔</p>	
<p>Rilpivirine</p> <p>(Lopinavir/ritonavir capsule 400/100 mg BID)</p>	<p>Rilpivirine: AUC: ↑ 52% C_{min}: ↑ 74% C_{max}: ↑ 29%</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↓ 11% C_{max}: ↔</p> <p>(inhibition of CYP3A enzymes)</p>	<p>Concomitant use of Aluvia with rilpivirine causes an increase in the plasma concentrations of rilpivirine, but no dose adjustment is required.</p>
<i>HIV CCR5 – antagonist</i>		
Maraviroc	<p>Maraviroc: AUC: ↑ 295% C_{max}: ↑ 97%</p> <p>Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.</p>	<p>The dose of maraviroc should be decreased to 150 mg twice daily during co-administration with Aluvia 400/100 mg twice-daily.</p>
<i>Integrase inhibitor</i>		
Raltegravir	<p>Raltegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{12}: ↓ 30%</p> <p>Lopinavir: ↔</p>	<p>No dose adjustment necessary</p>
<p><i>Co-administration with other HIV protease inhibitors (PIs)</i> <u>According to current treatment guidelines, dual therapy with protease inhibitors is generally not recommended.</u></p>		
<p>Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p> <p>or</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: Amprenavir concentrations are significantly reduced.</p>	<p>Co-administration of increased doses of fosamprenavir (1400 mg BID) with Aluvia (533/133 mg BID) to protease inhibitor-experienced patients resulted in a higher incidence of gastrointestinal adverse events and elevations in triglycerides with the combination regimen without increases in virological efficacy, when compared with standard doses of fosamprenavir/ritonavir. Concomitant administration of these medicinal products is not recommended. Aluvia must not be administered once daily in combination with amprenavir.</p>
Indinavir, 600 mg BID	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3.5-fold C_{max}: ↓</p> <p>(relative to indinavir 800 mg</p>	<p>The appropriate doses for this combination, with respect to efficacy and safety, have not been established.</p>



	TID alone) Lopinavir: ↔ (relative to historical comparison)	
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	No dose adjustment necessary.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Concomitant administration of these medicinal products is not recommended.
<i>Acid reducing agents</i>		
Omeprazole (40 mg QD)	Omeprazole: ↔ Lopinavir: ↔	No dose adjustment necessary
Ranitidine (150 mg single dose)	Ranitidine: ↔	No dose adjustment necessary
<i>Alpha₁ adrenoreceptor antagonist:</i>		
Alfuzosin	Alfuzosin: Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir, concentrations of alfuzosin are expected to increase.	Concomitant administration of Aluvia and alfuzosin is contraindicated (see section 4.3) as alfuzosin-related toxicity, including hypotension, may be increased.
<i>Analgesics</i>		
Fentanyl	Fentanyl: Increased risk of side-effects (respiratory depression, sedation) due to higher plasma concentrations because of CYP3A4 inhibition by lopinavir/ritonavir.	Careful monitoring of adverse effects (notably respiratory depression but also sedation) is recommended when fentanyl is concomitantly administered with Aluvia.
<i>Antianginal</i>		
Ranolazine	Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir, concentrations of ranolazine are expected to increase.	The concomitant administration of Aluvia and ranolazine is contraindicated (see section 4.3).
<i>Antiarrhythmics</i>		
Amiodarone, Dronedarone	Amiodarone, Dronedarone: Concentrations may be increased due to CYP3A4 inhibition by lopinavir/ritonavir.	Concomitant administration of Aluvia and amiodarone or dronedarone is contraindicated (see section 4.3) as the risk of arrhythmias or other serious adverse reactions may be increased.
Digoxin	Digoxin: Plasma concentrations may be increased due to P-glycoprotein inhibition by lopinavir/ritonavir. The increased digoxin level may lessen over time as Pgp induction develops.	Caution is warranted and therapeutic drug monitoring of digoxin concentrations, if available, is recommended in case of co-administration of Aluvia and digoxin. Particular caution should be used when prescribing Aluvia in patients taking digoxin as the acute inhibitory effect of ritonavir on Pgp is expected to significantly increase digoxin levels. Initiation of digoxin in patients already taking Aluvia is likely to result in lower than expected.



		increases of digoxin concentrations.
Bepriidil, Systemic Lidocaine, and Quinidine	Bepriidil, Systemic Lidocaine, Quinidine: Concentrations may be increased when co-administered with lopinavir/ritonavir.	Caution is warranted and therapeutic drug concentration monitoring is recommended when available.
<i>Antibiotics</i>		
Clarithromycin	Clarithromycin: Moderate increases in clarithromycin AUC are expected due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	For patients with renal impairment (CrCL <30 ml/min) dose reduction of clarithromycin should be considered (see section 4.4). Caution should be exercised in administering clarithromycin with Aluvia to patients with impaired hepatic or renal function.
<i>Anticancer agents</i>		
Afatinib (Ritonavir 200 mg twice daily)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ The extent of increase depends on the timing of ritonavir administration. Due to BCRP (breast cancer resistance protein/ABCG2) and acute P-gp inhibition by lopinavir/ritonavir.	Caution should be exercised in administering afatinib with Aluvia. Refer to the afatinib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to afatinib.
Ceritinib	Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by lopinavir/ritonavir.	Caution should be exercised in administering ceritinib with Aluvia. Refer to the ceritinib SmPC for dosage adjustment recommendations. Monitor for ADRs related to ceritinib.
Most tyrosine kinase inhibitors such as dasatinib and nilotinib, vincristine, vinblastine	Most tyrosine kinase inhibitors such as dasatinib and nilotinib, also vincristine and vinblastine: Risk of increased adverse events due to higher serum concentrations because of CYP3A4 inhibition by lopinavir/ritonavir.	Careful monitoring of the tolerance of these anticancer agents.



Venetoclax	Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	<p>Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir, resulting in increased risk of tumor lysis syndrome at the dose initiation and during the ramp-up phase (see section 4.3 and refer to the venetoclax SmPC).</p> <p>For patients who have completed the ramp-up phase and are on a steady daily dose of venetoclax, reduce the venetoclax dose by at least 75% when used with strong CYP3A inhibitors (refer to the venetoclax SmPC for dosing instructions). Patients should be closely monitored for signs related to venetoclax toxicities.</p>
<i>Anticoagulants</i>		
Warfarin	Warfarin: Concentrations may be affected when co-administered with lopinavir/ritonavir due to CYP2C9 induction.	It is recommended that INR (international normalised ratio) be monitored.
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg twice daily)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 155% C _{max} : ↑ 55% Due to CYP3A and P-gp inhibition by lopinavir/ritonavir.	Co-administration of rivaroxaban and Aluvia may increase rivaroxaban exposure which may increase the risk of bleeding. The use of rivaroxaban is not recommended in patients receiving concomitant treatment with Aluvia (see section 4.4).
Vorapaxar	Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	The co-administration of vorapaxar with Aluvia is not recommended (see section 4.4 and refer to the vorapaxar SmPC).
<i>Anticonvulsants</i>		
Phenytoin	<p>Phenytoin: Steady-state concentrations was moderately decreased due to CYP2C9 and CYP2C19 induction by lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Concentrations are decreased due to CYP3A induction by phenytoin.</p>	<p>Caution should be exercised in administering phenytoin with Aluvia. Phenytoin levels should be monitored when co-administering with Aluvia. When co-administered with phenytoin, an increase of Aluvia dosage may be envisaged. Dose adjustment has not been evaluated in clinical practice.</p> <p>Aluvia must not be administered once daily in combination with phenytoin.</p>



Carbamazepine and Phenobarbital	<p>Carbamazepine: Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: Concentrations may be decreased due to CYP3A induction by carbamazepine and phenobarbital.</p>	<p>Caution should be exercised in administering carbamazepine or phenobarbital with Aluvia. Carbamazepine and phenobarbital levels should be monitored when co-administering with Aluvia. When co-administered with carbamazepine or phenobarbital, an increase of Aluvia dosage may be envisaged. Dose adjustment has not been evaluated in clinical practice. Aluvia must not be administered once daily in combination with carbamazepine and phenobarbital.</p>
Lamotrigine and Valproate	<p>Lamotrigine: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Due to induction of lamotrigine glucuronidation</p> <p>Valproate: ↓</p>	<p>Patients should be monitored closely for a decreased VPA effect when Aluvia and valproic acid are given concomitantly.</p> <p><u>In patients starting or stopping Aluvia while currently taking maintenance dose of lamotrigine:</u> Lamotrigine dose may need to be increased if Aluvia is added, or decreased if Aluvia is discontinued; therefore plasma lamotrigine monitoring should be conducted, particularly before and during 2 weeks after starting or stopping Aluvia, in order to see if lamotrigine dose adjustment is needed.</p> <p><u>In patients currently taking Aluvia and starting lamotrigine:</u> No dose adjustments to the recommended dose escalation of lamotrigine should be necessary.</p>
<i>Antidepressants and Anxiolytics</i>		
Trazodone single dose (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodone: AUC: ↑ 2.4-fold</p> <p>Adverse events of nausea, dizziness, hypotension and syncope were observed following co-administration of trazodone and ritonavir.</p>	<p>It is unknown whether the combination of Aluvia causes a similar increase in trazodone exposure. The combination should be used with caution and a lower dose of trazodone should be considered.</p>
<i>Antifungals</i>		
Ketoconazole and Itraconazole	<p>Ketoconazole, Itraconazole: Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.</p>	<p>High doses of ketoconazole and itraconazole (> 200 mg/day) are not recommended.</p>
Voriconazole	<p>Voriconazole: Concentrations may be decreased.</p>	<p>Co-administration of voriconazole and low dose ritonavir (100 mg BID) as contained in Aluvia should be avoided unless an assessment of the benefit/risk to patient justifies the use of voriconazole.</p>



<i>Anti-gout agents:</i>		
Colchicine single dose (Ritonavir 200 mg twice daily)	Colchicine: AUC: ↑ 3-fold C _{max} : ↑ 1.8-fold Due to P-gp and/or CYP3A4 inhibition by ritonavir.	Concomitant administration of Aluvia with colchicine in patients with renal and/or hepatic impairment is contraindicated due to a potential increase of colchicine-related serious and/or life-threatening reactions such as neuromuscular toxicity (including rhabdomyolysis) (see sections 4.3 and 4.4). A reduction in colchicine dosage or an interruption of colchicine treatment is recommended in patients with normal renal or hepatic function if treatment with Aluvia is recommended. Refer to colchicine prescribing information.
<i>Antihistamines</i>		
Astemizole Terfenadine	Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	Concomitant administration of Aluvia and astemizole and terfenadine is contraindicated as it may increase the risk of serious arrhythmias from these agents (see section 4.3).
<i>Anti-infectives:</i>		
Fusidic acid	Fusidic acid: Concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	Concomitant administration of Aluvia with fusidic acid is contraindicated in dermatological indications due to the increased risk of adverse events related to fusidic acid, notably rhabdomyolysis (see section 4.3). When used for osteo-articular infections, where the co-administration is unavoidable, close clinical monitoring for muscular adverse events is strongly recommended (see section 4.4).
<i>Antimycobacterials</i>		
Bedaquiline (single dose) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, multiple dose)	Bedaquiline: AUC: ↑ 22% C _{max} : ↔ A more pronounced effect on bedaquiline plasma exposures may be observed during prolonged co-administration with lopinavir/ritonavir. CYP3A4 inhibition likely due to lopinavir/ritonavir.	Due to the risk of bedaquiline related adverse events, the combination of bedaquiline and Aluvia should be avoided. If the benefit outweighs the risk, co-administration of bedaquiline with Aluvia must be done with caution. More frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended (see section 4.4 and refer to the bedaquiline SmPC).



<p>Delamanid, 100 mg BID (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (delamanid active metabolite): AUC: ↑ 30%</p> <p>A more pronounced effect on DM-6705 exposure may be observed during prolonged co-administration with lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Due to the risk of QTc prolongation associated with DM-6705, if co-administration of delamanid with Aluvia is considered necessary, very frequent ECG monitoring throughout the full delamanid treatment period is recommended (see section 4.4 and refer to the delamanid SmPC).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin (parent drug and active 25-O-desacetyl metabolite): AUC: ↑ 5.7-fold C_{max}: ↑ 3.5-fold</p>	<p>When given with Aluvia the recommended dose of rifabutin is 150 mg 3 times per week on set days (for example Monday-Wednesday-Friday). Increased monitoring for rifabutin-associated adverse reactions including neutropenia and uveitis is warranted due to an expected increase in exposure to rifabutin. Further dosage reduction of rifabutin to 150 mg twice weekly on set days is recommended for patients in whom the 150 mg dose 3 times per week is not tolerated. It should be kept in mind that the twice weekly dosage of 150 mg may not provide an optimal exposure to rifabutin thus leading to a risk of rifamycin resistance and a treatment failure. No dose adjustment is needed for Aluvia.</p>



Rifampicin	Lopinavir: Large decreases in lopinavir concentrations may be observed due to CYP3A induction by rifampicin.	Co-administration of Aluvia with rifampicin is not recommended as the decrease in lopinavir concentrations may in turn significantly decrease the lopinavir therapeutic effect. A dose adjustment of Aluvia 400 mg/400 mg (i.e. Aluvia 400/100 mg + ritonavir 300 mg) twice daily has allowed compensating for the CYP 3A4 inducer effect of rifampicin. However, such a dose adjustment might be associated with ALT/AST elevations and with increase in gastrointestinal disorders. Therefore, this co-administration should be avoided unless judged strictly necessary. If this co-administration is judged unavoidable, increased dose of Aluvia at 400 mg/400 mg twice daily may be administered with rifampicin under close safety and therapeutic drug monitoring. The Aluvia dose should be titrated upward only after rifampicin has been initiated (see section 4.4).
<i>Antipsychotics</i>		
Lurasidone	Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir, concentrations of lurasidone are expected to increase.	The concomitant administration with lurasidone is contraindicated (see section 4.3).
Pimozide	Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir, concentrations of pimozide are expected to increase.	Concomitant administration of Aluvia and pimozide is contraindicated as it may increase the risk of serious haematologic abnormalities or other serious adverse effects from this agent (see section 4.3)
Quetiapine	Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir, concentrations of quetiapine are expected to increase.	Concomitant administration of Aluvia and quetiapine is contraindicated as it may increase quetiapine-related toxicity.



<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam	<p>Oral Midazolam: AUC: ↑ 13-fold</p> <p>Parenteral Midazolam: AUC: ↑ 4-fold</p> <p>Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir</p>	<p>Aluvia must not be co-administered with oral midazolam (see section 4.3), whereas caution should be used with co-administration of Aluvia and parenteral midazolam. If Aluvia is co-administered with parenteral midazolam, it should be done in an intensive care unit (ICU) or similar setting which ensures close clinical monitoring and appropriate medical management in case of respiratory depression and/or prolonged sedation. Dosage adjustment for midazolam should be considered especially if more than a single dose of midazolam is administered.</p>
<i>Beta₂-adrenoceptor agonist (long acting)</i>		
Salmeterol	<p>Salmeterol: Concentrations are expected to increase due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.</p>	<p>The combination may result in increased risk of cardiovascular adverse events associated with salmeterol, including QT prolongation, palpitations and sinus tachycardia. Therefore, concomitant administration of Aluvia with salmeterol is not recommended (see section 4.4).</p>
<i>Calcium channel blockers</i>		
Felodipine, Nifedipine, and Nicardipine	<p>Felodipine, Nifedipine, Nicardipine: Concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Clinical monitoring of therapeutic and adverse effects is recommended when these medicines are concomitantly administered with Aluvia.</p>
<i>Corticosteroids</i>		
Dexamethasone	<p>Lopinavir: Concentrations may be decreased due to CYP3A induction by dexamethasone.</p>	<p>Clinical monitoring of antiviral efficacy is recommended when these medicines are concomitantly administered with Aluvia.</p>



Inhaled, injectable or intranasal fluticasone propionate, budesonide, triamcinolone	Fluticasone propionate, 50 µg intranasal 4 times daily: Plasma concentrations ↑ Cortisol levels ↓ 86%	Greater effects may be expected when fluticasone propionate is inhaled. Systemic corticosteroid effects including Cushing's syndrome and adrenal suppression have been reported in patients receiving ritonavir and inhaled or intranasally administered fluticasone propionate; this could also occur with other corticosteroids metabolised via the P450 3A pathway e.g. budesonide and triamcinolone. Consequently, concomitant administration of Aluvia and these glucocorticoids is not recommended unless the potential benefit of treatment outweighs the risk of systemic corticosteroid effects (see section 4.4). A dose reduction of the glucocorticoid should be considered with close monitoring of local and systemic effects or a switch to a glucocorticoid, which is not a substrate for CYP3A4 (e.g. beclomethasone). Moreover, in case of withdrawal of glucocorticoids progressive dose reduction may have to be performed over a longer period.
<i>Phosphodiesterase(PDE5) inhibitors</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-fold Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	The use of avanafil with Aluvia is contraindicated (see section 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-fold Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	<u>For the treatment of pulmonary arterial hypertension:</u> Co-administration of Aluvia with sildenafil is contraindicated (see section 4.3). Co-administration of Aluvia with tadalafil is not recommended.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-fold Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	<u>For erectile dysfunction:</u> Particular caution must be used when prescribing sildenafil or tadalafil in patients receiving Aluvia with increased monitoring for adverse events including hypotension, syncope, visual changes and prolonged erection (see section 4.4). When co-administered with Aluvia, sildenafil doses must not exceed 25 mg in 48 hours and tadalafil doses must not exceed 10 mg every 72 hours.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-fold Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	The use of vardenafil with Aluvia is contraindicated (see section 4.3).



<i>Ergot alkaloids</i>		
Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	Concomitant administration of Aluvia and ergot alkaloids are contraindicated as it may lead to acute ergot toxicity, including vasospasm and ischaemia (see section 4.3).
<i>GI motility agent</i>		
Cisapride	Serum concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	Concomitant administration of Aluvia and cisapride is contraindicated as it may increase the risk of serious arrhythmias from this agent (see section 4.3).
<i>HCV direct acting antivirals</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2.71-fold C _{max} : ↑ 1.87-fold C ₂₄ : ↑ 3.58-fold Grazoprevir: AUC: ↑ 11.86-fold C _{max} : ↑ 6.31-fold C ₂₄ : ↑ 20.70-fold (combinations of mechanisms including CYP3A inhibition) Lopinavir: ↔	Concomitant administration of elbasvir/grazoprevir with Aluvia is contraindicated (see section 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2.17-fold C _{max} : ↑ 2.04-fold C _{trough} : ↑ 2.36-fold (inhibition of CYP3A/efflux transporters) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	Co-administration is contraindicated. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD was administered with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir. The effect on DAAs and lopinavir was similar to that observed when lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID was administered (see section 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6.10-fold C _{max} : ↑ 4.76-fold C _{trough} : ↑ 12.33-fold (inhibition of CYP3A/efflux transporters) Lopinavir: ↔	
<i>HCV protease inhibitors</i>		
Boceprevir 800 mg three times daily	Boceprevir: AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 50% C _{min} : ↓ 57%	It is not recommended to co-administer Aluvia and boceprevir.



	Lopinavir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↓ 43%	
Simeprevir 200 mg daily (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7.2-fold C _{max} : ↑ 4.7-fold C _{min} : ↑ 14.4-fold	It is not recommended to co-administer Aluvia and simeprevir.
Telaprevir 750 mg three times daily	Telaprevir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 53% C _{min} : ↓ 52%	It is not recommended to co-administer Aluvia and telaprevir.
Lopinavir: ↔		
<i>Herbal products</i>		
St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: Concentrations may be reduced due to induction of CYP3A by the herbal preparation St John's wort.	Herbal preparations containing St John's wort must not be combined with lopinavir and ritonavir. If a patient is already taking St John's wort, stop St John's wort and if possible check viral levels. Lopinavir and ritonavir levels may increase on stopping St John's wort. The dose of Aluvia may need adjusting. The inducing effect may persist for at least 2 weeks after cessation of treatment with St John's wort (see section 4.3). Therefore, Aluvia can be started safely 2 weeks after cessation of St. John's wort.
<i>Immunosuppressants</i>		
Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), and Tacrolimus	Cyclosporin, Sirolimus (rapamycin), Tacrolimus: Concentrations may be increased due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	More frequent therapeutic concentration monitoring is recommended until plasma levels of these products have been stabilised.
<i>Lipid lowering agents</i>		
Lovastatin and Simvastatin	Lovastatin, Simvastatin: Markedly increased plasma concentrations due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	Since increased concentrations of HMG-CoA reductase inhibitors may cause myopathy, including rhabdomyolysis, the combination of these agents with Aluvia is contraindicated (see section 4.3).
Atorvastatin	Atorvastatin: AUC: ↑ 5.9-fold C _{max} : ↑ 4.7-fold Due to CYP3A inhibition by lopinavir/ritonavir.	The combination of Aluvia with atorvastatin is not recommended. If the use of atorvastatin is considered strictly necessary, the lowest possible dose of atorvastatin should be administered with careful safety monitoring (see section 4.4).
Rosuvastatin, 20 mg QD	Rosuvastatin: AUC: ↑ 2-fold C _{max} : ↑ 5-fold While rosuvastatin is poorly metabolised by CYP3A4, an increase of its plasma	Caution should be exercised and reduced doses should be considered when Aluvia is co-administered with rosuvastatin (see section 4.4).



	concentrations was observed. The mechanism of this interaction may result from inhibition of transport proteins.	
Fluvastatin or Pravastatin	Fluvastatin, Pravastatin: No clinical relevant interaction expected. Pravastatin is not metabolised by CYP450. Fluvastatin is partially metabolised by CYP2C9.	If treatment with an HMG-CoA reductase inhibitor is indicated, fluvastatin or pravastatin is recommended.
<i>Opioids</i>		
Buprenorphine, 16 mg QD	Buprenorphine: ↔	No dose adjustment necessary.
Methadone	Methadone: ↓	Monitoring plasma concentrations of methadone is recommended.
<i>Oral contraceptives</i>		
Ethinyl Oestradiol	Ethinyl Oestradiol: ↓	In case of co-administration of Aluvia with contraceptives containing ethinyl oestradiol (whatever the contraceptive formulation e.g. oral or patch), additional methods of contraception must be used.
<i>Smoking cessation aids</i>		
Bupropion	Bupropion and its active metabolite, hydroxybupropion: AUC and C_{max} ↓ ~50% This effect may be due to induction of bupropion metabolism.	If the co-administration of Aluvia with bupropion is judged unavoidable, this should be done under close clinical monitoring for bupropion efficacy, without exceeding the recommended dosage, despite the observed induction.
<i>Vasodilating agents:</i>		
Bosentan	Lopinavir - ritonavir: Lopinavir/ritonavir plasma concentrations may decrease due to CYP3A4 induction by bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-fold C_{max} : ↑ 6-fold Initially, bosentan C_{min} : ↑ by approximately 48-fold. Due to CYP3A4 inhibition by lopinavir/ritonavir.	Caution should be exercised in administering Aluvia with bosentan. When Aluvia is administered concomitantly with bosentan, the efficacy of the HIV therapy should be monitored and patients should be closely observed for bosentan toxicity, especially during the first week of co-administration.
Riociguat	Serum concentrations may be increased due to CYP3A and P-gp inhibition by lopinavir/ritonavir.	The co-administration of riociguat with Aluvia is not recommended (see section 4.4 and refer to riociguat SmPC).
<i>Other medicinal products</i>		
Based on known metabolic profiles, clinically significant interactions are not expected between Aluvia and dapsone, trimethoprim/sulfamethoxazole, azithromycin or fluconazole.		



4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

As a general rule, when deciding to use antiretroviral agents for the treatment of HIV infection in pregnant women and consequently for reducing the risk of HIV vertical transmission to the newborn, the animal data as well as the clinical experience in pregnant women should be taken into account in order to characterise the safety for the foetus.

Lopinavir/ritonavir has been evaluated in over 3000 women during pregnancy, including over 1000 during the first trimester.

In post-marketing surveillance through the Antiretroviral Pregnancy Registry, established since January 1989, an increased risk of birth defects exposures with Aluvia has not been reported among over 1000 women exposed during the first trimester. The prevalence of birth defects after any trimester exposure to lopinavir is comparable to the prevalence observed in the general population. No pattern of birth defects suggestive of a common etiology was seen. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on the data mentioned, the malformative risk is unlikely in humans. Lopinavir can be used during pregnancy if clinically needed.

Breastfeeding

Studies in rats revealed that lopinavir is excreted in the milk. It is not known whether this medicinal product is excreted in human milk. As a general rule, it is recommended that mothers infected by HIV do not breastfeed their babies under any circumstances, in order to avoid transmission of HIV.

Fertility

Animal studies have shown no effects on fertility. No human data on the effect of lopinavir/ritonavir on fertility are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. Patients should be informed that nausea has been reported during treatment with Aluvia (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

a. Summary of the safety profile

The safety of lopinavir/ritonavir has been investigated in over 2600 patients in Phase II-IV clinical trials, of which over 700 have received a dose of 800/200 mg (6 capsules or 4 tablets) once daily. Along with nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), in some studies, lopinavir/ritonavir was used in combination with efavirenz or nevirapine.

The most common adverse reactions related to lopinavir/ritonavir therapy during clinical trials were diarrhoea, nausea, vomiting, hypertriglyceridaemia and hypercholesterolemia. The risk of diarrhoea may be greater with once-daily dosing of Aluvia. Diarrhoea, nausea and vomiting may occur at the beginning of the treatment while hypertriglyceridaemia and hypercholesterolemia may occur later. Treatment emergent adverse events led to premature study discontinuation for 7% of subjects from Phase II-IV studies.

It is important to note that cases of pancreatitis have been reported in patients receiving lopinavir/ritonavir, including those who developed hypertriglyceridaemia. Furthermore, rare increases in PR interval have been reported during lopinavir/ritonavir therapy (see section 4.4).



b. Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions from clinical trials and post-marketing experience in adult and paediatric patients:

The following events have been identified as adverse reactions. The frequency category includes all reported events of moderate to severe intensity, regardless of the individual causality assessment. The adverse reactions are displayed by system organ class. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) and not known (cannot be estimated from the available data).

Events notes as having frequency "Not known" were identified via post-marketing surveillance.

Undesirable effects in clinical studies and post-marketing in adult patients		
System organ class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory tract infection
	Common	Lower respiratory tract infection, skin infections including cellulitis, folliculitis and furuncle
Blood and lymphatic system disorders	Common	Anaemia, leucopenia, neutropenia, lymphadenopathy
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity including urticaria and angioedema
	Uncommon	Immune reconstitution inflammatory syndrome
Endocrine disorders	Uncommon	Hypogonadism
Metabolism and nutrition disorders	Common	Blood glucose disorders including diabetes mellitus, hypertriglyceridaemia, hypercholesterolemia, weight decreased, decreased appetite
	Uncommon	Weight increased, increased appetite
Psychiatric disorders	Common	Anxiety
	Uncommon	Abnormal dreams, libido decreased
Nervous system disorders	Common	Headache (including migraine), neuropathy (including peripheral neuropathy), dizziness, insomnia
	Uncommon	Cerebrovascular accident, convulsion, dysgeusia, ageusia, tremor
Eye disorders	Uncommon	Visual impairment
Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Tinnitus, vertigo
Cardiac disorders	Uncommon	Atherosclerosis such as myocardial infarction, atrioventricular block, tricuspid valve incompetence
Vascular disorders	Common	Hypertension
	Uncommon	Deep vein thrombosis
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, nausea



	Common	Pancreatitis ¹ , gastroesophageal reflux disease, gastroenteritis and colitis, vomiting, abdominal pain (upper and lower), abdominal distension, dyspepsia, haemorrhoids, flatulence
	Uncommon	Gastrointestinal haemorrhage including gastrointestinal ulcer, duodenitis, gastritis and rectal haemorrhage, stomatitis and oral ulcers, faecal incontinence, constipation, dry mouth
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatitis including AST, ALT and GGT increases
	Uncommon	Hepatic steatosis, hepatomegaly, cholangitis, hyperbilirubinemia
	Not known	Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash including maculopapular rash, dermatitis/rash including eczema and seborrheic dermatitis, night sweats, pruritus
	Uncommon	Alopecia, capillaritis, vasculitis
	Not known	Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Myalgia, musculoskeletal pain including arthralgia and back pain, muscle disorders such as weakness and spasms
	Uncommon	Rhabdomyolysis, osteonecrosis
Renal and urinary disorders	Uncommon	Creatinine clearance decreased, nephritis, haematuria
Reproductive system and breast disorders	Common	Erectile dysfunction, menstrual disorders - amenorrhoea, menorrhagia
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue including asthenia

¹ See section 4.4: pancreatitis and lipids

c. Description of selected adverse reactions

Cushing's syndrome has been reported in patients receiving ritonavir and inhaled or intranasally administered fluticasone propionate; this could also occur with other corticosteroids metabolised via the P450 3A pathway e.g. budesonide (see section 4.4 and 4.5).

Increased creatine phosphokinase (CPK), myalgia, myositis, and rarely, rhabdomyolysis have been reported with protease inhibitors, particularly in combination with nucleoside reverse transcriptase inhibitors.

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).



Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). The frequency of this is unknown (see section 4.4).

d. Paediatric populations

In children 2 years of age and older, the nature of the safety profile is similar to that seen in adults (see Table in section b).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

To date, there is limited human experience of acute overdose with Aluvia.

The adverse clinical signs observed in dogs included salivation, emesis and diarrhoea/abnormal stool. The signs of toxicity observed in mice, rats or dogs included decreased activity, ataxia, emaciation, dehydration and tremors.

There is no specific antidote for overdose with Aluvia. Treatment of overdose with Aluvia is to consist of general supportive measures including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. If indicated, elimination of unabsorbed active substance is to be achieved by emesis or gastric lavage. Administration of activated charcoal may also be used to aid in removal of unabsorbed active substance. Since Aluvia is highly protein bound, dialysis is unlikely to be beneficial in significant removal of the active substance.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

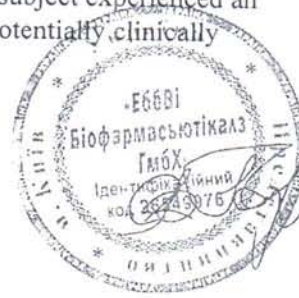
Pharmaco-therapeutic group: antivirals for systemic use, antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR10

Mechanism of action

Lopinavir provides the antiviral activity of Aluvia. Lopinavir is an inhibitor of the HIV-1 and HIV-2 proteases. Inhibition of HIV protease prevents cleavage of the *gag-pol* polyprotein resulting in the production of immature, non-infectious virus.

Effects on the electrocardiogram

QTcF interval was evaluated in a randomised, placebo and active (moxifloxacin 400 mg once daily) controlled crossover study in 39 healthy adults, with 10 measurements over 12 hours on Day 3. The maximum mean (95% upper confidence bound) differences in QTcF from placebo were 3.6 (6.3) and 13.1(15.8) for 400/100 mg twice daily and suprathereapeutic 800/200 mg twice daily LPV/r, respectively. The induced QRS interval prolongation from 6 ms to 9.5 ms with high dose lopinavir/ritonavir (800/200 mg twice daily) contributes to QT prolongation. The two regimens resulted in exposures on Day 3 which were approximately 1.5 and 3-fold higher than those observed with recommended once-daily or twice-daily LPV/r doses at steady state. No subject experienced an increase in QTcF of ≥ 60 ms from baseline or a QTcF interval exceeding the potentially clinically relevant threshold of 500 ms.



Modest prolongation of the PR interval was also noted in subjects receiving lopinavir/ritonavir in the same study on Day 3. The mean changes from baseline in PR interval ranged from 11.6 ms to 24.4 ms in the 12 hour interval post dose. Maximum PR interval was 286 ms and no second or third degree heart block was observed (see section 4.4).

Antiviral activity in vitro

The *in vitro* antiviral activity of lopinavir against laboratory and clinical HIV strains was evaluated in acutely infected lymphoblastic cell lines and peripheral blood lymphocytes, respectively. In the absence of human serum, the mean IC_{50} of lopinavir against five different HIV-1 laboratory strains was 19 nM. In the absence and presence of 50% human serum, the mean IC_{50} of lopinavir against HIV-1_{IIIB} in MT4 cells was 17 nM and 102 nM, respectively. In the absence of human serum, the mean EC_{50} of lopinavir was 6.5 nM against several HIV-1 clinical isolates.

Resistance

In vitro selection of resistance

HIV-1 isolates with reduced susceptibility to lopinavir have been selected *in vitro*. HIV-1 has been passaged *in vitro* with lopinavir alone and with lopinavir plus ritonavir at concentration ratios representing the range of plasma concentration ratios observed during Aluvia therapy. Genotypic and phenotypic analysis of viruses selected in these passages suggest that the presence of ritonavir, at these concentration ratios, does not measurably influence the selection of lopinavir-resistant viruses. Overall, the *in vitro* characterisation of phenotypic cross-resistance between lopinavir and other protease inhibitors suggest that decreased susceptibility to lopinavir correlated closely with decreased susceptibility to ritonavir and indinavir, but did not correlate closely with decreased susceptibility to amprenavir, saquinavir, and nelfinavir.

Analysis of resistance in ARV-naïve patients

In clinical studies with a limited number of isolates analysed, the selection of resistance to lopinavir has not been observed in naïve patients without significant protease inhibitor resistance at baseline. See further the detailed description of the clinical studies.

Analysis of resistance in PI-experienced patients

The selection of resistance to lopinavir in patients having failed prior protease inhibitor therapy was characterised by analysing the longitudinal isolates from 19 protease inhibitor-experienced subjects in 2 Phase II and one Phase III studies who either experienced incomplete virologic suppression or viral rebound subsequent to initial response to and who demonstrated incremental *in vitro* resistance between baseline and rebound (defined as emergence of new mutations or 2-fold change in phenotypic susceptibility to lopinavir). Incremental resistance was most common in subjects whose baseline isolates had several protease inhibitor-associated mutations, but < 40-fold reduced susceptibility to lopinavir at baseline. Mutations V82A, I54V and M46I emerged most frequently. Mutations L33F, I50V and V32I combined with I47V/A were also observed. The 19 isolates demonstrated a 4.3-fold increase in IC_{50} compared to baseline isolates (from 6.2- to 43-fold, compared to wild-type virus).

Genotypic correlates of reduced phenotypic susceptibility to lopinavir in viruses selected by other protease inhibitors. The *in vitro* antiviral activity of lopinavir against 112 clinical isolates taken from patients failing therapy with one or more protease inhibitors was assessed. Within this panel, the following mutations in HIV protease were associated with reduced *in vitro* susceptibility to lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71H/L/T/V, V82A/F/T, I84V and L90M. The median EC_{50} of lopinavir against isolates with 0 – 3, 4 – 5, 6 – 7 and 8 – 10 mutations at the above amino acid positions was 0.8, 2.7 13.5 and 44.0-fold higher than the EC_{50} against wild type HIV, respectively. The 16 viruses that displayed > 20-fold change in susceptibility all contained mutations at positions 10, 54, 63 plus 82 and/or 84. In addition, they contained a median of 3 mutations at amino acid positions 20, 24, 46, 53, 71 and 90. In addition to the mutations described above, mutations V32I and I47A have been observed in rebound isolates with reduced lopinavir susceptibility from protease inhibitor experienced patients receiving lopinavir/ritonavir therapy, and mutations I47A and L76V have been observed in rebound isolates with reduced lopinavir susceptibility from patients receiving lopinavir/ritonavir therapy.



Conclusions regarding the relevance of particular mutations or mutational patterns are subject to change with additional data, and it is recommended to always consult current interpretation systems for analysing resistance test results.

Antiviral activity of lopinavir/ritonavir in patients failing protease inhibitor therapy

The clinical relevance of reduced *in vitro* susceptibility to lopinavir has been examined by assessing the virologic response to lopinavir/ritonavir therapy, with respect to baseline viral genotype and phenotype, in 56 patients previously failing therapy with multiple protease inhibitors. The EC₅₀ of lopinavir against the 56 baseline viral isolates ranged from 0.6 to 96-fold higher than the EC₅₀ against wild type HIV. After 48 weeks of treatment with lopinavir/ritonavir, efavirenz and nucleoside reverse transcriptase inhibitors, plasma HIV RNA \leq 400 copies/ml was observed in 93% (25/27), 73% (11/15), and 25% (2/8) of patients with < 10-fold, 10 to 40-fold, and > 40-fold reduced susceptibility to lopinavir at baseline, respectively. In addition, virologic response was observed in 91% (21/23), 71% (15/21) and 33% (2/6) patients with 0 – 5, 6 – 7, and 8 – 10 mutations of the above mutations in HIV protease associated with reduced *in vitro* susceptibility to lopinavir. Since these patients had not previously been exposed to either Aluvia or efavirenz, part of the response may be attributed to the antiviral activity of efavirenz, particularly in patients harbouring highly lopinavir resistant virus. The study did not contain a control arm of patients not receiving lopinavir/ritonavir.

Cross-resistance

Activity of other protease inhibitors against isolates that developed incremental resistance to lopinavir after lopinavir/ritonavir therapy in protease inhibitor experienced patients: The presence of cross resistance to other protease inhibitors was analysed in 18 rebound isolates that had demonstrated evolution of resistance to lopinavir during 3 Phase II and one Phase III studies of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced patients. The median fold IC₅₀ of lopinavir for these 18 isolates at baseline and rebound was 6.9- and 63-fold, respectively, compared to wild type virus. In general, rebound isolates either retained (if cross-resistant at baseline) or developed significant cross-resistance to indinavir, saquinavir and atazanavir. Modest decreases in amprenavir activity were noted with a median increase of IC₅₀ from 3.7- to 8-fold in the baseline and rebound isolates, respectively. Isolates retained susceptibility to tipranavir with a median increase of IC₅₀ in baseline and rebound isolates of 1.9- and 1.8-fold, respectively, compared to wild type virus. Please refer to the Aptivus Summary of Product Characteristics for additional information on the use of tipranavir, including genotypic predictors of response, in treatment of lopinavir-resistant HIV-1 infection.

Clinical results

The effects of lopinavir/ritonavir (in combination with other antiretroviral agents) on biological markers (plasma HIV RNA levels and CD4+ T-cell counts) have been investigated in controlled studies of lopinavir/ritonavir of 48 to 360 weeks duration.

Adult Use

Patients without prior antiretroviral therapy

Study M98-863 was a randomised, double-blind trial of 653 antiretroviral treatment naïve patients investigating lopinavir/ritonavir (400/100 mg twice-daily) compared to nelfinavir (750 mg three times daily) stavudine and lamivudine. Mean baseline CD4+ T-cell count was 259 cells/mm³ (range: 2 to 949 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.9 log₁₀ copies/ml (range: 2.6 to 6.8 log₁₀ copies/ml).



Table 1

Outcomes at Week 48: Study M98-863		
	Lopinavir/ritonavir (N=326)	Nelfinavir (N=327)
HIV RNA < 400 copies/ml*	75%	63%
HIV RNA < 50 copies/ml*†	67%	52%
Mean increase from baseline in CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	207	195

* intent to treat analysis where patients with missing values are considered virologic failures

† p<0.001

One-hundred thirteen nelfinavir-treated patients and 74 lopinavir/ritonavir-treated patients had an HIV RNA above 400 copies/ml while on treatment from Week 24 through Week 96. Of these, isolates from 96 nelfinavir-treated patients and 51 lopinavir/ritonavir-treated patients could be amplified for resistance testing. Resistance to nelfinavir, defined as the presence of the D30N or L90M mutation in protease, was observed in 41/96 (43%) patients. Resistance to lopinavir, defined as the presence of any primary or active site mutations in protease (see above), was observed in 0/51 (0%) patients. Lack of resistance to lopinavir was confirmed by phenotypic analysis.

Study M05-730 was a randomised, open-label, multicentre trial comparing treatment with lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily plus tenofovir DF and emtricitabine versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily plus tenofovir DF and emtricitabine in 664 antiretroviral treatment-naïve patients. Given the pharmacokinetic interaction between lopinavir/ritonavir and tenofovir (see section 4.5), the results of this study might not be strictly extrapolable when other backbone regimens are used with lopinavir/ritonavir. Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive either lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily (n = 333) or lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily (n = 331). Further stratification within each group was 1:1 (tablet versus soft capsule). Patients were administered either the tablet or the soft capsule formulation for 8 weeks, after which all patients were administered the tablet formulation once daily or twice daily for the remainder of the study. Patients were administered emtricitabine 200 mg once daily and tenofovir DF 300 mg once daily. Protocol defined non-inferiority of once-daily dosing compared with twice-daily dosing was demonstrated if the lower bound of the 95% confidence interval for the difference in proportion of subjects responding (once daily minus twice daily) excluded -12% at Week 48. Mean age of patients enrolled was 39 years (range: 19 to 71); 75% were Caucasian, and 78% were male. Mean baseline CD4+ T-cell count was 216 cells/mm³ (range: 20 to 775 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 5.0 log₁₀ copies/ml (range: 1.7 to 7.0 log₁₀ copies/ml).

Table 2

Virologic Response of Study Subjects at Week 48 and Week 96						
	Week 48			Week 96		
	QD	BID	Difference [95% CI]	QD	BID	Difference [95% CI]
NC= Failure	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]
Observed data	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]
Mean increase from baseline in CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	186	198		238	254	

Through Week 96, genotypic resistance testing results were available from 25 patients in the QD group and 26 patients in the BID group who had incomplete virologic response. In the QD group, no



patient demonstrated lopinavir resistance, and in the BID group, 1 patient who had significant protease inhibitor resistance at baseline demonstrated additional lopinavir resistance on study.

Sustained virological response to lopinavir/ritonavir (in combination with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors) has been also observed in a small Phase II study (M97-720) through 360 weeks of treatment. One hundred patients were originally treated with lopinavir/ritonavir in the study (including 51 patients receiving 400/100 mg twice daily and 49 patients at either 200/100 mg twice daily or 400/200 mg twice daily). All patients converted to open-label lopinavir/ritonavir at the 400/100 mg twice-daily dose between week 48 and week 72. Thirty-nine patients (39%) discontinued the study, including 16 (16%) discontinuations due to adverse events, one of which was associated with a death. Sixty-one patients completed the study (35 patients received the recommended 400/100 mg twice-daily dose throughout the study).

Table 3

Outcomes at Week 360: Study M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N=100)
HIV RNA < 400 copies/ml	61%
HIV RNA < 50 copies/ml	59%
Mean increase from baseline in CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	501

Through 360 weeks of treatment, genotypic analysis of viral isolates was successfully conducted in 19 of 28 patients with confirmed HIV RNA above 400 copies/ml revealed no primary or active site mutations in protease (amino acids at positions 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 and 90) or protease inhibitor phenotypic resistance.

Patients with prior antiretroviral therapy

M06-802 was a randomised open-label study comparing the safety, tolerability and antiviral activity of once-daily and twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets in 599 subjects with detectable viral loads while receiving their current antiviral therapy. Patients had not been on prior lopinavir/ritonavir therapy. They were randomised in a 1:1 ratio to receive either lopinavir/ritonavir 800/200 mg once daily (n = 300) or lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily (n = 299). Patients were administered at least two nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors selected by the investigator. The enrolled population was moderately PI-experienced with more than half of patients having never received prior PI and around 80% of patients presenting a viral strain with less than 3 PI mutations. Mean age of patients enrolled was 41 years (range: 21 to 73); 51% were Caucasian and 66% were male. Mean baseline CD4+ T-cell count was 254 cells/mm³ (range: 4 to 952 cells/mm³) and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.3 log₁₀ copies/ml (range: 1.7 to 6.6 log₁₀ copies/ml). Around 85% of patients had a viral load of <100,000 copies/ml.

Table 4

Virologic Response of Study Subjects at Week 48 Study 802			
	QD	BID	Difference [95% CI]
NC= Failure	171/300 (57%)	161/299 (53.8%)	3.2% [-4.8%, 11.1%]
Observed data	171/225 (76.0%)	161/223 (72.2%)	3.8% [-4.3%, 11.9%]
Mean increase from baseline in CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	135	122	



Through Week 48, genotypic resistance testing results were available from 75 patients in the QD group and 75 patients in the BID group who had incomplete virologic response. In the QD group, 6/75 (8%) patients demonstrated new primary protease inhibitor mutations (codons 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), as did 12/77 (16%) patients in the BID group.

Paediatric Use

M98-940 was an open-label study of a liquid formulation of lopinavir/ritonavir in 100 antiretroviral naïve (44%) and experienced (56%) paediatric patients. All patients were non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor naïve. Patients were randomised to either 230 mg lopinavir/57.5 mg ritonavir per m² or 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir per m². Naïve patients also received nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Experienced patients received nevirapine plus up to two nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Safety, efficacy and pharmacokinetic profiles of the two dose regimens were assessed after 3 weeks of therapy in each patient. Subsequently, all patients were continued on the 300/75 mg per m² dose. Patients had a mean age of 5 years (range 6 months to 12 years) with 14 patients less than 2 years old and 6 patients one year or less. Mean baseline CD4+ T-cell count was 838 cells/mm³ and mean baseline plasma HIV-1 RNA was 4.7 log₁₀ copies/ml.

Table 5

Outcomes at Week 48: Study M98-940		
	Antiretroviral Naïve (N=44)	Antiretroviral Experienced (N=56)
HIV RNA < 400 copies/ml	84%	75%
Mean increase from baseline in CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	404	284

KONCERT/PENTA 18 is a prospective multicentre, randomised, open-label study that evaluated the pharmacokinetic profile, efficacy and safety of twice-daily versus once-daily dosing of lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablets dosed by weight as part of combination antiretroviral therapy (cART) in virologically suppressed HIV-1 infected children (n=173). Children were eligible when they were aged <18 years, ≥15 kg in weight, receiving cART that included lopinavir/ritonavir, HIV-1 ribonucleic acid (RNA) <50 copies/ml for at least 24 weeks and able to swallow tablets. At week 48, the efficacy and safety with twice-daily dosing (n=87) in the paediatric population given lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg tablets was consistent with the efficacy and safety findings in previous adult and paediatric studies using lopinavir/ritonavir twice daily. The percentage of patients with confirmed viral rebound >50 copies/ml during 48 weeks of follow-up was higher in the paediatric patients receiving lopinavir/ritonavir tablets once daily (12%) than in patients receiving the twice-daily dosing (8%, p = 0.19), mainly due to lower adherence in the once-daily group. The efficacy data favouring the twice-daily regimen are reinforced by a differential in pharmacokinetic parameters significantly favouring the twice-daily regimen (see section 5.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of lopinavir co-administered with ritonavir have been evaluated in healthy adult volunteers and in HIV-infected patients; no substantial differences were observed between the two groups. Lopinavir is essentially completely metabolised by CYP3A. Ritonavir inhibits the metabolism of lopinavir, thereby increasing the plasma levels of lopinavir. Across studies, administration of Aluvia 400/100 mg twice daily yields mean steady-state lopinavir plasma concentrations 15 to 20-fold higher than those of ritonavir in HIV-infected patients. The plasma levels of ritonavir are less than 7% of those obtained after the ritonavir dose of 600 mg twice daily. The *in vitro* antiviral EC₅₀ of lopinavir is approximately 10-fold lower than that of ritonavir. Therefore, the antiviral activity of Aluvia is due to lopinavir.

Absorption



Multiple dosing with 400/100 mg lopinavir/ritonavir twice daily for 2 weeks and without meal restriction produced a mean ± SD lopinavir peak plasma concentration (C_{max}) of $12.3 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$, occurring approximately 4 hours after administration. The mean steady-state trough concentration prior to the morning dose was $8.1 \pm 5.7 \mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC over a 12 hour dosing interval averaged $113.2 \pm 60.5 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. The absolute bioavailability of lopinavir co-formulated with ritonavir in humans has not been established.

Effects of food on oral absorption

Administration of a single 400/100 mg dose of Aluvia tablets under fed conditions (high fat, 872 kcal, 56% from fat) compared to fasted state was associated with no significant changes in C_{max} and AUC_{inf} . Therefore, Aluvia tablets may be taken with or without food. Aluvia tablets have also shown less pharmacokinetic variability under all meal conditions compared to Aluvia soft capsules.

Distribution

At steady state, lopinavir is approximately 98 – 99% bound to serum proteins. Lopinavir binds to both alpha-1-acid glycoprotein (AAG) and albumin however, it has a higher affinity for AAG. At steady state, lopinavir protein binding remains constant over the range of observed concentrations after 400/100 mg Aluvia twice daily, and is similar between healthy volunteers and HIV-positive patients.

Biotransformation

In vitro experiments with human hepatic microsomes indicate that lopinavir primarily undergoes oxidative metabolism. Lopinavir is extensively metabolised by the hepatic cytochrome P450 system, almost exclusively by isozyme CYP3A. Ritonavir is a potent CYP3A inhibitor which inhibits the metabolism of lopinavir and therefore, increases plasma levels of lopinavir. A ^{14}C -lopinavir study in humans showed that 89% of the plasma radioactivity after a single 400/100 mg Aluvia dose was due to parent active substance. At least 13 lopinavir oxidative metabolites have been identified in man. The 4-oxo and 4-hydroxymetabolite epimeric pair are the major metabolites with antiviral activity, but comprise only minute amounts of total plasma radioactivity. Ritonavir has been shown to induce metabolic enzymes, resulting in the induction of its own metabolism, and likely the induction of lopinavir metabolism. Pre-dose lopinavir concentrations decline with time during multiple dosing, stabilising after approximately 10 days to 2 weeks.

Elimination

After a 400/100 mg ^{14}C -lopinavir/ritonavir dose, approximately $10.4 \pm 2.3\%$ and $82.6 \pm 2.5\%$ of an administered dose of ^{14}C -lopinavir can be accounted for in urine and faeces, respectively. Unchanged lopinavir accounted for approximately 2.2% and 19.8% of the administered dose in urine and faeces, respectively. After multiple dosing, less than 3% of the lopinavir dose is excreted unchanged in the urine. The effective (peak to trough) half-life of lopinavir over a 12 hour dosing interval averaged 5 – 6 hours, and the apparent oral clearance (CL/F) of lopinavir is 6 to 7 l/h.

Once-daily dosing: the pharmacokinetics of once daily lopinavir/ritonavir have been evaluated in HIV-infected subjects naïve to antiretroviral treatment. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg was administered in combination with emtricitabine 200 mg and tenofovir DF 300 mg as part of a once-daily regimen. Multiple dosing of 800/200 mg lopinavir/ritonavir once daily for 2 weeks without meal restriction (n=16) produced a mean ± SD lopinavir peak plasma concentration (C_{max}) of $14.8 \pm 3.5 \mu\text{g/ml}$, occurring approximately 6 hours after administration. The mean steady-state trough concentration prior to the morning dose was $5.5 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$. Lopinavir AUC over a 24 hour dosing interval averaged $206.5 \pm 89.7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

As compared to the BID regimen, the once-daily dosing is associated with a reduction in the C_{min}/C_{trough} values of approximately 50%.

Special Populations

Paediatrics

There are limited pharmacokinetic data in children below 2 years of age. The pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir oral solution 300/75 mg/m² twice daily and 230/57.5 mg/m² twice daily have been



studied in a total of 53 paediatric patients, ranging in age from 6 months to 12 years. The lopinavir mean steady-state AUC, C_{max} , and C_{min} were $72.6 \pm 31.1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $8.2 \pm 2.9 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $3.4 \pm 2.1 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectively after lopinavir/ritonavir oral solution 230/57.5 mg/m² twice daily without nevirapine (n=12), and were $85.8 \pm 36.9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $10.0 \pm 3.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ and $3.6 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectively after 300/75 mg/m² twice daily with nevirapine (n=12). The 230/57.5 mg/m² twice-daily regimen without nevirapine and the 300/75 mg/m² twice-daily regimen with nevirapine provided lopinavir plasma concentrations similar to those obtained in adult patients receiving the 400/100 mg twice-daily regimen without nevirapine.

Gender, Race and Age

Aluvia pharmacokinetics have not been studied in older people. No age or gender related pharmacokinetic differences have been observed in adult patients. Pharmacokinetic differences due to race have not been identified.

Pregnancy and postpartum

In an open-label pharmacokinetic study, 12 HIV-infected pregnant women who were less than 20 weeks of gestation and on combination antiretroviral therapy initially received lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (two 200/50 mg tablets) twice daily up to a gestational age of 30 weeks. At 30 weeks age of gestation, the dose was increased to 500/125 mg (two 200/50 mg tablets plus one 100/25 mg tablet) twice daily until subjects were 2 weeks postpartum. Plasma concentrations of lopinavir were measured over four 12-hour periods during second trimester (20-24 weeks gestation), third trimester before dose increase (30 weeks gestation), third trimester after dose increase (32 weeks gestation), and at 8 weeks post-partum. The dose increase did not result in a significant increase in the plasma lopinavir concentration.

In another open-label pharmacokinetic study, 19 HIV-infected pregnant women received lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily as part of combination antiretroviral therapy during pregnancy from before conception. A series of blood samples were collected pre-dose and at intervals over the course of 12 hours in trimester 2 and trimester 3, at birth, and 4-6 weeks postpartum (in women who continued treatment post-delivery) for pharmacokinetic analysis of total and unbound levels of plasma lopinavir concentrations.

The pharmacokinetic data from HIV-1 infected pregnant women receiving lopinavir/ritonavir tablets 400/100 mg twice daily are presented in Table 6 (see section 4.2).

Table 6

Mean (%CV) Steady-State Pharmacokinetic Parameters of Lopinavir in HIV-Infected Pregnant Women			
Pharmacokinetic Parameter	2nd Trimester n = 17*	3rd Trimester n = 23	Postpartum n = 17**
AUC ₀₋₁₂ $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$	68.7 (20.6)	61.3 (22.7)	94.3 (30.3)
C_{max}	7.9 (21.1)	7.5 (18.7)	9.8 (24.3)
$C_{predose}$ $\mu\text{g}/\text{mL}$	4.7 (25.2)	4.3 (39.0)	6.5 (40.4)

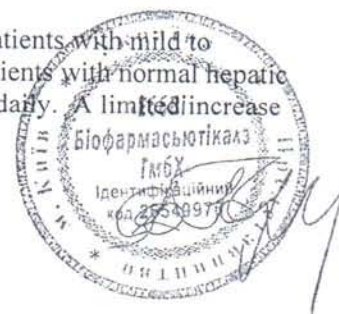
* n = 18 for C_{max}
** n = 16 for $C_{predose}$

Renal Insufficiency

Aluvia pharmacokinetics have not been studied in patients with renal insufficiency; however, since the renal clearance of lopinavir is negligible, a decrease in total body clearance is not expected in patients with renal insufficiency.

Hepatic Insufficiency

The steady state pharmacokinetic parameters of lopinavir in HIV-infected patients with mild to moderate hepatic impairment were compared with those of HIV-infected patients with normal hepatic function in a multiple dose study with lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily. A limited increase



in total lopinavir concentrations of approximately 30% has been observed which is not expected to be of clinical relevance (see section 4.2).

5.3 Preclinical safety data

Repeat-dose toxicity studies in rodents and dogs identified major target organs as the liver, kidney, thyroid, spleen and circulating red blood cells. Hepatic changes indicated cellular swelling with focal degeneration. While exposure eliciting these changes were comparable to or below human clinical exposure, dosages in animals were over 6-fold the recommended clinical dose. Mild renal tubular degeneration was confined to mice exposed with at least twice the recommended human exposure; the kidney was unaffected in rats and dogs. Reduced serum thyroxine led to an increased release of TSH with resultant follicular cell hypertrophy in the thyroid glands of rats. These changes were reversible with withdrawal of the active substance and were absent in mice and dogs. Coombs-negative anisocytosis and poikilocytosis were observed in rats, but not in mice or dogs. Enlarged spleens with histiocytosis were seen in rats but not other species. Serum cholesterol was elevated in rodents but not dogs, while triglycerides were elevated only in mice.

During *in vitro* studies, cloned human cardiac potassium channels (HERG) were inhibited by 30% at the highest concentrations of lopinavir/ritonavir tested, corresponding to a lopinavir exposure 7-fold total and 15-fold free peak plasma levels achieved in humans at the maximum recommended therapeutic dose. In contrast, similar concentrations of lopinavir/ritonavir demonstrated no repolarisation delay in the canine cardiac Purkinje fibres. Lower concentrations of lopinavir/ritonavir did not produce significant potassium (HERG) current blockade. Tissue distribution studies conducted in the rat did not suggest significant cardiac retention of the active substance; 72-hour AUC in heart was approximately 50% of measured plasma AUC. Therefore, it is reasonable to expect that cardiac lopinavir levels would not be significantly higher than plasma levels.

In dogs, prominent U waves on the electrocardiogram have been observed associated with prolonged PR interval and bradycardia. These effects have been assumed to be caused by electrolyte disturbance.

The clinical relevance of these preclinical data is unknown, however, the potential cardiac effects of this product in humans cannot be ruled out (see also sections 4.4 and 4.8).

In rats, embryofetotoxicity (pregnancy loss, decreased foetal viability, decreased foetal body weights, increased frequency of skeletal variations) and postnatal developmental toxicity (decreased survival of pups) was observed at maternally toxic dosages. The systemic exposure to lopinavir/ritonavir at the maternal and developmental toxic dosages was lower than the intended therapeutic exposure in humans.

Long-term carcinogenicity studies of lopinavir/ritonavir in mice revealed a nongenotoxic, mitogenic induction of liver tumours, generally considered to have little relevance to human risk.

Carcinogenicity studies in rats revealed no tumourigenic findings. Lopinavir/ritonavir was not found to be mutagenic or clastogenic in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays including the Ames bacterial reverse mutation assay, the mouse lymphoma assay, the mouse micronucleus test and chromosomal aberration assays in human lymphocytes.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Copovidone
Sorbitan laurate
Colloidal anhydrous silica
Sodium stearyl fumarate



Film-coating:

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogols 400
Hydroxypropyl cellulose
Talc
Colloidal anhydrous silica
Macrogols 3350
Polysorbate 80
Iron Oxide Red (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

4 years.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.

6.5 Nature and contents of container

High density polyethylene (HDPE) bottles closed with propylene caps.
Pack size: 1 bottle containing 120 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.



Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Гордієнко В.В.), інформації про застосування лікарського засобу	До Реєстраційного посвідчення № <u>UA/16412/01/01</u> від <u>25.10.2017</u>
---	---

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта
Алувія, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг/50 мг
 лопінавір / ритонавір

Перш ніж розпочати застосування цього препарату, уважно прочитайте цей листок-вкладиш, оскільки в ньому міститься важлива інформація для Вас або Вашої дитини.

- Зберігайте цей листок-вкладиш. Вам може знадобитись перечитати його.
- Якщо у Вас виникнуть додаткові запитання, зверніться, будь ласка, до Вашого лікаря або фармацевта.
- Цей препарат був призначений особисто Вам або Вашій дитині. Не передавайте його іншим людям. Це може завдати шкоди їх здоров'ю, навіть якщо симптоми їх захворювання є такими самими, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, які не наводяться у цьому листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Інформація, яка наводиться в цьому листку-вкладиші:

1. Що таке Алувія і для чого вона використовується.
2. Що потрібно знати перед тим, як Ви або Ваша дитина почнете приймати Алувію.
3. Як приймати Алувію.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати Алувію.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

1. Що таке Алувія і для чого вона використовується

- Ваш лікар призначив Алувію, щоб допомогти контролювати наявну у Вас інфекцію, викликану вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Алувія це робить шляхом уповільнення розповсюдження інфекції у Вашому організмі.
- Алувія не виліковує ВІЛ-інфекцію або СНІД.
- Алувія використовується дітьми віком від 2 років, підлітками та дорослими людьми, які інфіковані ВІЛ, тобто вірусом, який викликає СНІД.
- До складу Алувії входять активні речовини лопінавір та ритонавір. Алувія – це антиретровірусний засіб. Він належить до групи лікарських засобів, які називаються інгібіторами протеаз.
- Алувія призначена для застосування у комбінації з іншими антивірусними препаратами. Ваш лікар обговорить з Вами таке лікування та визначить, які ліки є найкращими для Вас.

2. Що потрібно знати перед тим, як Ви або Ваша дитина почнете приймати Алувію

Не приймайте Алувію, якщо:

- у Вас є алергія на лопінавір, ритонавір або будь-який інший компонент Алувії (див. розділ 6);
- у Вас є серйозні проблеми з печінкою.



Не приймайте Алувію разом з будь-якими такими лікарськими засобами:

- астемізол або терфенадин (часто застосовується для усунення симптомів алергії – ці лікарські засоби можна придбати без рецепта);
- мідазолам для перорального введення (приймання всередину), тріазолам (застосовується для зменшення стану тривоги та/або порушення сну);
- пімозид (застосовується для лікування шизофренії);
- кветіапін (застосовується для лікування шизофренії, біполярного розладу та глибокого депресивного розладу);
- луразидон (застосовується для лікування депресії);
- ранолазин (застосовується для лікування хронічного болю в грудях [стенокардії]);
- цизаприд (застосовується для зменшення деяких порушень з боку роботи шлунка);
- ерготамін, дигідроерготамін, ергоновін, метилергоновін (застосовуються для усунення головного болю);
- аміодарон, дронедазон (застосовуються для нормалізації ритму серцевих скорочень);
- ловастатин, симвастатин (застосовуються для зниження рівня холестерину в крові);
- альфузозин (застосовується у чоловіків для усунення симптомів збільшення передміхурової залози (доброякісна гіперплазія передміхурової залози));
- фусидова кислота (застосовується для лікування шкірних інфекцій, викликаних стафілококовими бактеріями, наприклад, імпетиго та інфікований дерматит). Для лікування тривалих інфекцій кісток і суглобів фусидову кислоту можна використовувати під наглядом лікаря (див. розділ «Інші лікарські засоби та Алувія»);
- колхіцин (застосовується для лікування подагри), якщо у Вас є проблеми з нирками та/або печінкою (див. розділ «Інші лікарські засоби та Алувія»);
- елбасвір / гразопревір (застосовується для лікування хронічного гепатиту С);
- омбітасвір / паритапревір / ритонавір з дасабувіром або без нього (застосовуються для лікування хронічного гепатиту С);
- аванафіл або варденафіл (застосовується для усунення еректильної дисфункції);
- силденафіл, якщо він застосовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (високий кров'яний тиск у легеневій артерії). Для усунення еректильної дисфункції силденафіл можна приймати під наглядом лікаря (див. розділ «Інші лікарські засоби та Алувія»);
- препарати, в яких міститься звіробій (*Hypericum perforatum*).

Для отримання інформації про деякі інші лікарські засоби, застосування яких потребує особливої уваги, **прочитайте перелік лікарських засобів, що наводиться нижче у розділі «Інші лікарські засоби та Алувія».**

Якщо Ви у даний час застосовуєте будь-який з цих лікарських засобів, запитайте свого лікаря про необхідні зміни або у лікуванні Вашого іншого захворювання, або в антиретровірусній терапії.

Попередження та застереження

Перед тим як почати застосування Алувії, поговоріть зі своїм лікарем або фармацевтом.

Важлива інформація

- У людей, які приймають Алувію, все ще можуть розвиватися інфекції, та інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією та СНІДом. Тому важливо, щоб під час застосування Алувії Ви залишалися під наглядом Вашого лікаря.



- При застосуванні цього препарату все одно залишається загроза, що Ви передасте ВІЛ іншим людям, хоча такий ризик знижується завдяки проведенню ефективної антиретровірусної терапії. Обговоріть зі своїм лікарем необхідні запобіжні заходи для уникнення зараження інших людей.

Повідомте своєму лікарю, якщо у Вас або Вашої дитини є або були

- **Гемофілія** типу А і В, оскільки Алувія може збільшувати ризик кровотечі.
- **Цукровий діабет**, оскільки у пацієнтів, які отримували Алувію, спостерігалось підвищення рівня цукру в крові.
- **Порушення функції печінки**, оскільки у пацієнтів із захворюванням печінки в анамнезі, включаючи хронічний гепатит В або С, підвищується ризик появи серйозних та потенційно смертельних побічних ефектів з боку печінки.

Повідомте своєму лікарю, якщо у Вас або Вашої дитини є

- Нудота, блювання, біль у животі, утруднене дихання та сильна слабкість м'язів у ногах та руках, оскільки ці симптоми можуть вказувати на підвищення рівня молочної кислоти.
- Спрага, часте сечовипускання, нечіткість зору або втрата ваги, оскільки це може вказувати на підвищення рівня цукру в крові.
- Нудота, блювання, біль у животі, оскільки значне збільшення кількості тригліцеридів (жирів у крові) вважається фактором ризику розвитку панкреатиту (запалення підшлункової залози), а ці симптоми можуть вказувати на це захворювання.
- У деяких пацієнтів із прогресуючою ВІЛ-інфекцією та наявністю в анамнезі інфекції, викликані умовно-патогенними мікроорганізмами, після початку лікування проти ВІЛ можуть з'явитися ознаки та симптоми запалення від попередніх інфекцій. Вважається, що ці симптоми виникають внаслідок покращення імунної відповіді організму, що дозволяє організму боротися з інфекціями, які можуть бути присутніми в організмі без явних симптомів.
Після того, як Ви почнете приймати ліки для лікування ВІЛ-інфекції, у Вас, на додаток до інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, можуть також виникати аутоімунні розлади (стан, який виникає, коли імунна система атакує здорові тканини організму). Аутоімунні розлади можуть виникати через багато місяців після початку лікування. Якщо Ви помітите будь-які симптоми інфекції або інші симптоми, наприклад, м'язову слабкість, слабкість, що починається в кистях і стопах та розповсюджується у напрямку до тулуба, серцебиття, тремор або гіперактивність, негайно повідомте про це своєму лікарю для отримання необхідного лікування.
- **Тугорухомість суглобів, головний біль і болі у різних частинах тіла** (особливо біль у стегні, коліні та плечі) та утруднення рухів, оскільки у деяких пацієнтів, які застосовують ці ліки, може з'явитися захворювання кісток під назвою «остеонекроз» (загибель кісткової тканини, зумовлена недостатнім кровопостачанням кістки). Деякими із багатьох факторів ризику розвитку цього захворювання можуть бути, серед іншого, тривалість комбінованої антиретровірусної терапії, застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, важка імуносупресія (зниження активності імунної системи), підвищення індексу маси тіла.
- **Біль, хворобливість або слабкість у м'язах**, особливо в комбінації з цими ліками. У рідкісних випадках ці м'язові розлади були серйозними.
- Симптоми запаморочення, нечіткість свідомості, непритомний стан або відчуття порушення серцебиття. Алувія може викликати зміни серцевого ритму та



електричної активності Вашого серця. Ці зміни можна побачити на ЕКГ (електрокардіограма).

Інші лікарські засоби та Алувія

Повідомте своєму лікарю або фармацевту, якщо Ви або Ваша дитина приймаєте, нещодавно приймали або могли приймати будь-які інші ліки, такі як:

- антибіотики (наприклад, рифабутин, рифампіцин, кларитроміцин);
- протипухлинні лікарські засоби (наприклад, афатиніб, церитиніб, венетоклакс, більшість інгібіторів тирозинкінази, таких як дазатиніб та нілотиніб, а також вінкристин та вінбластин);
- антикоагулянти (наприклад, варфарин, ривароксабан, ворапаксар);
- антидепресанти (наприклад, тразодон, бупропіон);
- протиепілептичні лікарські засоби (наприклад, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, ламотригін та вальпроат);
- протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол, ітраконазол, вориконазол);
- лікарські засоби проти подагри (наприклад, колхіцин). Ви не повинні приймати Алувію разом з колхіцином, якщо у Вас є порушення функції нирок та/або печінки (див. також розділ «Не приймайте Алувію» вище);
- протитуберкульозні препарати (бедаквілін, деламанід);
- антивірусні препарати, призначені для лікування хронічної інфекції, викликаної вірусом гепатиту С, у дорослих людей (наприклад, боцепревір, симепревір та теллапревір);
- засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції (наприклад, силденафіл і тадалафіл);
- фусидова кислота, що застосовується для лікування тривалих інфекцій кісток та суглобів (наприклад, остеоміеліт);
- лікарські засоби для лікування хвороб серця, включаючи:
 - дигоксин;
 - антагоністи кальцієвих каналів (наприклад, фелодипін, ніфедипін, нікардипін);
 - лікарські засоби, що використовуються для корекції серцевого ритму (наприклад, бепредил, лідокаїн (системно), хінідин);
- Антагоністи CCR5 ВІЛ (наприклад, маравірок);
- Інгібітори інтегрази ВІЛ-1 (наприклад, ралтегравір);
- Лікарські засоби, що використовуються для зниження рівня холестерину в крові (наприклад, аторвастатин, ловастатин, розувастатин або симвастатин);
- Лікарські засоби, що використовуються для лікування астми та інших захворювань легень, наприклад, хронічної обструктивної хвороби легенів (наприклад, сальметерол);
- Лікарські засоби, що використовуються для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (високий кров'яний тиск у легеневій артерії) (наприклад, бозентан, ріоцигуат, силденафіл, тадалафіл);
- Лікарські засоби, що пригнічують на імунну систему (наприклад, циклоспорин, сиролімус (рапаміцин), такролімус);
- Лікарські засоби для усунення болю (наприклад, фентаніл);
- Лікарські засоби, що використовуються для припинення куріння (наприклад, бупропіон);
- Морфіноподібні лікарські засоби (наприклад, метадон);
- Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (наприклад, ефавіренз, невірапін);



- Пероральні контрацептивні засоби або використання контрацептивного пластиру для запобігання вагітності (див. розділ нижче під назвою «**Контрацептиви**»);
- Інгібітори протеази ВІЛ (наприклад, фосампренавір, індинавір, ритонавір, саквінавір, типранавір);
- Седативні засоби (наприклад, мідазолам при його введенні шляхом ін'єкції);
- Стероїдні засоби (наприклад, будесонід, дексаметазон, флутиказону пропіонат, етинілестрадіол, триамцинолон).

Для отримання інформації про лікарські засоби, які Ви не повинні приймати разом з Алувією, прочитайте перелік ліків, що наводяться вище у розділі «**Не приймайте Алувію разом з будь-якими такими лікарськими засобами**».

Повідомте своєму лікарю або фармацевту, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли приймати будь-які інші лікарські засоби, включаючи препарати, які продаються без рецепта.

Засоби, що використовуються при еректильній дисфункції (аванафіл, варденафіл, силденафіл, тадалафіл)

- **Не приймайте Алувію**, якщо Ви або Ваша дитина у даний час приймаєте аванафіл або варденафіл.
- Алувію не слід приймати разом із силденафілом, якщо він використовується для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (високий кров'яний тиск у легеневій артерії) (див. також розділ вище «**Не приймайте Алувію, якщо**»).
- Якщо Ви будете приймати силденафіл або тадалафіл разом з Алувією, Ви можете наражатися на ризик появи побічних ефектів, таких як низький артеріальний тиск, втрата свідомості, зміни зору та ерекція пеніса, яка триває більше ніж 4 годин. Якщо ерекція триває більше ніж 4 годин, Вам слід **негайно** звернутися по медичну допомогу, щоб уникнути стійкого пошкодження пеніса. Ваш лікар може пояснити Вам ці симптоми.

Контрацептиви

- Якщо Ви у даний час приймаєте пероральний контрацептив або використовуєте контрацептивний пластир для запобігання вагітності, то Ви повинні застосовувати додатковий контрацептив або протизаплідний засіб іншого типу (наприклад, презерватив), оскільки Алувія може зменшувати ефективність пероральних контрацептивів та контрацептивного пластиру.
- Алувія не зменшує ризик передачі ВІЛ іншим людям. Для запобігання передачі цієї хвороби статевим шляхом необхідно вживати відповідних запобіжних заходів (наприклад, використання презерватива).

Вагітність та грудне вигодовування

- **Негайно** повідомте свого лікаря, якщо Ви плануєте мати дитину, якщо Ви вагітні, підозрюєте, що можете бути вагітною, або годуєте дитину груддю.
- Жінки, які годують дитину груддю, не повинні приймати Алувію без особливого призначення лікарем.
- Рекомендується, щоб ВІЛ-інфіковані жінки не годували груддю своїх немовлят, оскільки існує ймовірність того, що дитина може отримати ВІЛ-інфекцію через грудне молоко.



Керування автотранспортом або використання інших механічних засобів

Для Алувії не проводилися спеціальні дослідження для оцінки можливого впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механічними засобами. Не керуйте автомобілем та не використовуйте інші механічні засоби, якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти (наприклад, нудота), які впливають на Вашу здатність робити це безпечно. У такому разі зверніться до свого лікаря.

3. Як приймати Алувію

Таблетки Алувії важливо ковтати цілими –
їх не можна розжовувати, розламувати або подрібнювати.

Завжди приймайте ці ліки у повній відповідності до інструкцій, які надав Ваш лікар. Якщо Ви не знаєте, як приймати цей препарат, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

Скільки Алувії слід приймати і коли?

Застосування дорослими людьми

- Звичайна доза для дорослих становить 400 мг / 100 мг двічі на добу, тобто через кожні 12 годин, у комбінації з іншими препаратами проти ВІЛ. Дорослі пацієнти, які раніше не приймали інші протівірусні препарати, також можуть приймати таблетки Алувії один раз на добу у дозі 800 мг / 200 мг. Ваш лікар повідомить Вам кількість таблеток, яку потрібно приймати. Дорослі пацієнти, які раніше вже приймали інші протівірусні препарати, можуть приймати таблетки Алувії один раз на добу у дозі 800 мг / 200 мг, якщо їх лікар вирішить, що це є доцільним.
- Алувію не слід приймати один раз на добу, якщо Ви також приймаєте ефавіренз, невірапін, карбамазепін, фенобарбітал або фенітоїн.
- Таблетки Алувії можна приймати незалежно від їжі.

Застосування дітьми

- Для дітей Ваш лікар призначить правильну дозу (кількість таблеток) у залежності від зросту та ваги дитини.
- Алувія також постачається у вигляді таблеток у плівковій оболонці по 100 мг/25 мг.
- Таблетки Алувії можна приймати незалежно від їжі.

Якщо Ви або Ваша дитина приймете більше Алувії, ніж потрібно

- Якщо Ви зрозумієте, що Ви прийняли більше Алувії, ніж Вам потрібно було прийняти, негайно зверніться до свого лікаря.
- Якщо Ви не можете звернутися до свого лікаря, зверніться до лікарні.

Якщо Ви або Ваша дитина забудете прийняти Алувію

Якщо Ви приймаєте Алувію двічі на добу

- Якщо Ви помітите, що Ви пропустили дозу, і минуло не більше ніж 6 годин після звичайного часу введення, то одразу прийміть пропущену дозу, а потім продовжуйте приймати препарат у звичайний час згідно із призначенням Вашого лікаря.



- Якщо Ви помітите, що Ви пропустили дозу, і минуло більше ніж 6 годин після звичайного часу введення, то не приймайте пропущеної дози. Наступну таблетку прийміть у звичайний час. Не подвоюйте дозу, намагаючись компенсувати пропущену таблетку.

Якщо Ви приймаєте Алувію один раз на добу

- Якщо Ви помітите, що Ви пропустили дозу, і минуло не більше ніж 12 годин після звичайного часу введення, то одразу прийміть пропущену дозу, а потім продовжуйте приймати препарат у звичайний час згідно із призначенням Вашого лікаря.
- Якщо Ви помітите, що Ви пропустили дозу, і минуло більше ніж 12 годин після звичайного часу введення, то не приймайте пропущеної дози. Наступну таблетку прийміть у звичайний час. Не подвоюйте дозу, намагаючись компенсувати пропущену таблетку.

Якщо Ви або Ваша дитина припините приймання Алувії

- Не припиняйте застосування та не змінюйте щоденну дозу Алувії без попередньої консультації зі своїм лікарем.
- Щоб допомогти контролювати наявну у Вас ВІЛ-інфекцію Алувію завжди слід приймати щодня, незалежно від того, наскільки краще Ви себе почуваєте.
- Застосування Алувії згідно з рекомендаціями повинно збільшити вірогідність затримки розвитку у Вас резистентності до цього препарату.
- Якщо будь-який побічний ефект заважатиме Вам приймати Алувію згідно з рекомендаціями, негайно повідомте про це своєму лікарю.
- Завжди майте достатній запас Алувії, щоб вона раптово не закінчилася. Коли Ви збираєтесь у подорож або якщо Вам потрібно залишитись у лікарні, перевірте, щоб у Вас була достатня кількість Алувії до того часу, коли Ви зможете отримати нову упаковку.
- Продовжуйте приймати цей препарат, доки Ваш лікар не відмінить його.

4. Можливі побічні ефекти

Алувія, як і всі інші ліки, може викликати побічні ефекти, хоча вони з'являються не в усіх людей. Важко визначити, які побічні ефекти були викликані Алувією, а які виникли внаслідок застосування інших ліків, які Ви одночасно приймаєте, або внаслідок ускладнень ВІЛ-інфекції.

Під час лікування ВІЛ-інфекції може збільшуватися вага тіла та рівень ліпідів та глюкози в крові. Це частково пов'язано з відновленням стану здоров'я та способу життя, а у випадку ліпідів крові – також іноді із самими препаратами проти ВІЛ. Ваш лікар буде проводити аналізи для виявлення таких змін.

Пацієнти, які приймали цей препарат, повідомляли про наведені нижче побічні ефекти. Ви повинні негайно повідомити свого лікаря, якщо у Вас з'являться ці або інші симптоми. Якщо порушення буде у Вас зберігатися або посилюватися, зверніться по медичну допомогу.



Дуже часто: можуть виникати більше ніж у 1 з 10 людей

- діарея;
- нудота;
- інфекція верхніх дихальних шляхів.

Часто: можуть виникати до 1 з 10 людей

- запалення підшлункової залози;
- блювання, збільшення живота, біль у нижній і верхній частині живота, метеоризм, нетравлення, зниження апетиту, зворотний викид вмісту із шлунка до стравоходу, що може викликати біль;
- **Повідомте свого лікаря**, якщо у Вас з'явиться нудота, блювання або біль у животі, оскільки це може вказувати на панкреатит (запалення підшлункової залози).
- набряк або запалення шлунка, тонкого та товстого кишечника;
- підвищення рівня холестерину в крові, підвищення рівня тригліцеридів (форма жиру) в крові, підвищення артеріального тиску;
- зниження здатності організму утилізувати цукор, включаючи розвиток цукрового діабету, зниження ваги тіла;
- зниження кількості еритроцитів, зниження кількості лейкоцитів, які зазвичай використовуються організмом для боротьби з інфекцією;
- висип, екзема, скупчення лусочок жирної шкіри;
- запаморочення, відчуття тривоги, труднощі при засинанні;
- відчуття втоми, відсутність сили та енергії, головний біль, включаючи мігрень;
- геморой;
- запалення печінки, включаючи підвищення активності ферментів печінки;
- алергічні реакції, включаючи кропив'янку та запалення у ротовій порожнині;
- інфекція нижніх дихальних шляхів;
- збільшення лімфатичних вузлів;
- імпотенція, аномально рясні або тривалі менструальні кровотечі або відсутність менструацій;
- м'язові розлади, наприклад, слабкість і спазми, біль у суглобах, м'язах і спині;
- ураження нервів периферичної нервової системи;
- нічна пітливість, свербіж, висип, включаючи пухирі на шкірі, інфекція шкіри, запалення шкіри або волосяних пор, накопичення рідини в клітинах або тканинах.

Нечасто: можуть виникати до 1 з 100 людей

- незвичайні сновидіння;
- втрата чи зміна смакових відчуттів;
- втрата волосся;
- порушення на електрокардіограмі (ЕКГ), яке називається атріовентрикулярною блокадою;
- утворення бляшок всередині артерій, що може призвести до інфаркту та інсульту;
- запалення кровоносних судин та капілярів;
- запалення жовчного протоку;
- неконтрольований тремор (дрижання) тіла;
- запор;
- запалення глибоких веннаслідок утворення згустку крові;
- сухість у роті;



- нездатність контролювати роботу кишечника;
- запалення першого відділу тонкого кишечника, який починається одразу після шлунка, пошкодження або виразки у шлунково-кишковому тракті, кровотеча з кишкового тракту або з прямої кишки;
- поява еритроцитів у сечі;
- жирові відкладення в печінці, збільшення печінки;
- недостатнє функціонування яєчок;
- спалах симптомів, пов'язаних з неактивною інфекцією в організмі (відновлення функції імунної системи);
- підвищення апетиту;
- підвищення рівня білірубіну (пігменту, що утворюється при розпаді еритроцитів) у крові
- зниження сексуального бажання;
- запалення нирок;
- загибель кісткової тканини, зумовлена недостатнім кровопостачанням цієї ділянки;
- ранки або виразки у роті, запалення шлунка та кишечника;
- порушення функції нирок;
- руйнування м'язових волокон, що призводить до вивільнення у кров компоненту м'язових волокон (міоглобіну);
- звук в одному вусі або в обох вухах, наприклад, гудіння, дзвін або свист;
- тремор (дрижання);
- аномальне замикання одного з клапанів (тристулкового) серця;
- вертиго (запаморочення);
- розлади з боку очей, порушення зору;
- збільшення ваги тіла.

Побічні ефекти, частота яких є невідомою:

Інші побічні ефекти, про які повідомлялося при застосуванні Алувії:

- пожовтіння шкіри або білків очей (жовтяниця);
- серйозні або життєво небезпечні висипання та пухирі на шкірі (синдром Стівенса-Джонсона та багатоформна еритема).

Якщо будь-який побічний ефект стане серйозним або якщо Ви помітите якісь побічні ефекти, не наведені в цьому листку-вкладиші, повідомте, будь ласка, про це своєму лікарю або фармацевту.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це включає будь-які можливі побічні ефекти, не наведені в цьому листку-вкладиші.



5. Як зберігати Алувію

- Тримайте цей препарат у недоступному для дітей місці.
- Не використовуйте Алувію після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.
- Зберігайте при температурі нижче ніж 30 °С.

Як потрібно утилізувати невикористані залишки Алувії?

Не викидайте будь-які ліки в каналізацію. Запитайте у свого фармацевта, куди дівати ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що входить до складу Алувії

Діючими речовинами є лопінавір та ритонавір.

У кожній таблетці Алувії міститься 200 мг лопінавіру та 50 мг ритонавіру.

Інші інгредієнти:

Таблетка:

Копіводон, сорбітанлаурат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат.

Покриття таблетки:

Гіпромелоза, титану діоксид (E171), макрогол 400, гідроксипропілцелюлоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, макрогол 3350, заліза оксид червоний (E172), полісорбат 80.

Зовнішній вигляд Алувії та вміст упаковки

Таблетки Алувії, вкриті плівковою оболонкою, мають червоний колір і тиснення логотипу компанії «Abbott» і «AL».

Таблетки Алувії, вкриті плівковою оболонкою, постачаються у пластикових флаконах, в кожному з яких міститься 120 таблеток.

Виробник:

Еббві Дойчланд ГмбХ і Ко. КГ, Кнольштрассе, 67061 Людвігсхафен, Німеччина.



До Реєстраційного посвідчення
№ _____ від 25.10.2017
UA/16412/01/01

ІНФОРМАЦІЯ
про застосування лікарського засобу

Package leaflet: Information for the user

Aluvia 200 mg/50 mg film-coated tablets
lopinavir/ritonavir

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you or your child.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you or your child only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Aluvia is and what it is used for
2. What you need to know before you or your child takes Aluvia
3. How to take Aluvia
4. Possible side effects
5. How to store Aluvia
6. Contents of the pack and other information

1. What Aluvia is and what it is used for

- Your doctor has prescribed Aluvia to help to control your Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection. Aluvia does this by slowing down the spread of the infection in your body.
- Aluvia is not a cure for HIV infection or AIDS.
- Aluvia is used by children 2 years of age or older, adolescents and adults who are infected with HIV, the virus which causes AIDS.
- Aluvia contains the active substances lopinavir and ritonavir. Aluvia is an antiretroviral medicine. It belongs to a group of medicines called protease inhibitors.
- Aluvia is prescribed for use in combination with other antiviral medicines. Your doctor will discuss with you and determine which medicines are best for you.

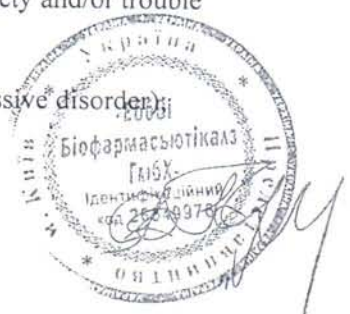
2. What you need to know before you or your child takes Aluvia

Do not take Aluvia if:

- you are allergic to lopinavir, ritonavir or any of the other ingredients of Aluvia (see section 6);
- you have severe liver problems.

Do not take Aluvia with any of the following medicines:

- astemizole or terfenadine (commonly used to treat allergy symptoms – these medicines may be available without prescription);
- midazolam taken orally (taken by mouth), triazolam (used to relieve anxiety and/or trouble sleeping);
- pimoziide (used to treat schizophrenia);
- quetiapine (used to treat schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder);



- lurasidone (used to treat depression);
- ranolazine (used to treat chronic chest pain [angina]);
- cisapride (used to relieve certain stomach problems);
- ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, methylergonovine (used to treat headaches);
- amiodarone, dronedarone (used to treat abnormal heart beat);
- lovastatin, simvastatin (used to lower blood cholesterol);
- alfuzosin (used in men to treat symptoms of an enlarged prostate (benign prostatic hyperplasia (BPH)));
- fusidic acid (used to treat skin infections caused by *Staphylococcus* bacteria such as impetigo and infected dermatitis). Fusidic acid used to treat long-term infections of the bones and joints may be taken under doctor's supervision (see **Other medicines and Aluvia** section);
- colchicine (used to treat gout) if you have kidney and/or liver problems (see the section on **Other medicines and Aluvia**);
- elbasvir/grazoprevir (used to treat chronic hepatitis C virus [HCV]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir with or without dasabuvir (used to treat chronic hepatitis C virus [HCV]);
- avanafil or vardenafil (used to treat erectile dysfunction);
- sildenafil used to treat pulmonary arterial hypertension (high blood pressure in the pulmonary artery). Sildenafil used to treat erectile dysfunction may be taken under doctor's supervision (see **Other medicines and Aluvia** section);
- products that contain St John's wort (*Hypericum perforatum*).

Read the list of medicines below under 'Other medicines and Aluvia' for information on certain other medicines which require special care.

If you are currently taking any of these medicines, ask your doctor about making necessary changes either in the treatment for your other condition(s) or in your antiretroviral treatment.

Warning and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Aluvia.

Important information

- People taking Aluvia may still develop infections or other illnesses associated with HIV disease and AIDS. It is therefore important that you remain under the supervision of your doctor while taking Aluvia.
- **You can still pass on HIV when taking this medicine**, although the risk is lowered by effective antiretroviral therapy. Discuss with your doctor the precautions needed to avoid infecting other people.

Tell your doctor if you or your child have/had

- **Haemophilia** type A and B as Aluvia might increase the risk of bleeding.
- **Diabetes** as increased blood sugars has been reported in patients receiving Aluvia.
- A history of **liver problems** as patients with a history of liver disease, including chronic hepatitis B or C are at increased risk of severe and potentially fatal liver side effects.

Tell your doctor if you or your child experience

- Nausea, vomiting, abdominal pain, difficulty breathing and severe weakness of the muscles in the legs and arms as these symptoms may indicate raised lactic acid levels.
- Thirst, frequent urination, blurred vision or weight loss as this may indicate raised sugar levels in the blood.



- Nausea, vomiting, abdominal pain as large increases in the amount of triglycerides (fats in the blood) have been considered a risk factor for pancreatitis (inflammation of the pancreas) and these symptoms may suggest this condition.
- In some patients with advanced HIV infection and a history of opportunistic infection, signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.
In addition to the opportunistic infections, autoimmune disorders (a condition that occurs when the immune system attacks healthy body tissue) may also occur after you start taking medicines for the treatment of your HIV infection. Autoimmune disorders may occur many months after the start of treatment. If you notice any symptoms of infection or other symptoms such as muscle weakness, weakness beginning in the hands and feet and moving up towards the trunk of the body, palpitations, tremor or hyperactivity, please inform your doctor immediately to seek necessary treatment.
- **Joint stiffness, aches and pains** (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement as some patients taking these medicines may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). The length of combination antiretroviral therapy, corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression (reduction in the activity of the immune system), higher body mass index, among others, may be some of the many risk factors for developing this disease.
- **Muscle pain**, tenderness or weakness, particularly in combination with these medicines. On rare occasions these muscle disorders have been serious.
- Symptoms of dizziness, lightheadedness, fainting or sensation of abnormal heartbeats. Aluvia may cause changes in your heart rhythm and the electrical activity of your heart. These changes may be seen on an ECG (electrocardiogram).

Other medicines and Aluvia

Tell your doctor or pharmacist if you or your child are taking, have recently taken or might take any other medicines.

- antibiotics (e.g. rifabutin, rifampicin, clarithromycin);
- anticancer medicines (e.g. afatinib, ceritinib, venetoclax, most tyrosine kinases inhibitors such as dasatinib and nilotinib, also vincristine and vinblastine);
- anticoagulants (e.g. warfarin, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressants (e.g. trazodone, bupropion);
- anti-epilepsy medicines (e.g. carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine and valproate);
- antifungals (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole);
- anti-gout medicines (e.g. colchicine) . You must not take Aluvia with colchicine if you have kidney and/or liver problems (see also '**Do not take Aluvia**' above);
- anti-tuberculosis medicines (bedaquiline, delamanid);
- antiviral medicine used to treat chronic hepatitis C virus (HCV) infection in adults (e.g. boceprevir, simeprevir and telaprevir);
- erectile dysfunction medicines (e.g. sildenafil and tadalafil);
- fusidic acid used to treat long-term infections of the bones and joints (e.g. osteomyelitis);
- heart medicines including:
 - digoxin;
 - calcium channel antagonists (e.g. felodipine, nifedipine, nicardipine);
 - medicines used to correct heart rhythm (e.g. bepridil, systemic lidocaine, quinidine);
- HIV CCR5-antagonist (e.g. maraviroc);
- HIV-1 integrase inhibitor (e.g. raltegravir);
- medicines used to lower blood cholesterol (e.g. atorvastatin, lovastatin, rosuvastatin, or simvastatin);
- medicines used to treat asthma and other lung-related problems such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (e.g. salmeterol);



- medicines used to treat pulmonary arterial hypertension (high blood pressure in the pulmonary artery) (e.g. bosentan, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicines affecting the immune system (e.g. cyclosporin, sirolimus (rapamycin), tacrolimus);
- pain-relieving medicines (e.g. fentanyl);
- medicines used for smoking cessation (e.g. bupropion);
- morphine-like medicines (e.g. methadone);
- non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) (e.g. efavirenz, nevirapine);
- oral contraceptive or using a patch contraceptive to prevent pregnancy (see section below titled **Contraceptives**);
- protease inhibitors (e.g. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedatives (e.g. midazolam administered by injection);
- steroids (e.g. budesonide, dexamethasone, fluticasone propionate, ethinyl oestradiol, triamcinolone).

Read the list of medicines above 'Do not take Aluvia with any of the following medicines' for information on medicines that you must not take with Aluvia.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without prescription.

Erectile dysfunction medicines (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)

- **Do not take Aluvia** if you or your child are currently taking avanafil or vardenafil.
- You must not take Aluvia with sildenafil used to treat pulmonary arterial hypertension (high blood pressure in the pulmonary artery) (see also **Do not take Aluvia** section above).
- If you take sildenafil or tadalafil and Aluvia together, you may be at risk of side effects such as low blood pressure, passing out, visual changes and penile erection lasting more than 4 hours. If an erection lasts longer than 4 hours, you should get medical help **immediately** to avoid permanent damage to your penis. Your doctor can explain these symptoms to you.

Contraceptives

- If you are currently using an oral contraceptive or using a patch contraceptive to prevent pregnancy, you should use an additional or different type of contraception (e.g. condom) as Aluvia may reduce the effectiveness of oral and patch contraceptives.
- Aluvia does not reduce the risk of passing HIV to others. Appropriate precautions (e.g. use of a condom) should be taken to prevent passing on the disease through sexual contact.

Pregnancy and breast-feeding

- Tell your doctor **immediately** if you are planning to have a baby, you are pregnant, think you may be pregnant or if you are breast-feeding.
- Breast-feeding mothers should not take Aluvia unless specifically directed by the doctor.
- It is recommended that HIV-infected women do not breast-feed their infants because there is a possibility that the baby can be infected with HIV through your breast milk.

Driving or using machines

Aluvia has not specifically been tested for its possible effects on the ability to drive a car or operate machines. Do not drive a car or operate machinery if you experience any side effects (e.g. nausea) that impact your ability to do so safely. Instead, contact your doctor.

3. How to take Aluvia

It is important that Aluvia tablets are swallowed whole and not chewed, broken or crushed.



Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure how you should take your medicine.

How much Aluvia should be taken and when?

Use in adults

- The usual adult dose is 400 mg/100 mg twice a day i.e. every 12 hours, in combination with other anti-HIV medicines. Adult patients who have not previously taken other antiviral medicines can also take Aluvia tablets once daily as an 800 mg/200 mg dose. Your doctor will advise on the number of tablets to be taken. Adult patients who have previously taken other antiviral medicines can take Aluvia tablets once daily as an 800 mg/200 mg dose if their doctor decides it is appropriate.
- Aluvia must not be taken once daily with efavirenz, nevirapine, carbamazepine, phenobarbital and phenytoin.
- Aluvia tablets can be taken with or without food.

Use in children

- For children, your doctor will decide the right dose (number of tablets) based on the child's height and weight.
- Aluvia is also supplied as 100 mg/25 mg film-coated tablets.
- Aluvia tablets can be taken with or without food.

If you or your child take more Aluvia than you should

- If you realise you have taken more Aluvia than you were supposed to, contact your doctor right away.
- If you cannot contact your doctor, go to the hospital.

If you or your child forget to take Aluvia

If you are taking Aluvia twice a day

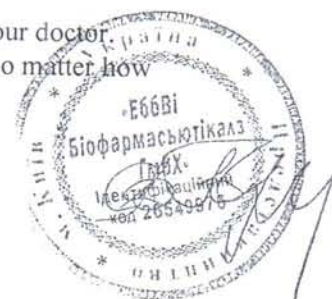
- If you notice you miss a dose within 6 hours of your normal dosing time, take your missed dose as soon as possible, and then continue with your normal dose at the regular time as prescribed by your doctor.
- If you notice you miss a dose by more than 6 hours after your normal dosing time, do not take the missed dose. Take the next dose as usual. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you are taking Aluvia once a day

- If you notice you miss a dose within 12 hours of your normal dosing time, take your missed dose as soon as possible, and then continue with your normal dose at the regular time as prescribed by your doctor.
- If you notice you miss a dose by more than 12 hours after your normal dosing time, do not take the missed dose. Take the next dose as usual. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you or your child stop taking Aluvia?

- Do not stop or change the daily dose of Aluvia without first consulting with your doctor.
- Aluvia should always be taken every day to help control your HIV infection, no matter how much better you feel.



- Taking Aluvia as recommended should give you the best chance of delaying the development of resistance to the product.
- If a side effect is preventing you from taking Aluvia as directed tell your doctor right away.
- Always keep enough Aluvia on hand so you don't run out. When you travel or need to stay in the hospital make sure you will have enough Aluvia to last until you can get a new supply.
- Continue to take this medicine until your doctor tells you otherwise.

4. Possible side effects

Like all medicines, Aluvia can cause side effects, although not everybody gets them. It may be difficult to tell which side effects have been caused by Aluvia and which may occur due to other medicines you take at the same time or by the complications of the HIV infection.

During HIV therapy there may be an increase in weight and in levels of blood lipids and glucose. This is partly linked to restored health and life style, and in the case of blood lipids sometimes to the HIV medicines themselves. Your doctor will test for these changes.

The following side effects have been reported by patients who took this medicine. You should tell your doctor promptly about these or any other symptoms. If the condition persists or worsens, seek medical attention.

Very common: may affect more than 1 in 10 people

- diarrhoea;
- nausea;
- upper respiratory tract infection.

Common may affect up to 1 in 10 people

- inflammation of the pancreas;
- vomiting, enlarged abdomen, pain in the lower and upper stomach area, passing wind, indigestion, decreased appetite, reflux from your stomach to your oesophagus which may cause pain;
 - **Tell your doctor** if you experience nausea, vomiting or abdominal pain as these may be suggestive of pancreatitis (inflammation of the pancreas).
- swelling or inflammation of the stomach, intestines and colon;
- increased cholesterol levels in your blood, increased triglycerides (a form of fat) levels in your blood, high blood pressure;
- decreased ability of the body to handle sugar including diabetes mellitus, weight loss;
- low number of red blood cells, low number of white blood cells which are usually used to fight infection;
- rash, eczema, accumulation of scales of greasy skin;
- dizziness, anxiety, difficulty in sleeping;
- feeling tired, lack of strength and energy, headache including migraine;
- haemorrhoids;
- inflammation of the liver including increased liver enzymes;
- allergic reactions including hives and inflammation in the mouth;
- lower respiratory tract infection;
- enlargement of the lymph nodes;
- impotence, abnormally heavy or extended menstrual flow or a lack of menstruation;
- muscle disorders such as weakness and spasms, pain in the joints, muscles and back;
- damage to nerves of the peripheral nervous system;
- night sweats, itching, rash including raised bumps on the skin, infection of the skin
- inflammation of skin or hair pores, accumulation of fluid in the cells or tissues.



Uncommon: may affect up to 1 in 100 people

- abnormal dreams;
- loss or changed sense of taste;
- hair loss;
- an abnormality in your electrocardiogram (ECG) called atrioventricular block;
- plaque building up inside your arteries which could lead to heart attack and stroke;
- inflammation of blood vessels and capillaries;
- inflammation of the bile duct;
- uncontrolled shaking of the body;
- constipation;
- deep vein inflammation related to a blood clot;
- dry mouth;
- inability to control your bowels;
- inflammation of the first section of the small intestine just after the stomach, wound or ulcer in the digestive tract, bleeding from the intestinal tract or rectum;
- red blood cells in the urine;
- fatty deposits in the liver, enlarged liver;
- lack of functioning of the testes;
- a flare-up of symptoms related to an inactive infection in your body (immune reconstitution);
- increased appetite;
- abnormally high level of bilirubin (a pigment produced from the breakdown of red blood cells) in the blood
- decreased sexual desire;
- inflammation of the kidney;
- bone death caused by poor blood supply to the area;
- mouth sores or ulcerations, inflammation of the stomach and intestine;
- kidney failure;
- breakdown of muscle fibers resulting in the release of muscle fiber contents (myoglobin) into the bloodstream;
- a sound in one ear or both ears, such as buzzing, ringing or whistling;
- tremor;
- abnormal closure of one of the valves (tricuspid valve in your heart);
- vertigo (spinning feeling);
- eye disorder, abnormal vision;
- weight gain.

Side effects where frequency is not known:

Other side effects that have been reported with Aluvia:

- yellowing of the skin or whites of eyes (jaundice);
- severe or life threatening skin rashes and blisters (Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme).

If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.



5. How to store Aluvia

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use Aluvia after the expiry date which is stated on the pack.
- Store below 30°C.

How should I dispose of any unused Aluvia?

Do not throw away any medicines via wastewater. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Aluvia contains

The active substances are lopinavir and ritonavir.
Each tablet of Aluvia contains 200 mg of lopinavir and 50 mg of ritonavir

The other ingredients are:

Tablet

Copovidone, sorbitan laurate, colloidal anhydrous silica, sodium stearyl fumarate.

Tablet coating

Hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogols 400, hydroxypropyl cellulose, talc, colloidal anhydrous silica, macrogols 3350, iron oxide red (E172), polysorbate 80.

What Aluvia looks like and contents of the pack

Aluvia film-coated tablets are red embossed with [Abbott logo] and "AL".
Aluvia film-coated tablets are supplied in a plastic bottle containing 120 tablets.

Manufacturer:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

