

**KALETRA<sup>®</sup>**  
**(lopinavir + ritonavir)**

**ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.**  
**COMPRIMIDOS REVESTIDOS**  
**200 MG + 50 MG**  
**100 MG + 25 MG**

## MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE (VENDA AO COMÉRCIO)

### I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**KALETRA®**  
**lopinavir/ritonavir**

#### APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos para uso via oral:

- 200 mg + 50 mg (lopinavir/ritonavir): embalagem com 120 comprimidos revestidos.
- 100 mg + 25 mg (lopinavir/ritonavir): embalagem com 60 comprimidos revestidos.

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE\*

(\* crianças capazes de deglutir comprimidos)

#### COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido revestido de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg contém:**

lopinavir .....	200 mg
ritonavir.....	50 mg

Excipientes: copovidona, laurato de sorbitana, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, hiprolose, talco, óxido de ferro amarelo, polissorbato 80.

**Cada comprimido revestido de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg contém:**

lopinavir .....	100 mg
ritonavir.....	25 mg

Excipientes: copovidona, laurato de sorbitana, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, talco, macrogol, óxido de ferro amarelo.

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é destinado, em combinação com outros agentes antirretrovirais, ao tratamento de infecção por HIV. Esta indicação é baseada em análises nos níveis plasmáticos do RNA HIV e contagens de células CD4 em estudo controlado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) de 48 semanas de duração, e em estudos menores não controlados de 144-360 semanas de duração. Até o momento, não há estudos clínicos controlados avaliando o efeito do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) na progressão da infecção pelo HIV.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

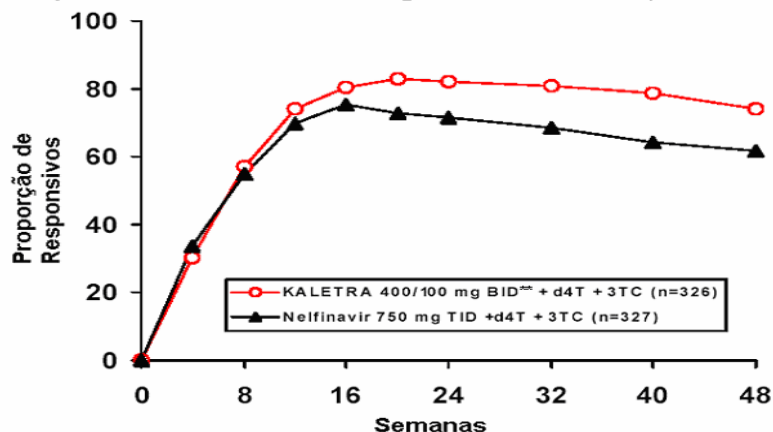
##### - Pacientes Sem Terapia Antirretroviral Prévia

**Estudo M98-863: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + estavudina + lamivudina em comparação a nelfinavir três vezes ao dia + estavudina + lamivudina<sup>1</sup>**

O Estudo M98-863 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico, comparando o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas (400/100 mg duas vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina versus nelfinavir (750 mg três vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina em 653 pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (naive). Os pacientes tinham uma média de idade de 38 anos (faixa: 19 a 84), 57% eram caucasianos e 80% eram do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 foi de 259 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 2 a 949 células/mm<sup>3</sup>) e a concentração plasmática basal média de RNA HIV-1 foi de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 2,6 a 6,8 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados do tratamento randomizado estão presentes na figura a seguir e na tabela a seguir, respectivamente.

**Resposta ao Tratamento ao Longo de 48 Semanas\* (Estudo 863)**



\* Proporção de pacientes que, a cada momento na escala de tempo, atingiram e mantiveram uma concentração plasmática de RNA do HIV <400 cópias/mL, e que estão sob sua medição original do estudo e que não experimentaram um novo evento de CDC Classe C.

~BID = *bis in die* ou duas vezes ao dia

Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 863)		
Resultado	KALETRA® + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir + d4T + 3TC (N=327)
Respondedores <sup>*1</sup>	75%	62%
Falha virológica <sup>2</sup>	9%	25%
Rebote	7%	15%
Nunca suprimiu até a Semana 48	2%	9%
Morte	2%	1%
Descontinuou por evento adverso	4%	4%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	10%	8%

\* Corresponde às taxas na Semana 48 da Figura acima.

<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV confirmado de <400 cópias/mL até a Semana 48.

<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <400 cópias/mL, até a Semana 48.

<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e

outras razões.

Descontinuação global até a Semana 48, incluindo pacientes que descontinuaram após a ocorrência de falha virológica, foi de 17% no grupo com KALETRA® e de 24% no grupo com nelfinavir.

Ao longo de 48 semanas de tratamento, houve uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes no braço com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), em comparação ao braço com nelfinavir, que apresentaram níveis plasmáticos de RNA HIV menores que 400 cópias/mL (75% versus 62%, respectivamente) e RNA HIV <50 cópias/mL (67% versus 52%, respectivamente). A resposta ao tratamento pelos subgrupos de nível basal de RNA HIV é apresentada na tabela a seguir.

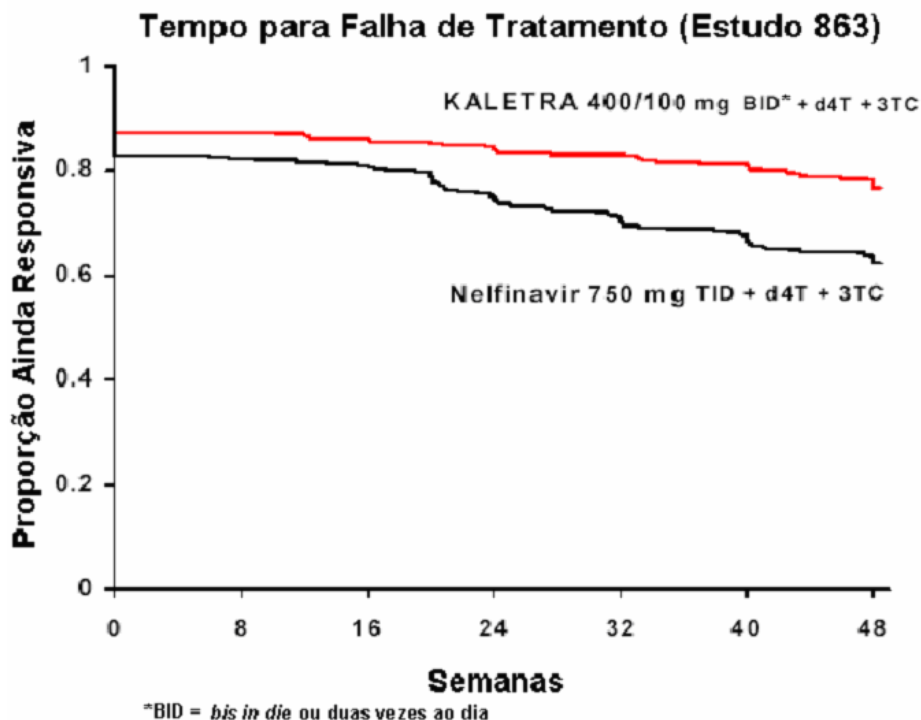
<b>Proporção de Respondedores até a Semana 48 pela Carga Viral Basal (Estudo 863)</b>						
<b>Carga viral basal (cópias/mL do RNA do HIV-1)</b>	<b>KALETRA + d4T + 3TC</b>			<b>Nelfinavir + d4T + 3TC</b>		
	<b>&lt; 400 cópias/mL<sup>1</sup></b>	<b>&lt;50 cópias/mL<sup>2</sup></b>	<b>N</b>	<b>&lt; 400 cópias/mL<sup>1</sup></b>	<b>&lt;50 cópias/mL<sup>2</sup></b>	<b>N</b>
<30.000	74%	71%	82	79%	72%	87
=30.000 a <100.000	81%	73%	79	67%	54%	79
=100.000 a <250.000	75%	64%	83	60%	47%	72
=250.000	72%	60%	82	44%	33%	89

<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram concentração plasmática confirmada do RNA do HIV <400 cópias/mL até a Semana 48.

<sup>2</sup> Pacientes atingiram RNA HIV <50 cópias/mL até a Semana 48.

Ao longo de 48 semanas de tratamento, o aumento médio desde a linha basal na contagem de células CD4 foi de 207 células/mm<sup>3</sup> para o braço com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e de 195 células/mm<sup>3</sup> para o braço com nelfinavir.

A Figura a seguir exibe as estimativas de Kaplan-Meier do tempo para a falha de tratamento no Estudo 863. O tempo até a falha de tratamento foi definido como o menor tempo para que o paciente experimentasse falha virológica (2 valores consecutivos de RNA HIV demonstrando rebote, acima de 400 cópias/mL), um novo evento CDC de Classe C ou descontinuação prematura do estudo.



**Estudo M97-720: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + estavudina + lamivudina<sup>2</sup>**

O Estudo M97-720 foi um ensaio randomizado, cego e multicêntrico avaliando o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas em três diferentes doses (Grupo I: 200/100 mg duas vezes ao dia e 400/100 mg duas vezes ao dia; Grupo II: 400/100 mg duas vezes ao dia e 400/200 mg duas vezes ao dia) mais lamivudina (150 mg duas vezes ao dia) e estavudina (40 mg duas vezes ao dia), em 100 pacientes. Todos os pacientes foram convertidos a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) para o estudo de forma aberta na concentração de 400/100 mg duas vezes ao dia entre as Semanas 48 e 72 do estudo. Os pacientes tinham uma média de idade de 35 anos (faixa: 21 a 59), 70% eram caucasianos e 96% eram do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 era de 338 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 3 a 918 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio basal de RNA HIV-1 era de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 3,3 a 6,3 log<sub>10</sub> cópias/mL).

Ao longo das 360 semanas de tratamento no Estudo 720, a proporção de pacientes com RNA HIV < 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) foi de 61% (59%) [n=100] e o aumento médio correspondente na contagem de células CD4 foi de 501 células/mm<sup>3</sup>. Trinta e nove pacientes (39%) descontinuaram o estudo, incluindo 15 (15%) descontinuações por eventos adversos e uma (1%) morte. Dezoito pacientes demonstraram perda da resposta virológica (2 valores plasmáticos consecutivos para o RNA HIV-1 acima de 400 cópias/mL, um valor de rebote do RNA do HIV-1 seguido por descontinuação, ou falha em atingir o RNA HIV-1 <400 cópias/mL). Análise genotípica de isolados virais foi conduzida nestes pacientes e em 10 pacientes adicionais com valores de RNA HIV-1 isolados > 400 cópias/mL após a semana 24. Os resultados de 19 pacientes não mostraram mutações primárias ou ativas na protease (aminoácidos nas posições 8, 30, 32, 36, 47, 48, 50, 82, 84 e 90) ou resistência fenotípica a inibidor de protease.

**Estudo M05-730: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos uma vez a dia + tenofovir DF + emtricitabina comparado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes ao dia + tenofovir DF + emtricitabina.**

O Estudo M05-730 foi um ensaio randomizado, aberto e multicêntrico comparando o tratamento de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200 mg uma vez ao dia com tenofovir DF e emtricitabina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia mais tenofovir DF e emtricitabina em 664 pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (naive). Os pacientes foram randomizados na razão 1:1 para receber KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200mg uma vez ao dia (n=331) ou KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia (n=331). Uma estratificação adicional foi feita em cada grupo na proporção 1:1 (comprimidos versus cápsulas). Os pacientes que receberam cápsulas foram transferidos para a formulação comprimidos na oitava semana e mantidos na posologia da randomização. Os pacientes receberam 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir DF uma vez ao dia. A média de idade dos pacientes foi de 39 anos (faixa: 19 a 71 anos); 75% eram caucasianos e 78% do sexo masculino.

A contagem celular média basal de CD4 era de 216 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 20 a 775 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio basal de RNA HIV-1 era de 5,0 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 1,7 a 7,0 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados do tratamento randomizado na semana 48 estão presentes na tabela a seguir:

<b>Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 730)</b>		
Resultado	<b>KALETRA® uma vez ao dia + TDF + FTC (N=333)</b>	<b>KALETRA® duas vezes ao dia + TDF + FTC (N=331)</b>
Respondedores <sup>1</sup>	78%	77%
Falha virológica <sup>2</sup>	10%	8%
Rebote	5%	5%
Nunca suprimiu até a Semana 48	5%	3%
Morte	1%	< 1%
Descontinuou por evento adverso	4%	3%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	8%	11%
<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV-1 confirmado de <50 cópias/mL até a Semana 48.		
<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <50 cópias/mL, até a Semana 48.		
<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.		

Até a Semana 48 de terapia, 78% dos pacientes do braço de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez ao dia e 77% do braço KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes ao dia atingiram e mantiveram RNA HIV-1 <50 cópias/mL (95% do intervalo de confiança e diferença de 5,9% para 6,8%). A contagem celular média de CD4+ na Semana 48 foi de 186 células/mm<sup>3</sup> no braço KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez ao dia e 198 células/mm<sup>3</sup> no braço KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes ao dia.

**- Pacientes com Tratamento Antirretroviral Prévio**

### **Atividade Antiviral de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em Pacientes com Terapia Prévia com Inibidor de Protease**

A relevância clínica da sensibilidade reduzida in vitro a lopinavir foi examinada pela avaliação da resposta virológica à terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com relação ao genótipo e fenótipo viral basal, em 56 pacientes naive para NNRTI\* com RNA HIV superior a 1.000 cópias/mL, a despeito de terapia prévia com pelo menos 2 inibidores de protease, selecionados entre nelfinavir, indinavir, saquinavir e ritonavir (Estudo M98-957). Nesse estudo, os pacientes foram inicialmente randomizados para receber uma de duas doses de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), em combinação com efavirenz e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

\*NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ou Inibidor Não-nucleosídeo da Transcriptase Reversa

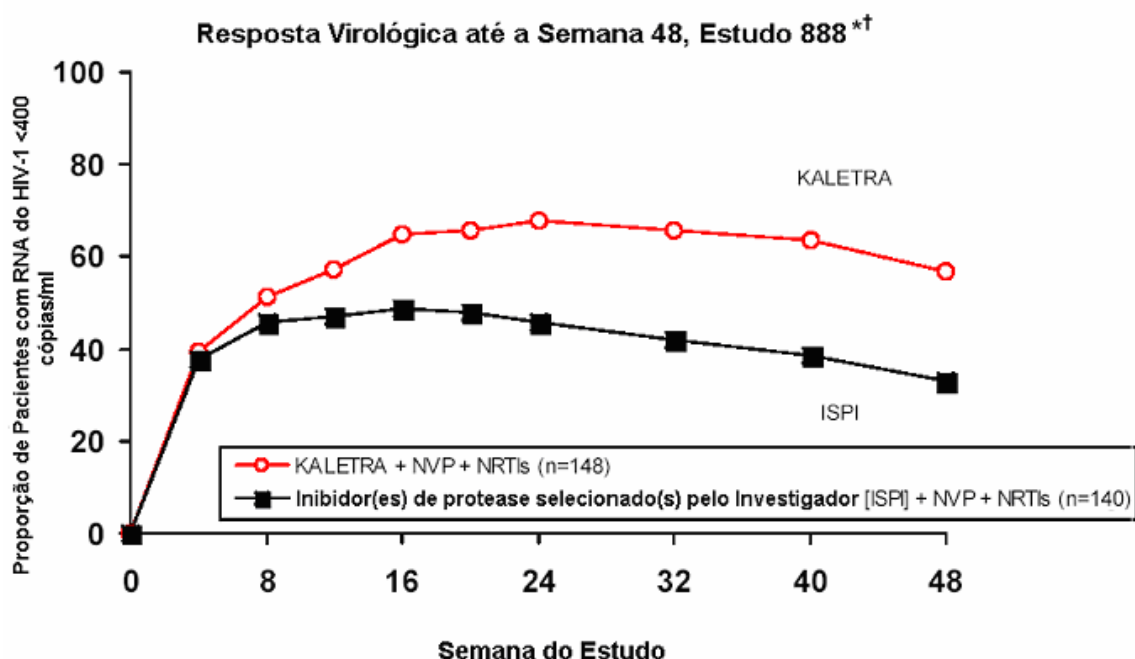
Os valores para a EC<sub>50</sub> de lopinavir contra os 56 isolados virais basais, variaram de números entre 0,5 a 96 vezes mais elevados que a EC<sub>50</sub> contra o tipo selvagem de HIV. Cinquenta e cinco por cento (31/56) destes isolados basais exibiram uma sensibilidade a lopinavir reduzida mais que 4 vezes. Estes 31 isolados tiveram uma redução média na sensibilidade a lopinavir de 27,9 vezes. Após 48 semanas de tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), efavirenz e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, um valor plasmático para o RNA HIV menor que, ou igual a, 400 cópias/mL, foi observado em 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dos pacientes com sensibilidade a lopinavir reduzida, menos que ou igual a 10 vezes; mais que 10 e menos que 40 vezes e mais que, ou igual a, 40 vezes àquela da linha basal, respectivamente. A sensibilidade ao lopinavir foi determinada pela tecnologia de fenotipagem recombinante desenvolvida pela Virologic; o genótipo também foi determinado pela Virologic. Um valor plasmático para o RNA HIV menor que, ou igual a, 50 cópias/mL, foi observado em 81% (22/27), 60% (9/15) e 25% (2/8) nos grupos de pacientes acima, respectivamente.

Há dados insuficientes neste momento para identificar os padrões de mutação associados ao lopinavir nos isolados provenientes de pacientes sob tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Outros estudos são necessários para avaliar a associação entre padrões mutacionais específicos e taxas de resposta virológica.

### **Estudo M98-888: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + nevirapina + ITRNs em comparação a outros inibidores de protease selecionados pelo Investigador + nevirapina + ITRNs<sup>3</sup>**

O Estudo 888 foi um ensaio randomizado, aberto, multicêntrico comparando o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas (400/100 mg duas vezes ao dia) + nevirapina e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa versus outros inibidores de protease selecionados pelo Investigador + nevirapina e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, em 288 pacientes que já haviam recebido esquema com inibidor de protease único e que nunca haviam recebido inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI). Os pacientes tinham uma média de idade de 40 anos (faixa: 18 a 74), 68% eram caucasianos e 86% eram do sexo masculino. A contagem celular basal média de CD4 foi de 322 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 10 a 1.059 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio de RNA HIV-1 à linha basal era de 4,1 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 2,6 a 6,0 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados dos tratamentos randomizados até a Semana 48 são apresentados na figura e na tabela a seguir, respectivamente.



\* Ensaio AMPLICOR HIV-1 MONITOR, da Roche

† Responsivos a cada visita, são os pacientes que haviam atingido e mantido uma concentração de RNA do HIV-1 <400 cópias/ml sem descontinuação naquela visita

Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 888)		
Resultado	KALETRA <sup>®</sup> + nevirapina + ITRNs (N=148)	Inibidor(es) de protease selecionado(s) pelo Investigador + nevirapina + ITRNs (N=140)
Respondedores <sup>*1</sup>	57%	33%
Falha virológica <sup>2</sup>	24%	41%
Rebote	11%	19%
Nunca suprimiu até a Semana 48	13%	23%
Morte	1%	2%
Descontinuou por evento adverso	5%	11%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	14%	13%
<sup>*</sup> Corresponde às taxas na Semana 48 da Figura acima. <sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV confirmado de <400 cópias/mL, até a Semana 48. <sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <400 cópias/mL, até a Semana 48. <sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.		



#### **Estudo M97-765: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + nevirapina + NRTIs<sup>4</sup>**

O Estudo M97-765 foi um ensaio randomizado, cego, multicêntrico, avaliando tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas em 2 níveis de dose (400/100 mg duas vezes ao dia e 400/200 mg duas vezes ao dia) mais nevirapina (200 mg duas vezes ao dia) e 2 NRTIs em 70 pacientes que já haviam recebido esquema com inibidor de protease único, que nunca haviam recebido inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (NNRTI). Os pacientes tinham uma média de idade de 40 anos (faixa: 22 a 66 anos), 73% eram caucasianos e 90% do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 era 372 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 72 a 807 células/mm<sup>3</sup>) e a concentração plasmática basal média de RNA do HIV-1 era de 4,0 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 2,9 a 5,8 log<sub>10</sub> cópias/mL).

Ao longo de 144 semanas de tratamento no Estudo 765, a proporção de pacientes com RNA HIV <400 (<50) cópias/mL foi de 54% (50%) [n=70] e o correspondente aumento médio na contagem de células CD4 foi de 212 células/mm<sup>3</sup>. 27 pacientes (39%) descontinuaram o estudo, incluindo 9 (13%) descontinuações secundárias a eventos adversos e 2 (3%) óbitos.

#### **Estudo M06-802 KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 800/200 mg uma vez ao dia versus KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 400/100 mg duas vezes ao dia e coadministrados com inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo em pacientes infectados pelo HIV-1 com experiência aos antirretrovirais.**

O estudo M06-802 foi um ensaio randomizado, aberto, comparando-se a segurança, tolerabilidade e atividade antirretroviral de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez ao dia e duas vezes ao dia em 599 pacientes com carga viral detectável enquanto recebiam a terapia antirretroviral. Os pacientes foram randomizados na razão 1:1 para receber KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200mg uma vez ao dia (n=300) ou KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia (n=299). Os pacientes recebiam, pelo menos, dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos selecionados pelo investigador. A média de idade dos pacientes foi de 41 anos (faixa: 21 a 73 anos); 51% eram caucasianos e 66% do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 era de 254 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 4 a 952 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio basal de RNA HIV-1 era de 4,3 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 1,7 a 6,6 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados dos tratamentos randomizados até a Semana 48 são apresentados na tabela a seguir.

<b>Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 802)</b>		
<b>Resultado</b>	<b>KALETRA® uma vez ao dia + ITRNs (N=300)</b>	<b>KALETRA® duas vezes ao dia + ITRNs (N=299)</b>
Respondedores <sup>1</sup>	55%	52%
Falha virológica <sup>2</sup>	25%	28%
Rebote	12%	14%
Nunca suprimiu até a Semana 48	13%	14%
Morte	1%	1%
Descontinuou por evento adverso	4%	6%

Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	15%	14%
<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV-1 confirmado de <50 cópias/mL até a Semana 48.		
<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <50 cópias/mL, até a Semana 48.		
<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.		

#### - Uso Pediátrico

##### **Estudo M98-940<sup>5</sup>: Um estudo aberto de fase I/II de ABT-378/ritonavir em combinação com inibidores de transcriptase reversa em pacientes pediátricos infectados com HIV**

O Estudo M98-940 foi um ensaio aberto e multicêntrico avaliando o perfil farmacocinético, tolerabilidade, segurança e eficácia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral contendo lopinavir 80 mg/mL e ritonavir 20 mg/mL, em 100 pacientes pediátricos naive (44%) e que já haviam sido tratados (56%) com algum antirretroviral. Todos os pacientes eram naive para inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa. Os pacientes foram randomizados ou para 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir por m<sup>2</sup> ou para 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m<sup>2</sup>. Os pacientes naive também receberam lamivudina e estavudina. Os pacientes que já haviam sido tratados receberam nevirapina e até 2 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

A segurança, eficácia e perfis farmacocinéticos dos 2 regimes posológicos foram avaliados após 3 semanas de tratamento em cada paciente. Após a análise destes dados, todos os pacientes continuaram sob uma dose de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m<sup>2</sup>. Os pacientes tinham uma média de idade de 5 anos (faixa: 6 meses a 12 anos) com 14% deles sendo menores que 2 anos de idade. A contagem celular basal média de CD4 era de 838 células/mm<sup>3</sup> e a concentração plasmática média basal de RNA HIV-1 era de 4,7 log<sub>10</sub> cópias/mL.

Ao longo das 48 semanas de tratamento, a proporção de pacientes que atingiu e manteve uma concentração plasmática de RNA HIV <400 cópias/mL foi de 80% entre os pacientes naive para antirretrovirais e de 71% entre os pacientes experientes com antirretrovirais. O aumento médio desde a linha basal na contagem celular de CD4 foi de 404 células/mm<sup>3</sup> para os pacientes naive para antirretrovirais e de 284 células/mm<sup>3</sup> para os pacientes experimentados, ao longo da 48 semanas. Descontinuações prematuras foram notadas em 2 (2%) indivíduos antes da Semana 48. Uma destas foi considerada pelo Investigador como “não-relacionada” ao fármaco do estudo, a segunda como “possivelmente” relacionada ao fármaco do estudo.

A seleção de dose para pacientes com 6 meses a 12 anos de idade baseou-se nos resultados a seguir. O regime com 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia sem nevirapina e o regime com 300/75 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia com nevirapina forneceram concentrações plasmáticas de lopinavir similares àquelas obtidas em pacientes adultos recebendo o regime de 400/100 mg duas vezes ao dia (sem nevirapina).

##### **KONCERT/PENTA 18: Estudo randomizado de farmacocinética, segurança e eficácia do uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos duas vezes por dia *versus* uma vez por dia doseados por peso como parte da combinação da terapia antirretroviral em pacientes pediátricos/crianças, da rede européia, infectados pelo HIV-1 para o tratamento da AIDS**

KONCERT/PENTA 18 é um estudo multicêntrico prospectivo, randomizado e aberto que avaliou o perfil farmacocinético, de eficácia e de segurança de dosagem duas vezes por dia *versus* uma vez

por dia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 100/25 mg dosados por peso como parte da terapia antiretroviral combinada (cART) em crianças infectadas com HIV-1 virologicamente suprimidas (n = 173). As crianças foram elegíveis quando elas tinham idade < 18 anos, ≥ 15 kg de peso, recebendo cART que incluía KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ácido ribonucleico (RNA) de HIV-1 < 50 cópias/mL por pelo menos 24 semanas e capazes de engolir comprimidos. Na semana 24, a eficácia e segurança com a dosagem de 2 vezes por dia (n=87) na população pediátrica que recebeu KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 100/25 mg foi consistente com os estudos de eficácia e a segurança em estudos pediátricos e em adultos anteriores, usando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes por dia.

#### **Referências Bibliográficas:**

1. Johnson M, Beall G, Badley A, et al. 2000. LPV/r vs. Nelfinavir in Antiretroviral (ARV)-naive subjects: Week 48 comparison in a Phase III Blinded Randomized Clinical Trial. 5<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Oct 2000, F105. Glasgow, UK.
2. Murphy R, da Silva B, McMillan F, et al. Seven Year Follow-up of a Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-Based Regimen in Antiretroviral (ARV)-Naive Subjects. 10<sup>th</sup> European Aids Conference (EACS). Poster PE7.9/3. 17-20 Nov, 2005. Dublin, Ireland.
3. Pollard R. Phase 3 Comparison of Lopinavir/ritonavir vs. Investigator-Selected Protease Inhibitors in Single PI-Experienced, NNRTI-Naive Patients: 48-Week Results of Study M98-888. 7<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Nov 14-18, 2004. Glasgow, UK.
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002; 185: 599–607.
5. Cahn P, Renz C, Saez-Lorens X, et al for the M98-940. Kaletra™ (ABT-378/ritonavir) in HIV-Infected Children at 72 Weeks. 1<sup>st</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Jul 2001.

Caso haja interesse em conhecer referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor - Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Geral:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é uma formulação combinada de lopinavir e ritonavir. O lopinavir é um inibidor das proteases do HIV-1 e do HIV-2. O ritonavir presente na formulação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) inibe o metabolismo mediado pelo CYP3A (citocromo P450 3A) do lopinavir, proporcionando, deste modo, níveis plasmáticos maiores de lopinavir.

#### **Farmacodinâmica:**

**Mecanismo de ação:** lopinavir é um inibidor das proteases do HIV-1 e HIV-2. A inibição da protease previne a clivagem da poliproteína gag-pol levando à formação de um vírus imaturo, não infeccioso.

O tempo de início de ação não é aplicável para KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez que este medicamento é administrado cronicamente. Com uma dose de 400/100 mg, duas vezes ao dia, as concentrações mínimas de lopinavir são superiores a EC<sub>50</sub> do vírus de tipo selvagem (0,07 mcg / mL) por um fator maior que 50, sugerindo que as concentrações de lopinavir são mantidas para a eficácia em todo o intervalo de doses.

**Atividade antiviral in vitro:** a atividade antiviral de lopinavir foi avaliada in vitro contra cepas laboratoriais do HIV em linhagens de células linfoblásticas e isolados clínicos do HIV em linfócitos periféricos de sangue, ambos com infecção aguda. Na ausência do soro humano, a CE<sub>50</sub> (concentração eficaz 50%) de lopinavir contra 5 cepas laboratoriais diferentes de HIV-1 variou de 10 a 27 nM (0,006 a 0,017 mcg/mL, 1 mcg/mL equivalente a 1,6 µM) e variou de 4 a 11 nM (0,003 a 0,007 mcg/mL) contra vários isolados clínicos de HIV-1 (n=6). Na presença de 50% de soro humano, a CE<sub>50</sub> do lopinavir contra essas 5 cepas laboratoriais variou de 65 a 289 nM (0,04 a 0,18 mcg/mL), representando uma atenuação de 7 a 11 vezes. Estudos sobre a atividade da combinação de substâncias com lopinavir e outros inibidores de proteases ou inibidores da transcriptase reversa não foram completados.

**Resistência:** isolados de HIV-1 com sensibilidade reduzida ao lopinavir foram selecionados in vitro. A presença do ritonavir não parece influenciar a seleção de vírus resistentes ao lopinavir in vitro.

Ainda não foi caracterizada a seleção de resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) no tratamento antirretroviral em pacientes que nunca receberam antirretrovirais. Em um estudo de fase III envolvendo 653 pacientes que nunca haviam recebido tratamento antirretroviral (Estudo 863), foram analisados os isolados virais plasmáticos de cada paciente em tratamento que apresentou HIV plasmático maior do que 400 cópias/mL nas semanas 24, 32, 40 e/ou 48. Nenhuma evidência de resistência genotípica ou fenotípica a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi observada em 37 pacientes avaliáveis tratados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) (0%). Evidência de resistência genotípica a nelfinavir, definida como a presença de mutação D30N e/ou L90M na protease do HIV, foi observada em 25/76 (33%) dos pacientes avaliáveis tratados com nelfinavir. A seleção de resistência a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes pediátricos que nunca haviam recebido tratamento antirretroviral (Estudo 940), parece ser consistente com aquela vista em pacientes adultos (Estudo 863).

Resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi observada em pacientes que fizeram uso prévio de outros inibidores de protease antes da terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Em estudos de Fase II com 227 pacientes que nunca haviam recebido tratamento com antirretroviral e multiexperimentados com inibidores de protease, 4 de 23 pacientes com carga viral maior que 400 cópias/mL após tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por 12 a 100 semanas, mostraram sensibilidade significativamente reduzida ao lopinavir em comparação aos correspondentes isolados virais basais. Três desses pacientes haviam recebido previamente tratamento com um único inibidor de protease (nelfinavir, indinavir ou saquinavir) e um paciente havia recebido tratamento com múltiplos inibidores de proteases (indinavir, saquinavir e ritonavir). Os quatro pacientes apresentavam pelo menos 4 mutações associadas à resistência ao inibidor de protease imediatamente antes do tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Depois da replicação viral, todos os isolados desses pacientes continham mutações adicionais, algumas das quais são sabidamente associadas à resistência a inibidores de protease. Entretanto, os dados são insuficientes até o momento para identificar padrões de mutação associada ao lopinavir em isolados

de pacientes em tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). A avaliação desses padrões de mutação está em estudo.

#### Resistência cruzada:

**Estudos pré-clínicos:** foram observados vários graus de resistência cruzada entre os inibidores de proteases. A atividade in vitro do lopinavir contra isolados clínicos de pacientes previamente tratados com um único inibidor de protease foi determinada. Isolados que apresentaram sensibilidade reduzida acima de 4 vezes ao nelfinavir (n=13) e saquinavir (n=4), apresentaram sensibilidade reduzida abaixo de 4 vezes ao lopinavir. Isolados com sensibilidade reduzida acima de 4 vezes ao indinavir (n=16) e ritonavir (n=3) apresentaram a média de redução de sensibilidade de 5,7 e 8,3 vezes em relação ao lopinavir, respectivamente. Isolados de pacientes previamente tratados com dois ou mais inibidores de protease apresentaram maior redução da sensibilidade ao lopinavir, conforme descrito no item “Resultados de Eficácia: Atividade antiviral do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes previamente tratados com inibidores de protease”.

**Resistência cruzada durante tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir):** dispõe-se de pouca informação a respeito da resistência cruzada de vírus selecionados durante o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Isolados de 4 pacientes tratados previamente com um ou mais inibidores de protease que desenvolveram resistência fenotípica ao lopinavir durante o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), tanto permaneceram com a resistência cruzada ou desenvolveram resistência cruzada ao ritonavir, indinavir e nelfinavir. Todos os vírus permaneceram completamente sensíveis ou apresentaram sensibilidade modestamente reduzida ao amprenavir (resistência de até 8,5 vezes concomitante a 99 vezes ao lopinavir). Os isolados virais de 2 indivíduos sem tratamento prévio ao saquinavir permaneceram completamente sensíveis ao saquinavir.

**Correlatos genotípicos de resposta virológica reduzida em pacientes com tratamento antirretroviral prévio iniciando terapia combinada com KALETRA® (lopinavir/ritonavir):** a resposta virológica a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) mostrou-se afetada pela presença de três ou mais das seguintes substituições aminoácidas na protease basal: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V. A tabela abaixo mostra a resposta virológica de 48 semanas (RNA HIV menor que 400 cópias/ mL) de acordo com as mutações da resistência de inibição de protease basal acima mencionadas nos Estudos 888 e 765 e Estudo 957:

**Resposta virológica (RNA HIV menor que 400 cópias/ mL) na Semana 48 pela susceptibilidade basal de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e pelo número de substituições de protease associado à resposta a KALETRA® (lopinavir/ritonavir)<sup>1</sup>**

Número de mutações do inibidor de protease na linha basal	Estudo 888 (tratamento prévio com inibidor de protease único <sup>2</sup> , NNRTI-sem tratamento) n=130	Estudo 765 (tratamento prévio com inibidor de protease único <sup>3</sup> , NNRTI-sem tratamento) n=56	Estudo 957 (tratamento prévio com inibidores de protease múltiplos <sup>4</sup> , NNRTI-sem tratamento) n=50
0-2	76/130 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 ou mais	0/1 (0%)	n/a	1/4 (25%)

<sup>1</sup> Substituições consideradas na análise incluem L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V.  
<sup>2</sup> 43% indinavir, 42% nelfinavir, 10% ritonavir, 15% saquinavir.  
<sup>3</sup> 41% indinavir, 38% nelfinavir, 4% ritonavir, 16% saquinavir.  
<sup>4</sup> 86% indinavir, 54% nelfinavir, 80% ritonavir, 70% saquinavir

A tabela a seguir mostra a resposta virológica de 48 semanas (RNA HIV < 50 cópias/ mL) do estudo 802 de acordo com as mutações de resistência associadas ao lopinavir na linha de base, mencionadas na tabela anterior. Não existem dados suficientes para apoiar uma administração diária de lopinavir / ritonavir em pacientes adultos com três ou mais mutações associadas a lopinavir.

**Resposta virológica (RNA HIV < 50 cópias/ mL) na Semana 48 pelo número de substituições de protease associado à resistência a KALETRA® (lopinavir/ritonavir)**

Número de mutações do inibidor de protease na linha de base <sup>1</sup>	Estudo 802 (tratamento com pacientes experimentados <sup>2</sup> ) LPV/r uma vez ao dia + ITRNs n = 268	Estudo 802 (tratamento com pacientes experimentados <sup>3</sup> ) LPV/r duas vezes ao dia + ITRNs n=264
0-2	167/255 (65%)	154/250 (62%)
3-5	4/13 (31%)	8/14 (57%)
6 ou mais	n/a	n/a

<sup>1</sup> substituições consideradas na análise incluem L10F/I/R/W, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V.

<sup>2</sup> 88% ITRNN-experientes, 47% IP-experientes (24% nelfinavir, 19% indinavir, 13% atazanavir)

<sup>3</sup> 81% ITRNN-experientes, 45% IP-experientes (20% nelfinavir, 17% indinavir, 13% atazanavir)

**Farmacocinética:**

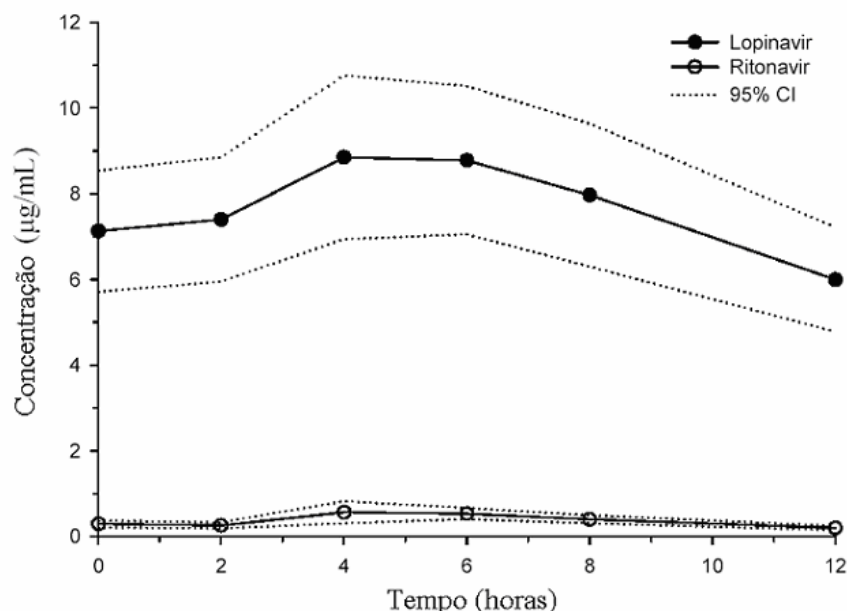
As propriedades farmacocinéticas do lopinavir coadministrado com ritonavir foram avaliadas em voluntários adultos saudáveis e em pacientes infectados pelo HIV; e não foram observadas diferenças substanciais entre os 2 grupos. O lopinavir é completamente metabolizado pelo CYP3A. O ritonavir inibe o metabolismo do lopinavir, aumentando, deste modo, os níveis plasmáticos de lopinavir. Nos estudos, a administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg, duas vezes ao dia, proporcionou concentrações plasmáticas médias no estado de equilíbrio (steady-state) 15 a 20 vezes maiores do que aquelas com ritonavir, em pacientes infectados pelo HIV. Os níveis plasmáticos de ritonavir são menos de 7% daqueles obtidos após a administração de 600 mg de ritonavir duas vezes ao dia. A CE<sub>50</sub> antiviral do lopinavir in vitro é aproximadamente 10 vezes menor do que a do ritonavir. Deste modo, a atividade antiviral de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é devida ao lopinavir.

A Figura a seguir mostra as concentrações plasmáticas médias obtidas no estado de equilíbrio de lopinavir e ritonavir, após KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia com alimentação por 3 semanas; dado este proveniente de um estudo farmacocinético em indivíduos adultos infectados com HIV (n=19).

As concentrações plasmáticas de lopinavir e ritonavir após a administração de 2 comprimidos de 200/50 mg, são equivalentes àquelas de 3 cápsulas de 133/33 mg sob condição de não-jejum, com menos variabilidade farmacocinética.



**Concentrações Plasmáticas Médias no Estado de Equilíbrio com Intervalos de Confiança (CI) de 95% para Indivíduos Adultos Infectados com HIV (N=19)**



**Absorção:** em um estudo farmacocinético com 18 pacientes portadores do HIV, a administração múltipla de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg, duas vezes ao dia, com ou sem alimentos, durante 2 semanas produziu uma concentração plasmática de pico ( $C_{\text{máx}}$ ) média  $\pm$  desvio padrão (DP) de  $12,3 \pm 5,4$  µg/mL, que ocorreu aproximadamente 4 horas após a administração. A concentração de vale média no estado de equilíbrio antes da dose matinal foi de  $8,1 \pm 5,7$  µg/mL e a  $C_{\text{min}}$  entre as doses foi de  $5,6 \pm 4,5$  µg/mL. A AUC do lopinavir durante um intervalo de administração de 12 horas foi em média de  $113,2 \pm 60,5$  µg.h/mL. A biodisponibilidade absoluta de lopinavir em fórmula combinada com ritonavir não foi determinada em humanos.

**Efeitos da alimentação sobre a absorção oral:** a administração de uma dose única de 400/100 mg de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos sob condições prandiais (refeição rica em teor de gordura 872 Kcal, 56% de gordura) em comparação com o estado de jejum, não foi associada a nenhuma alteração significativa na  $C_{\text{máx}}$  e na AUC. Portanto, KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos revestidos também mostrou uma menor variabilidade farmacocinética sob todas as condições de alimentação, quando comparado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas.

**Distribuição:** no estado de equilíbrio, lopinavir está aproximadamente 98-99% ligado a proteínas plasmáticas. O lopinavir liga-se tanto à alfa-1 glicoproteína ácida quanto à albumina, tendo, no entanto, maior afinidade pela alfa-1 glicoproteína ácida. No estado de equilíbrio, a ligação de lopinavir a proteínas permanece constante em todas as concentrações observadas após a administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg, duas vezes ao dia, e é similar em voluntários sadios e pacientes infectados pelo HIV.

**Metabolismo:** experiências in vitro com microsomas hepáticos humanos indicam que lopinavir sofre principalmente metabolismo oxidativo. O lopinavir é extensamente metabolizado pelo sistema

citocromo P450 hepático, quase que exclusivamente pela isoenzima CYP3A. O ritonavir é um potente inibidor do CYP3A, inibindo o metabolismo do lopinavir e, deste modo, aumentando os níveis plasmáticos de lopinavir. Um estudo com lopinavir marcado com  $^{14}\text{C}$  em humanos mostrou que 89% da radioatividade plasmática após uma administração única de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg foi decorrente da droga-mãe. Pelo menos 13 metabólitos oxidativos de lopinavir foram identificados no ser humano. O ritonavir mostrou induzir enzimas metabólicas, resultando na indução de seu próprio metabolismo. As concentrações de lopinavir de vale diminuem com o tempo com a administração múltipla, estabilizando após cerca de 10 a 16 dias.

**Eliminação:** após uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir marcados com  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente  $10,4 \pm 2,3\%$  e  $82,6 \pm 2,5\%$  de uma dose administrada de lopinavir marcado com  $^{14}\text{C}$  pode ser encontrado na urina e nas fezes depois de 8 dias, respectivamente. Lopinavir inalterado correspondeu a aproximadamente 2,2% e 19,8% da dose administrada na urina e fezes, respectivamente. Após múltiplas doses, menos de 3% da dose de lopinavir é excretada inalterada pela urina. A depuração oral aparente (CL/F) do lopinavir é  $5,98 \pm 5,75 \text{ L/h}$  (média  $\pm$  DP, n= 19).

#### **Administração uma vez ao dia:**

A farmacocinética de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia foi avaliada em pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (naive). KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 800mg/200mg foi administrado em combinação com emtricitabina 200mg e tenofovir DF 300mg como parte do esquema posológico de uma vez ao dia. Múltiplas doses de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 800mg/200mg uma vez ao dia por 2 semanas sem restrição alimentar (n=16) produziram uma média  $\pm$  desvio padrão da  $C_{\text{max}}$  de  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/mL}$ , a qual ocorreu aproximadamente 6 horas após a administração. A concentração mínima no estado de equilíbrio de lopinavir antes da administração matinal foi de  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/mL}$  e a concentração mínima dentro do período entre doses foi de  $3,2 \pm 3,4 \mu\text{g/mL}$ . A AUC de lopinavir em um intervalo de 24 horas de administração foi em média  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ .

#### **Efeitos no Eletrocardiograma:**

O intervalo QTcF foi avaliado em um estudo controlado cruzado, randomizado, placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg/uma vez ao dia), com 39 adultos saudáveis, com 10 medidas durante 12 horas no Dia 3. A média de diferença máxima (intervalo de confiança superior a 95%) no QTcF do placebo foi de 3,6 (6,3) msec e 13,1 (15,8) msec para lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia e 800/200 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Os dois regimes resultaram em exposições no Dia 3 de, aproximadamente, 1,5 a 3 vezes maior que as observadas com as doses recomendadas nas terapias de dose única diária e duas doses diárias no estado de equilíbrio. Nenhum voluntário teve um aumento na QTcF  $\geq 60$  msec da baseline ou um intervalo QTcF que excedesse o limite clinicamente relevante de 500 msec.

Um discreto prolongamento no intervalo PR também foi verificado em voluntários recebendo lopinavir/ritonavir durante o mesmo estudo no Dia 3. O intervalo PR máximo foi de 286 msec e não houve bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau em voluntários deste estudo.

#### **Carcinogênese e mutagênese:**

Estudos de longo prazo sobre carcinogênese com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) em ratos revelaram a indução não-genotóxica, não-mitogênica de tumores hepáticos, geralmente considerados de baixo risco em humanos. Estudos de carcinogênese em ratos não se mostraram tumorigênicos. O lopinavir não se mostrou mutagênico ou clastogênico em uma bateria de ensaios in vitro, incluindo o teste de Ames de mutação bacteriana reversa, o teste de linfoma em camundongos e testes de aberração cromossômica em linfócitos humanos. KALETRA<sup>®</sup>



(lopinavir/ritonavir) não foi mutagênico ou clastogênico em testes in vivo com micronúcleos de camundongos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lopinavir, ritonavir ou a qualquer componente da formulação.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado com outros fármacos cuja depuração seja altamente dependente do CYP3A e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estejam associadas com eventos graves e/ou com risco de morte.

Os medicamentos que não devem ser administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) são listados na tabela a seguir:

Medicamentos que não devem ser coadministrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir)	
Classe do medicamento	Medicamentos da classe que não devem ser coadministrados
antagonistas alfa1- adrenoceptores	cloridrato de alfuzosina
antibióticos	ácido fusídico
anti-histamínicos	astemizol, terfenadina
antipsicóticos	blonanserina
benzodiazepínicos	midazolam, triazolam
derivados do ergot	ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina
agentes que atuam na motilidade gastrointestinal	cisaprida
produtos herbais	Erva de São João - <i>Hypericum perforatum</i>
inibidores de HMG-CoA redutase	lovastatina, sinvastatina
agonistas de longa duração de beta-adrenoceptores	salmeterol
neurolépticos	pimozida
inibidores da enzima PDE5	sildenafil* – somente quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar
* Ver seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS para coadministração de sildenafil em pacientes com disfunção erétil.	

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### Interações Medicamentosas:

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um inibidor da isoenzima CYP3A (citocromo P450 3A), tanto in vitro, como in vivo. A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com fármacos primariamente metabolizados pela CYP3A (ex.: bloqueadores de canais de cálcio derivados da diidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossupressores e inibidores de PDE5) pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas destes fármacos que podem aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e adversos.

**antimicobacterianos:** rifampicina não deve ser utilizada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir, o que pode diminuir significativamente seu efeito terapêutico.

A coadministração de bedaquilina com forte inibidor da CYP3A4 pode aumentar a exposição sistêmica da bedaquilina, que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bedaquilina. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente se o benefício da coadministração for superior ao risco.

**antipsicóticos:** deve-se ter cautela no uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e quetiapina. Devido à inibição da enzima CYP3A por lopinavir/ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina, podendo levar a efeitos tóxicos relacionados a este antipsicótico (veja Interações Medicamentosas).

**corticosteróides:** o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela enzima CYP3A4, como budesonida, não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal. O uso concomitante de propionato de fluticasona e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar significativamente a concentração de propionato de fluticasona e reduzir os níveis séricos de cortisol. Efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram reportados quando houve a coadministração com propionato de fluticasona ou budesonida inalatória ou intranasal.

**inibidores de PDE5:** a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com avanafil não é recomendada. Deve-se ter cautela ao prescrever sildenafil, tadalafila e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É esperado que a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e inibidores de PDE5 aumente substancialmente a concentração destes agentes, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão e ereção prolongada. O uso concomitante de sildenafil e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado em casos de hipertensão arterial pulmonar.

**produtos fitoterápicos:** erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de lopinavir e de outros inibidores de protease e, portanto, o uso concomitante não é indicado. Esta associação pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência ao lopinavir ou à classe de inibidores de protease.

**inibidores da HMG-CoA redutase:** o uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado.

Deve-se ter cautela ao utilizar inibidores de protease, inclusive KALETRA® (lopinavir/ritonavir), concomitantemente a rosuvastatina ou outros inibidores de HMG-CoA redutase que são altamente dependentes do metabolismo CYP3A4, tais como a atorvastatina, já que esta combinação pode aumentar o potencial para reações graves, como a miopatia, incluindo rabdomiólise.

**tipranavir:** em um estudo clínico de exposição a terapia combinada com dois inibidores da protease em pacientes adultos infectados pelo HIV anteriormente submetidos a múltiplas terapias, a coadministração de tipranavir (500mg duas vezes ao dia) e ritonavir (200 mg duas vezes ao dia) e de KALETRA® (lopinavir/ritonavir 400/100mg duas vezes ao dia), resultou em uma redução de 55% a 70% da AUC e C<sub>min</sub> de lopinavir, respectivamente. Portanto, a administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e tipranavir com baixa dose de ritonavir não é recomendada.

#### **Diabetes mellitus/hiperglicemia:**

Foram relatados aparecimento de diabetes mellitus, exacerbação de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia durante a farmacovigilância pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV que receberam tratamento com inibidores de protease. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou de hipoglicemiantes orais para o tratamento destes eventos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética. Nos pacientes que descontinuaram a terapia com inibidores de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Como estes eventos foram

relatados espontaneamente durante a prática clínica, não pôde ser estimada a sua frequência e, uma relação causal entre a terapia com inibidores de protease e estes eventos não foi estabelecida. Deve-se considerar a monitoração da glicemia.

#### **Pancreatite:**

Foi observada pancreatite em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir), incluindo aqueles que desenvolveram elevações acentuadas dos triglicérides. Foram observados alguns casos de óbito. Embora uma relação causal com o KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não tenha sido estabelecida, a elevação acentuada de triglicérides é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite, e pacientes com história prévia de pancreatite podem apresentar risco aumentado para recorrência durante o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

#### **Insuficiência hepática:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é metabolizado principalmente pelo fígado. Portanto, deve haver cuidado quando este produto é administrado a pacientes com insuficiência hepática. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave. Dados de farmacocinética sugerem aumento na concentração plasmática do lopinavir de aproximadamente 30%, bem como uma diminuição da ligação de proteínas plasmáticas em pacientes coinfectados por HCV e HIV e com insuficiência hepática leve a moderada. Pacientes com hepatite B ou C ou com acentuadas elevações nas transaminases antes do tratamento, podem ter risco aumentado de elevação nas transaminases. Na pós-comercialização do produto, houve relatos de disfunção hepática, incluindo alguns óbitos, geralmente, ocorridos em pacientes com AIDS em fase avançada, utilizando múltiplos medicamentos concomitantemente e em vigência de hepatite crônica ou cirrose. Não foi estabelecida uma relação causal com a terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Foram relatadas transaminases elevadas, com ou sem níveis elevados de bilirrubina em pacientes HIV-1 mono-infectados ou não infectados, após 07 dias do início da terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em conjunto com outros agentes antirretrovirais. Em alguns casos, a disfunção hepática foi grave; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal definitiva com o tratamento de KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Deve ser considerado maior monitoramento das transaminases (AST/ALT) nestes pacientes, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

#### **Resistência / Resistência cruzada:**

Foram observados vários graus de resistência cruzada entre inibidores de protease. O efeito do tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) sobre a eficácia de inibidores de protease administrados subsequentemente está sendo investigado.

#### **Hemofilia:**

Há relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos e hemartrose espontâneos em pacientes com hemofilia tipo A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reiniciado. Não foram estabelecidos o mecanismo de ação nem a relação causal entre a terapia com inibidores da protease e estes eventos.

#### **Prolongamento do intervalo PR:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) mostrou causar discreto e assintomático prolongamento do intervalo PR em alguns pacientes. De acordo com dados de farmacovigilância pós-comercialização, raros casos de bloqueio AV de segundo ou terceiro graus em pacientes com insuficiência cardíaca estrutural subjacente e anormalidades do sistema de condução pré-existente ou pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo PR (como verapamil ou atazanavir) foram reportados em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir), que deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (veja características farmacológicas – efeitos no eletrocardiograma).

#### **Redistribuição de gordura:**

Redistribuição ou acúmulo de gordura corpórea, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorso-cervical (giba de búfalo), emagrecimento periférico e da face, aumento das mamas e aparência cushingóide foram observados em pacientes que receberam terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências destes eventos em longo prazo são desconhecidos até o presente. Não foi estabelecida uma relação causal.

#### **Elevação de lipídeos:**

O tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em aumentos nas concentrações de colesterol total e triglicérides. Dosagens de colesterol e triglicérides devem ser realizadas antes de iniciar a terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e periodicamente durante o tratamento. Desordens lipídicas devem ser tratadas quando clinicamente indicado. Veja na seção Inibidores da HMG-CoA redutase informações adicionais sobre interações medicamentosas potenciais de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com inibidores da HMG-CoA redutase.

#### **Síndrome de reconstituição imunológica:**

Tal síndrome foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico se recupera, pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jiroveci pneumonia*, ou tuberculose), podendo necessitar de avaliação e tratamentos adicionais. Alterações autoimunes (como Doença de Graves, polimiosite e Síndrome de Guillain-Barré) também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

**Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus ao tratamento da infecção pelo HIV e falha terapêutica.**

#### **Cuidados e advertências para populações especiais**

**Sexo e etnia:** não foram observadas diferenças relacionadas ao sexo em pacientes adultos. Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas à etnia.

**Uso em crianças:** a farmacocinética de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 300/75 mg/m<sup>2</sup> e 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia foi estudada em um total de 53 pacientes pediátricos, com idades de 6 meses a 12 anos. O esquema posológico de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia sem nevirapina e o de 300/75 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia com nevirapina proporcionaram concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes àquelas obtidas em pacientes adultos recebendo 400/100 mg duas vezes ao dia, sem nevirapina.

A AUC, a C<sub>máx</sub> e a C<sub>min</sub> de lopinavir no estado de equilíbrio foram 72,6 ± 31,1 µg•h/mL, 8,2 ± 2,9 e 3,4 ± 2,1 µg/mL, respectivamente, após 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), duas

vezes ao dia, sem nevirapina (n=12) e foram  $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ,  $10,0 \pm 3,3$  e  $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/mL}$ , respectivamente, após 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com nevirapina (n=12). O regime posológico de nevirapina foi de 7 mg/ kg, duas vezes ao dia (6 meses a 8 anos) ou de 4 mg/ kg, duas vezes ao dia (maior que 8 anos).

Os perfis de segurança e farmacocinética não foram estabelecidos para pacientes com menos de 6 meses de idade. Em pacientes infectados pelo HIV com idades entre 6 meses e 18 anos, o perfil de eventos adversos observado durante um ensaio clínico foi semelhante ao observado em pacientes adultos. KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma vez ao dia em pacientes pediátricos.

**Uso em idosos:** a farmacocinética de lopinavir não foi estudada em pacientes idosos. Os estudos clínicos com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se estes respondem diferentemente ao tratamento em relação a indivíduos mais jovens. Em geral, deve-se ter cuidado na administração e monitoramento de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) em pacientes idosos devido à maior frequência de disfunções hepática, renal ou cardíaca, de outras comorbidades ou outros tratamentos medicamentosos concomitantes.

**Gravidez, fertilidade e reprodução:** lopinavir em combinação com ritonavir numa razão de 2:1 não teve efeito sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas nas doses máximas alcançáveis que produzam exposição ao fármaco comparáveis ou ligeiramente menores que as obtidas com doses terapêuticas de 10/5, 30/15 ou 100/50 mg/kg/dia. Baseados em medidas da AUC, a exposição a doses elevadas em ratos foram de aproximadamente 0,7 vezes para o lopinavir e 1,8 vezes para o ritonavir das exposições em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (400/100 mg 12/12h). Não foram observadas malformações relacionadas com o tratamento quando lopinavir/ritonavir foi administrado a ratas ou coelhas prenhas. Toxicidade de desenvolvimento embrionário ou fetal observada em ratos (reabsorções precoces, viabilidade fetal reduzida, peso fetal reduzido, aumento da incidência de variações esqueléticas e retardo da ossificação esquelética) ocorreu numa dose tóxica materna (100/50 mg/kg/dia). Baseados em medidas da AUC em ratos, a exposição a doses de 100/50 mg/kg/dia foram de aproximadamente 0,7 vezes para o lopinavir e 1,8 vezes para o ritonavir para machos e fêmeas, se comparados às exposições em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (400/100 mg 12/12h). Em um estudo com ratos peri e pós-natal, toxicidade no desenvolvimento (menor sobrevivência de filhotes do nascimento ao 21º dia de vida) ocorreu com doses de maiores ou iguais a 40/20 mg/kg/dia.

Não foi observada toxicidade embrionária ou fetal no desenvolvimento de coelhos com doses maternas tóxicas (80/40 mg/kg/dia). Baseando-se nas medidas da AUC em coelhos, a exposição a doses de 80/40 mg/kg/dia foi de aproximadamente 0,6 vezes para o lopinavir e 1,0 vez para o ritonavir para machos e fêmeas, comparando-se às exposições em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (400/100 mg 12/12h). Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Na farmacovigilância pós-comercialização através do Registro de Gravidez Antirretroviral, estabelecida desde Janeiro de 1989, não foi relatado aumento no risco de defeitos congênitos entre as mais de 600 mulheres exposta ao KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) no primeiro trimestre. A prevalência de defeitos congênitos após a exposição de lopinavir em qualquer trimestre é comparável à prevalência observada na população geral. Não foi visto nenhum padrão de defeitos congênitos sugestivos de uma etiologia comum. Considerando que os estudos de reprodução animal nem sempre podem prever a resposta humana, KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) deve ser usado durante a gravidez somente quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos.

#### **Categoria de risco: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

**Uso na Lactação:** devido ao potencial de transmissão do HIV e possíveis eventos adversos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) nos lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar enquanto estiverem recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Estudos em ratos demonstraram que o lopinavir é excretado no leite. É desconhecido se o lopinavir é excretado no leite humano.

**Uso em pacientes com insuficiência renal:** a farmacocinética do lopinavir não foi estudada em pacientes com insuficiência renal, entretanto, como a depuração do lopinavir é insignificante, não é esperada uma diminuição na depuração destes pacientes.

**Uso em pacientes com insuficiência hepática:** o lopinavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Doses múltiplas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia para pacientes coinfectados com HIV e HCV com disfunção hepática leve a moderada, resultaram em aumento de 30% na AUC de lopinavir e um aumento de 20% na  $C_{\text{máx}}$  se comparados a pacientes portadores de HIV com função hepática normal. Adicionalmente, a ligação com proteínas plasmáticas do lopinavir foi menor em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada se comparado com controles (99,09 vs. 99,31%, respectivamente). KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um inibidor da isoenzima CYP3A (citocromo P450 3A), tanto in vitro, como in vivo. A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fármacos primariamente metabolizados pela CYP3A (ex.: bloqueadores de canais de cálcio derivados da diidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossuppressores e inibidores de PDE5) pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas destes fármacos que podem aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e adversos. Agentes que são extensamente metabolizados pela CYP3A e têm elevado efeito de primeira passagem parecem ser os mais susceptíveis a grandes aumentos na AUC (maior que 3 vezes) quando coadministrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Os fármacos que são especificamente contraindicados por causa da magnitude da interação e potencial para eventos adversos sérios são listados em **CONTRAINDICAÇÕES**.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado com medicações que são altamente dependentes do metabolismo da CYP3A para o seu clearance e onde as suas concentrações plasmáticas elevadas estão associados a eventos adversos sérios (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fármacos que induzem a CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas de lopinavir e reduzir seu efeito terapêutico. Embora não notado com cetoconazol, a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e outros fármacos que inibem a CYP3A, pode aumentar as concentrações plasmáticas de lopinavir.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não inibe a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2 em concentrações clinicamente relevantes.

Foi demonstrado que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) in vivo pode induzir o seu próprio metabolismo e aumentar a biotransformação de alguns fármacos metabolizados por enzimas do citocromo P450 e por glicuronidação.



Estudos de interação medicamentosa foram realizados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fármacos coadministrados e alguns outros fármacos comumente usados como indicadores de interações farmacocinéticas. Os efeitos da coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) sobre a AUC,  $C_{\max}$  e  $C_{\min}$  estão resumidos nas Tabelas a seguir. Os efeitos de outros fármacos sobre o ritonavir não são mostrados, já que estes geralmente correlacionam-se com aqueles observados com lopinavir (se as concentrações de lopinavir diminuírem, as concentrações de ritonavir também serão diminuídas), a menos que indicado de outra maneira no rodapé das tabelas.

<b>Interações Farmacológicas</b>						
<b>Parâmetros Farmacocinéticos para lopinavir na Presença dos Fármacos Coadministrados</b>						
<b>Fármaco Coadministra do</b>	<b>Dose do Fármaco Coadministra do (mg)</b>	<b>Dose de KALETRA® (mg)</b>	<b>n</b>	<b>Razão (com/sem Fármaco Coadministrado) dos Parâmetros Farmacocinéticos de lopinavir (90% intervalo confiança); Nenhum Efeito = 1,00</b>		
				<b><math>C_{\max}</math></b>	<b>AUC</b>	<b><math>C_{\min}</math></b>
amprenavir	750 2x/dia; 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 21 dias	12	0,72 (0,65; 0,79)	0,62 (0,56; 0,70)	0,43, (0,34; 0,56)
atorvastatina	20 1x/dia; 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,90 (0,78; 1,06)	0,90 (0,79; 1,02)	0,92 (0,78; 1,10)
boceprevir	800 3x/dia; 6 dias	Comprimido 400/100 2x/dia; 22 dias	39	0,70 (0,65; 0,77)	0,66 (0,60; 0,72)	0,57 (0,49; 0,65)
efavirenz <sup>1</sup>	600 QHS; 9 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 9 dias	11, 7*	0,97 (0,78; 1,22)	0,81 (0,64; 1,03)	0,61 (0,38; 0,97)
	600 QHS; 9 dias	Comprimido 500/125 2x/dia; 10 dias	19	1,12 (1,02; 1,23)	1,06 (0,96; 1,17)	0,90 (0,78; 1,04)
	600 QHS; 9 dias	Comprimido 600/150 2x/dia; 10 dias	23	1,36 (1,28 – 1,44)	1,36 (1,28 – 1,44)	1,32 (1,21 – 1,44)
cetoconazol	Dose única 200	Cápsula 400/100 2x/dia; 16 dias	12	0,89 (0,80; 0,99)	0,87 (0,75; 1,00)	0,75 (0,55; 1,00)
nelfinavir	1000 2x/dia, 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 21 dias	13	0,79 (0,70; 0,89)	0,73 (0,63; 0,85)	0,62 (0,49; 0,78)
nevirapina	200 2x/dia, estado de equilíbrio (>1 anos) <sup>2</sup>	Cápsula 400/100 2x/dia, estado de equilíbrio (>1 ano)	22, 19*	0,81 (0,62; 1,05)	0,73 (0,53; 0,98)	0,49 (0,28; 0,74)
	7 mg/kg ou 4	Solução oral	12,	0,86	0,78	0,45

	mg/kg 1x/dia, 2 semanas; 2x/dia 1 semana <sup>3</sup>	300/75 mg/m <sup>2</sup> 2x/dia; 3 semanas <sup>3</sup>	15*	(0,64; 1,16)	(0,56; 1,09)	(0,25; 0,81)
omeprazol	40 1x/dia, 5 dias	Comprimido 400/100 2x/dia; 10 dias	12	1,08 (0,99; 1,17)	1,07 (0,99; 1,15)	1,03 (0,90; 1,18)
		Comprimido 800/200 Q.D; 10 dias	12	0,94 (0,88; 1,00)	0,92 (0,86; 0,99)	0,71 (0,57; 0,89)
pravastatina	20 1x/dia, 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,98 (0,89; 1,08)	0,95 (0,85; 1,05)	0,88 (0,77; 1,02)
ranitidina	150 dose única	Comprimido 400/100 2x/dia; 10 dias	12	0,98 (0,95; 1,02)	0,98 (0,94; 1,01)	0,93 (0,89; 0,98)
		Comprimido 800/200 Q.D; 10 dias	11	0,98 (0,95; 1,01)	0,96 (0,90; 1,02)	0,85 (0,67; 1,08)
rifabutina	150 1x/dia, 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	14	1,08 (0,97; 1,19)	1,17 (1,04; 1,31)	1,20 (0,96; 1,65)
rifampicina	600 1x/dia, 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	22	0,45 (0,40; 0,51)	0,25 (0,21; 0,29)	0,01 (0,01; 0,02)
	600 1x/dia, 14 dias	Cápsula 800/200 2x/dia; 9 dias <sup>4</sup>	10	1,02 (0,85; 1,23)	0,84 (0,64; 1,10)	0,43 (0,19; 0,96)
	600 1x/dia, 14 dias	Cápsula 400/400 2x/dia; 9 dias <sup>5</sup>	9	0,93 (0,81; 1,07)	0,98 (0,81; 1,17)	1,03 (0,68; 1,56)
					Coadministração de KALETRA® e rifampicina não é recomendada.	
ritonavir <sup>2</sup>	100 2x/dia; 3 a 4 semanas	Cápsula 400/100 2x/dia; 3 a 4 semanas	8, 21*	1,28 (0,94; 1,76)	1,46 (1,04; 2,06)	2,16 (1,29; 3,62)
telaprevir	750 3x/dia; 10 dias	400/100 2x/dia; 3 a 4 semanas	12	0,96 (0,87; 1,05)	1,06 (0,96; 1,17)	1,14 (0,96; 1,36)
Todos os estudos de interação conduzidos em indivíduos sadios e HIV não reatores, a menos que indicado de outra forma.						
1. A farmacocinética de ritonavir não é afetada por efavirenz concomitante.						
2. Estudo conduzido em indivíduos adultos e HIV reatores.						
3. Estudo conduzido em indivíduos pediátricos HIV reatores, com idade variando entre 6 meses e 12 anos.						
4. Titulado para 800/200 2x/dia como 533/133 2x/dia x 1 dia, 667/167 2x/dia x 1 dia, então 800/200 2x/dia x 7 dias, em comparação com 400/100 2x/dia x 10 dias sozinho.						



5. Titulado para 400/400 2x/dia como 400/200 2x/dia x 1 dia, 400/300 2x/dia x 1 dia, então 400/400 2x/dia x 7 dias, em comparação com 400/100 2x/dia x 10 dias sozinho.  
\*Desenho com grupos paralelos; n para KALETRA® + fármaco coadministrado, n para KALETRA® sozinho.

Interações Farmacológicas						
Parâmetros Farmacocinéticos para Fármacos Coadministrados na Presença de KALETRA®						
Fármaco Coadministrado	Dose do Fármaco Coadministrado (mg)	Dose de KALETRA® (mg)	N	Razão (com/sem KALETRA®) dos Parâmetros Farmacocinéticos de Lopinavir (90% intervalo confiança); Nenhum Efeito = 1,00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
amprenavir <sup>1</sup>	Combinado 750 2x/dia, 10 dias versus 1200 2x/dia, 14 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia, 21 dias	11	1,12 (0,91, 1,39)	1,72 (1,41, 2,09)	4,57 (3,51, 5,95)
atorvastatina	20 1x/dia, 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	4,67 (3,35, 6,51)	5,88 (4,69, 7,37)	2,28 (1,91, 2,71)
boceprevir	800 3x/dia, 6 dias	Comprimido 400/100 2x/dia; 22 dias	39	0,50 (0,45; 0,55)	0,55 (0,49; 0,61)	0,43 (0,36; 0,53)
desipramina <sup>2</sup>	100, Dose única	Cápsula 400/100 2x/dia; 10 dias	15	0,91 (0,84, 0,97)	1,05 (0,96, 1,16)	NA
efavirenz	600 QHS; 9 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 9 dias	11, 12*	0,91 (0,72, 1,15)	0,84 (0,62, 1,15)	0,84 (0,58, 1,20)
etinilestradiol	35 µg 1x/dia; 21 dias (Ortho Novum®)	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,59 (0,52, 0,66)	0,58 (0,54, 0,62)	0,42 (0,36, 0,49)
indinavir <sup>1</sup>	Combinado em não-jejum 600 2x/dia, 10 dias versus 800 3x/dia, 5 dias jejum sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 15 dias	13	0,71 (0,63, 0,81)	0,91 (0,75, 1,10)	3,47 (2,60, 4,64)
cetoconazol	200, Dose única	Cápsula 400/100 2x/dia; 16 dias	12	1,13 (0,91, 1,40)	3,04 (2,44, 3,79)	NA
lamotrigina	100 2x/dia, 12 dias versus 100 2x/dia, 8 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 12 dias	18	0,54 (0,49; 0,58)	0,5 (0,47; 0,54)	0,44 (0,40; 0,47)

	200 2x/dia, 9 dias versus 100 2x/dia, 8 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 9 dias	15	1,03 (0,90; 1,17)	0,91 (0,82; 1,02)	0,79 (0,69; 0,90)
maraviroque	300 2x/dia	Cápsula 400/100 2x/dia	11	1,97 (1,66; 2,34)	3,95 (3,43; 4,56)	9,24 (7,98; 10,7)
metadona	5, Dose única	Cápsula 400/100 2x/dia; 10 dias	11	0,55 (0,48; 0,64)	0,47 (0,42; 0,53)	NA
nelfinavir <sup>1</sup>	Combinado 1.000 2x/dia, 10 dias versus 1.250 2x/dia, 14 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 21 dias	13	0,93 (0,82; 1,05)	1,07 (0,95; 1,19)	1,86 (1,57; 2,22)
metabólito M8				2,36 (1,91; 2,91)	3,46 (2,78; 4,31)	7,49 (5,85; 9,58)
nevirapina	200 1x/dia, 14 dias; 2x/dia, 6 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	5, 6*	1,05 (0,72; 1,52)	1,08 (0,72; 1,64)	1,15 (0,71; 1,86)
noretindrona	1 1x/dia, 21 dias (Ortho Novum <sup>®</sup> )	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,84 (0,75; 0,94)	0,83 (0,73; 0,94)	0,68 (0,54; 0,85)
pravastatina	20 1x/dia; 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	1,26 (0,87; 1,83)	1,33 (0,91; 1,94)	NA
rifabutina	Combinado 150 1x/dia 10 dias versus 300 1x/dia, 10 dias; sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 10 dias	12	2,12 (1,89; 2,38)	3,03 (2,79; 3,30)	4,90 (3,18; 5,76)
25-O-desacetil rifabutina				23,6 (13,7; 25,3)	47,5 (29,3; 51,8)	94,9 (74,0; 1,22)
rifabutina + 25-O-desacetil rifabutina <sup>3</sup>				3,46 (3,07; 3,91)	5,73 (5,08; 6,46)	9,53 (7,56; 12,01)
telaprevir	750 mg 3x/dia; 10 dias	400/100 2x/dia; 20 dias	12	0,47 (0,41; 0,52)	0,46 (0,41; 0,52)	0,48 (0,40; 0,56)
saquinavir <sup>1</sup>	800 2x/dia, 10 dias Combinado versus 1.200 3x/dia, 5 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 15 dias	14	6,34 (5,32; 7,55)	9,62 (8,05; 11,49)	16,74 (13,73; 20,42)
	1.200 2x/dia, 5 dias Combinado versus 1.200	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	10	6,44 (5,59; 7,41)	9,91 (8,28; 11,86)	16,54 (10,91; 25,08)

	3x/dia, 5 dias sozinho					
<p>Todos os estudos de interação conduzidos em indivíduos saudáveis, HIV não reatores, a menos que indicado de outra maneira.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Razão dos parâmetros para amprenavir, indinavir, nelfinavir e saquinavir não estão normalizados para a dose.</li> <li>2. Desipramina é um substrato-sonda para avaliação dos efeitos sobre o metabolismo mediado por CYP2D6.</li> <li>3. Efeito sobre a soma das doses normalizadas de rifabutina parental e o metabólito ativo 25-O-desacetil rifabutina.</li> </ol> <p>* Desenho com grupos paralelos; n para KALETRA® + fármaco coadministrado, n para droga coadministrada sozinha.</p> <p>NA = não disponível</p>						

#### A) Medicamentos com importante potencial de interação

**atorvastatina:** a atorvastatina é menos dependente do CYP3A4 para o seu metabolismo. Quando a atorvastatina foi administrada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir), foi observada a média de aumento de 4,7 vezes e 5,9 vezes na  $C_{\text{máx}}$  e AUC da atorvastatina, respectivamente. Quando a administração concomitante da atorvastatina estiver indicada, deve-se utilizar a menor dose possível da atorvastatina. Os resultados de um estudo de interação entre KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e pravastatina não mostraram interações clinicamente significativas entre as substâncias. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não são dependentes do CYP3A4, e as interações não são esperadas. Se houver indicação de tratamento concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

**bedaquilina:** em um estudo de interação medicamentosa com pacientes saudáveis para os quais foram administradas uma dose única de 400 mg de bedaquilina e 400/100 mg de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes por dia por 24 dias, a exposição de bedaquilina (AUC) foi aumentada em 22%. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente se o benefício da coadministração for superior ao risco.

**boceprevir (inibidor da protease do HCV):** a administração concomitante de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou na diminuição da exposição de boceprevir e lopinavir durante o estado de equilíbrio. A coadministração de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendada.

**contraceptivos orais e adesivos:** considerando-se que os níveis de etinilestradiol podem ser reduzidos, deve-se utilizar um método contraceptivo alternativo ou adicional quando houver indicação de uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) concomitantemente a contraceptivos orais e adesivos a base de estrógeno.

**propionato de fluticasona:** o uso concomitante de propionato de fluticasona, ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela CYP3A4, como a budesonida, e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticóides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal. Considere fármacos alternativos ao propionato de fluticasona, particularmente quando o uso for prolongado.

**fosamprenavir:** um estudo mostrou que a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fosamprenavir diminui a concentração de amprenavir e lopinavir. Doses apropriadas de combinação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fosamprenavir que respeitem a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

**lovastatina e sinvastatina:** espera-se que os inibidores da HMG-CoA redutase, que são altamente dependentes do metabolismo CYP3A4, tais como a lovastatina e sinvastatina, apresentem um aumento acentuado de suas concentrações plasmáticas quando administrados concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a combinação desses medicamentos com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicada.

**rifampicina:** não deve ser utilizada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em dose padrão, por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir. O uso de rifampicina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode levar a uma perda da resposta virológica e possivelmente resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir), à classe dos inibidores de protease ou a outros agentes antirretrovirais coadministrados. A coadministração de rifampicina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200 mg duas vezes ao dia resultou em diminuição de lopinavir em até 57% e a combinação com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia resultou em diminuição de até 7%, quando comparada à administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg isoladamente. A elevação de ALT/AST foi notada em estudos com doses altas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em combinação com rifampicina e pode ser dependente da sequência de administração de dose. Se a coadministração for considerada, KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser iniciado com doses padronizadas por aproximadamente 10 dias antes da adição da rifampicina. Somente então a dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser titulada. A função hepática deve ser monitorada com atenção.

**sildenafil:** O uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e sildenafil é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

**produtos fitoterápicos:** erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração plasmática de lopinavir e ritonavir, portanto, o uso concomitante não é indicado. Este efeito pode ser devido a uma indução do CYP3A4 e pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

**voriconazol:** um estudo mostrou que a coadministração de 100 mg de ritonavir a cada 12 horas diminuiu a AUC no estado de equilíbrio de voriconazol em média de 39%; assim, a coadministração de lopinavir/ritonavir e voriconazol deve ser evitada, a não ser que o risco-benefício ao paciente justifique o uso de voriconazol.

## **B) Medicamentos com recomendação de alteração ou monitoramento da dose:**

**Agentes antigotosos:** é esperado um aumento nas concentrações de colchicina quando coadministrado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Remeter à bula de colchicina para informações de prescrição.

**Agentes anticancerígenos (dasatinibe, nilotinibe, vincristina e vinblastina):** podem ter suas concentrações séricas aumentadas quando administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), resultando em potencial aumento dos eventos adversos usualmente associados a estes agentes

anticancerígenos. Para nilotinibe e dasatinibe, remeter as suas informações de prescrição para instruções de dose.

**Agentes vasodilatadores:** a coadministração de bosentana e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva (AUC) no estado de equilíbrio de bosentana em 6 vezes e 5 vezes, respectivamente. Remeter à bula de bosentana para informações de prescrição.

**amprenavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de amprenavir (amprenavir 750 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® (lopinavir/ritonavir) produzem aumento da AUC,  $C_{max}$  similar, aumento do  $C_{min}$ , em relação ao amprenavir 1200 mg duas vezes ao dia). A coadministração do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e amprenavir, resultou em uma diminuição das concentrações de lopinavir. Pode ser necessário um aumento de dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) durante a coadministração de amprenavir, particularmente em pacientes com larga experiência de uso de inibidores de protease ou com evidências de perda significante de sensibilidade para o lopinavir. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com amprenavir.

**antiarrítmicos:** as concentrações de amiodarona, bepridila, lidocaína sistêmica e quinidina podem ser aumentadas quando administradas juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se cuidado e monitoramento da concentração terapêutica, quando possível.

**digoxina:** a coadministração de ritonavir (300 mg a cada 12 horas) e digoxina resulta em um aumento significativo dos níveis de digoxina. Atenção especial deve ser dada quando digoxina e ritonavir são administrados concomitantemente, com monitoramento apropriado dos níveis de digoxina sérica.

**anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenobarbital e fenitoína são indutores do CYP3A4 e podem reduzir as concentrações de lopinavir. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia concomitantemente a estes fármacos.

A coadministração de fenitoína e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em moderadas diminuições nas concentrações de fenitoína durante o estado de equilíbrio. Os níveis de fenitoína devem ser monitorados quando houver administração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**atovaquona:** pode ocorrer diminuição dos níveis terapêuticos da atovaquona, podendo ser requeridas doses maiores desta substância quando houver administração concomitante a KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**claritromicina:** é esperado um moderado aumento da AUC da claritromicina quando administrada com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Para pacientes com insuficiência renal ou hepática, deve ser considerada a redução na dose de claritromicina.

**efavirenz:** um aumento na dose de lopinavir/ritonavir para 500/125 mg duas vezes ao dia resultou em concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às da administração de 400/100mg duas vezes ao dia sem administração concomitante de efavirenz, Aumentando-se a dose de comprimidos revestidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) para 600/150 mg (3 comprimidos) duas vezes ao dia coadministrados a efavirenz, houve aumento significativo das concentrações plasmáticas de lopinavir em aproximadamente 36% e a de ritonavir em aproximadamente 56% a 92%, se comparados à dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir)

comprimidos 400/100 mg duas vezes ao dia sem efavirenz (veja a tabela de interações farmacológicas).

Observação: efavirenz e nevirapina induzem a atividade do CYP3A e, assim, apresentam o potencial de diminuir as concentrações plasmáticas de outros inibidores de protease quando usados em combinação com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nevirapina ou efavirenz.

**fentanila:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um inibidor da isoenzima CYP3A4, por isso espera-se um aumento da concentração plasmática de fentanila. Monitoração cuidadosa da terapia e eventos adversos (incluindo depressão respiratória) são recomendados quando fentanila é administrada concomitantemente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**imunossupressores:** as concentrações de ciclosporina, tacrolimo e sirolimo (rapamicina) podem aumentar quando administradas juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se monitoramento dos níveis séricos até a sua estabilização.

**indinavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de indinavir (indinavir 600 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® produzem AUC similar, diminuição do  $C_{\text{máx}}$ , aumento do  $C_{\text{min}}$ , em relação ao indinavir 800 mg três vezes ao dia). Pode ser necessário diminuir a dose de indinavir durante a administração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com indinavir.

**cetoconazol e itraconazol:** o cetoconazol e o itraconazol podem apresentar concentrações plasmáticas aumentadas pelo uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir); doses elevadas dessas substâncias (acima de 200 mg/dia) não são recomendadas.

**lamotrigina e valproato:** a administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e qualquer um destes medicamentos foi associada com uma redução da exposição do anticonvulsivante; 50% de redução na exposição de lamotrigina foi reportada. Utilizar com cuidado. Um aumento de dose do anticonvulsivante pode ser necessário quando coadministrado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e, um monitoramento da concentração terapêutica do anticonvulsivante pode ser indicado, particularmente durante o ajuste de dose.

**maraviroque (antagonista de CCR5):** a administração concomitante de maraviroque com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta os níveis plasmáticos de maraviroque. A dose de maraviroque deve ser diminuída durante a coadministração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia. Para mais detalhes, veja as informações de prescrição de maraviroque.

**metadona:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) reduziu as concentrações plasmáticas da metadona e, por isso, recomenda-se monitorar a concentração plasmática da metadona.

**nelfinavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de nelfinavir e também aumente a do seu metabólito M8 (nelfinavir 1000 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® (lopinavir/ritonavir) produzem AUC similar,  $C_{\text{máx}}$  similar e aumento do  $C_{\text{min}}$  em relação ao nelfinavir 1250 mg duas vezes ao dia). A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e nelfinavir resulta em uma diminuição das concentrações de lopinavir.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nelfinavir.

**nevirapina:** não foi observada alteração na farmacocinética de lopinavir em voluntários saudáveis quando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi administrado juntamente a nevirapina. Os resultados de um estudo em pacientes pediátricos infectados com HIV revelaram um decréscimo nas concentrações de lopinavir durante a administração com nevirapina (veja tabela das interações farmacológicas). Espera-se que o efeito da nevirapina em adultos infectados com HIV seja semelhante aos efeitos em pacientes pediátricos e que as concentrações de lopinavir sejam reduzidas. O significado clínico desta interação farmacocinética é desconhecido. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nevirapina.

**quetiapina:** devido a inibição da enzima CYP3A por lopinavir/ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina. Para instruções de dose de quetiapina, consultar suas informações de prescrição (veja Advertências e Precauções).

**rifabutina:** quando rifabutina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foram coadministrados por 10 dias, ocorreu aumento de 3,5 e 5,7 vezes, respectivamente, da  $C_{\text{máx}}$  e da AUC da rifabutina (substância mãe e metabólito ativo 25-O-desacetil). Com base nesses dados, recomenda-se uma redução de 75% da dose da rifabutina (isto é, 150 mg em dias alternados ou 3 vezes por semana) quando houver indicação de uso concomitante com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Poderá ser necessária posterior redução da dose de rifabutina.

**rivaroxabana:** a coadministração de rivaroxabana e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar a exposição de rivaroxabana o que pode aumentar o risco de sangramento.

**saquinavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de saquinavir (saquinavir 800 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® [lopinavir/ritonavir] produzem aumento da AUC, na  $C_{\text{máx}}$  e na  $C_{\text{min}}$  em relação ao saquinavir 1200 mg três vezes ao dia). Pode ser necessária uma diminuição da dose de saquinavir quando coadministrado a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com saquinavir.

**simeprevir:** o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e simeprevir pode resultar em um aumento da concentração plasmática de simeprevir. Não é recomendado coadministrar KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e simeprevir.

**inibidores de PDE5:** recomenda-se cautela ao prescrever sildenafil, tadalafila e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É esperado que a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e inibidores de PDE5 aumente substancialmente a concentração destes agentes, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão e ereção persistente.

- **avanafil:** a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com avanafil pode resultar em um grande aumento na exposição à avanafil, logo, essa coadministração não é recomendada.

- **sildenafil:** a sildenafil, para tratamento da disfunção erétil, deve ser utilizada com cautela, em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas com monitoração mais intensa dos eventos adversos.

- **tadalafila:** use tadalafila com atenção em doses reduzidas de, no máximo, 10 mg a cada 72 horas com monitoramento intensivo dos eventos adversos. Quando tadalafila é administrada para o



tratamento de hipertensão arterial pulmonar em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir), remeter à bula de tadalafila para informações de prescrição.

- **vardenafila:** use vardenafila com atenção em doses reduzidas de, no máximo, 2,5 mg a cada 72 horas com monitoramento intensivo dos eventos adversos.

**telaprevir (inibidor da protease do HCV):** a coadministração de telaprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em uma redução no estado de equilíbrio estável do telaprevir, enquanto que para lopinavir, não foi afetado.

**tenofovir:** um estudo mostrou que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e tenofovir devem ser monitorados em relação aos eventos adversos associados ao tenofovir.

**trazodona:** o uso concomitante de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Eventos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão e síncope foram observados. Se trazodona for usada conjuntamente a um inibidor de CYP3A4, como KALETRA® (lopinavir/ritonavir), a combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

**varfarina:** a concentração de varfarina pode ser afetada quando administrada juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se monitoramento do INR (international normalized ratio).

### C) Outras Interações Medicamentosas

**bupropiona:** a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e bupropiona diminui os níveis plasmáticos tanto da bupropiona quanto de seu metabólito ativo (hidroxibupropiona).

**delavirdina:** a delavirdina tem o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de lopinavir.

**bloqueadores de canal de cálcio:** derivados da diidropiridina (felodipina, nifedipina, nicardipina) podem ter a sua concentração aumentada quando administrados conjuntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**dexametasona:** pode induzir a CYP3A4 e pode reduzir as concentrações de lopinavir.

**etravirina:** o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com etravirina causa uma diminuição na concentração plasmática de etravirina porém, não é necessário ajuste de dose. Remeter à bula de etravirina para informações de prescrição.

**rilpivirina:** o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com rilpivirina causa um aumento na concentração plasmática de rilpivirina porém não é necessário ajuste de dose. Remeter à bula de rilpivirina para informações de prescrição.

**ritonavir:** quando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi administrado com mais 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia, a AUC e a C<sub>min</sub> de lopinavir aumentaram 33% e 64%, respectivamente, comparadas com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg (3 cápsulas gelatinosas moles) duas vezes ao dia.



**inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNs):** aumento dos níveis séricos de CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise foram relatados com inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs.

- **zidovudina e abacavir:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) induz a glicuronidação, portanto, apresenta potencial para reduzir as concentrações plasmáticas de zidovudina e abacavir. O significado clínico desta interação potencial é desconhecido.

- **didanosina:** é recomendado que a didanosina seja administrada com estômago vazio, portanto, a didanosina pode ser coadministrada com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos revestidos sem alimentos.

#### **D) Interação Medicamentosa com significado clínico não esperado**

Estudos sobre interações medicamentosas não revelaram interações clinicamente significativas com desipramina (CYP2D6), omeprazol ou ranitidina.

Estudos clínicos não demonstraram interação clinicamente significativa entre KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e raltegravir.

Baseado em perfis metabólicos conhecidos, não são esperadas interações medicamentosas significativas entre KALETRA® (lopinavir/ritonavir), fluvastatina, dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol em pacientes com funções renal e hepática normais.

**estavudina e lamivudina:** nenhuma alteração na farmacocinética do lopinavir foi observada quando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi administrado sozinho ou em combinação a estavudina ou lamivudina.

**fármacos redutores de acidez gástrica:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode ser utilizado em combinação a fármacos redutores de acidez gástrica (omeprazol e ranitidina) sem a necessidade de ajuste de dose.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

#### **Prazo de validade:**

**KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 100 + 25 mg:** se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

**KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 + 50 mg:** se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 36 meses, a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características físicas e organolépticas**

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 100 + 25 mg: apresenta-se como comprimidos ovalóides de coloração amarelo claro.

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 200 + 50 mg: apresenta-se como comprimidos ovais de coloração amarela.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) comprimidos pode ser administrado com ou sem alimento.

### **Posologia**

#### **- Adultos:**

A dose recomendada de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) comprimidos revestidos é:

- dois comprimidos de 200/50 mg (400/100 mg) duas vezes ao dia com ou sem alimentação.
- OU
- quatro comprimidos de 200/50 mg (800/200 mg) uma única vez ao dia com ou sem alimentação em pacientes sem tratamento prévio ou aqueles com experiência prévia e com menos que três mutações associadas ao lopinavir.

Não há dados suficientes para suportarem a administração em dose única diária de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) em pacientes com três ou mais mutações associadas ao lopinavir.

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.

A dose única diária é uma alternativa à terapia convencional de dois comprimidos duas vezes ao dia.

#### **Terapia concomitante - efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir:**

Um aumento de dose de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) para 500/125mg duas vezes ao dia (2 comprimidos de KALETRA 200/50mg + 1 comprimido de KALETRA 100/25mg) deve ser considerado quando houver coadministração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir em pacientes com tratamento antirretroviral prévio, nos quais uma diminuição à susceptibilidade ao lopinavir é clinicamente suspeita (através de histórico de tratamento ou evidência laboratorial).

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir.

A administração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) uma única vez ao dia em combinação com indinavir e saquinavir não foi estudada.

#### **- Pacientes Pediátricos:**

Em geral, 91% das crianças entre 6 e 11 anos são capazes de deglutir comprimidos pequenos. No entanto, fica a critério do médico prescritor a escolha pela apresentação que mais se adequa ao paciente pediátrico: solução oral ou comprimidos.

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) comprimidos não deve ser administrado uma única vez ao dia em pacientes pediátricos.

A dose para adultos de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) comprimidos revestidos duas vezes ao dia sem administração concomitante de efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir pode ser usada em crianças com 35 kg ou mais, ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC) maior ou igual a 1,4 m<sup>2</sup>. Para crianças pesando menos que 35 kg ou com ASC entre 0,6 e 1,4 m<sup>2</sup> e capazes de deglutir comprimidos, seguir tabelas abaixo para definição da dose a ser administrada. KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral está disponível para crianças com ASC menor que 0,6 m<sup>2</sup> e para aquelas incapazes de deglutir comprimidos.

### Área de Superfície Corporal

A tabela abaixo apresenta o guia para doses pediátricas de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg baseando-se na Área de Superfície Corporal:

Guia para doses pediátricas	
Área de Superfície Corporal (m <sup>2</sup> )	Número de comprimidos de KALETRA <sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia
≥ 0,6 a < 0,9	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,9 a < 1,4	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)

A Área de Superfície Corporal (ASC) pode ser calculada a partir da seguinte equação:

$$ASC (m^2) = \sqrt{(Altura (cm) \times Peso (kg) / 3600)}$$

### Terapia concomitante - efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir:

A tabela a seguir contém um guia de doses de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg baseado na Área de Superfície Corporal quando utilizado em combinação com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir em crianças.

Guia para doses pediátricas com uso juntamente com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir	
Área de Superfície Corporal (m <sup>2</sup> )	Número de comprimidos de KALETRA <sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia
≥ 0,6 a < 0,8	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,8 a < 1,2	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,2 a < 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1,4	5 comprimidos (500/125 mg)

### Peso

A tabela abaixo apresenta o guia para doses pediátricas de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg baseando-se no peso do paciente:

Guia para doses pediátricas	
Peso (Kg)	Número de comprimidos de KALETRA <sup>®</sup>

	<b>(lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia</b>
7 a < 15 Kg	Não é recomendada a administração de comprimidos. Utilizar solução oral
15 a < 22 Kg	2 comprimidos
≥ 22 a 35 Kg	3 comprimidos
> 35 Kg	4 comprimidos*
* Como alternativa, dois comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg podem ser administrados a estes pacientes.	

**Terapia concomitante - efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir:**

A tabela a seguir contém um guia de doses de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg baseado no peso do paciente quando utilizado em combinação com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir em crianças.

<b>Guia para doses pediátricas com uso concomitante de efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir</b>	
<b>Peso (Kg)</b>	<b>Número de comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia</b>
7 a < 15 Kg	Não é recomendada a administração de comprimidos. Utilizar solução oral
15 a 20 Kg	2 comprimidos
> 20 a 30 Kg	3 comprimidos
> 30 a 45 Kg	4 comprimidos*
> 45 Kg	5 comprimidos
* Como alternativa, dois comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg podem ser administrados a estes pacientes.	

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Adultos

A segurança de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi investigada em mais de 2.600 pacientes em estudos clínicos de Fase II-IV, onde mais de 700 pacientes receberam a dose de 800/200mg (6 cápsulas ou 4 comprimidos) uma vez ao dia. Junto com ITRNs, em alguns estudos KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi usado em associação com efavirenz ou nevirapina. Reações adversas à KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comumente relatadas durante os estudos clínicos incluíram diarreia, náusea, vômito, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Diarreia, náuseas e vômitos podem ocorrer no início do tratamento enquanto hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia podem ocorrer mais tardiamente.

As seguintes reações adversas, de intensidade moderada a grave, com possível ou provável relação com o uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foram relatados por frequência de gravidade:

#### **Reação muito comum (>1/10)**

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório superior.

**Alterações gastrintestinais:** diarreia, náusea.

**Reação comum (>1/100 e ≤1/10)**

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório inferior, infecções de pele incluindo celulites, foliculites e furunculose.

**Alterações no sangue e sistema linfático:** anemia, leucopenia e neutropenia, linfadenopatia.

**Alterações no sistema imunológico:** hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** alterações na glicose sanguínea, incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição do peso e diminuição do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** ansiedade.

**Alterações no sistema nervoso:** cefaléia, incluindo enxaqueca, neuropatia, incluindo neuropatia periférica, vertigem, insônia.

**Alterações vasculares:** hipertensão.

**Alterações gastrintestinais:** vômito, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), gastroenterite e colite, dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, pancreatite, dispepsia, hemorróidas e flatulência.

**Alterações hepatobiliares:** hepatite, incluindo aumentos da AST, ALT e GGT.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** lipodistrofia adquirida, incluindo emagrecimento facial, rash, incluindo rash maculopapular, dermatite/rash, incluindo eczema e dermatite seborréica, suores noturnos, prurido.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** mialgia, dor musculoesquelética, incluindo artralgia e dor nas costas, alterações musculares como fraqueza e espasmos. **Alterações renais e urinárias:** insuficiência renal.

**Alterações no sistema reprodutivo e mamas:** disfunção erétil, alterações menstruais como amenorreia, menorragia.

**Alterações gerais e nas condições de administração:** fadiga, incluindo astenia.

**Reação incomum (>1/1.000 e ≤1/100):**

**Alterações no sistema imunológico:** síndrome da reconstituição imune. **Alterações endócrinas:** hipogonadismo, síndrome de Cushing.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** aumento do peso, aumento do apetite, acidose láctica, desidratação, anorexia.

**Alterações psiquiátricas:** depressão, sonhos anormais, diminuição da libido.

**Alterações no sistema nervoso:** evento cerebrovascular, convulsão, ageusia, tremor, parestesia.

**Alterações nos olhos:** deficiência visual.

**Alterações no ouvido e labirinto:** tinido, tontura.

**Alterações cardíacas:** aterosclerose como infarto do miocárdio, bloqueio atrioventricular, insuficiência da válvula tricúspide.

**Alterações vasculares:** trombose venosa profunda, angiopatia.

**Alterações gastrointestinais:** hemorragia gastrointestinal, incluindo hemorragia retal, úlcera gastrointestinal, duodenite e gastrite, estomatite e úlceras na boca, incontinência fecal, constipação, boca seca, alterações nas fezes.

**Alterações hepatobiliares:** esteatose hepática, hepatomegalia, colangite.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** alopecia, capilarite, vasculite, acne.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** rabdomiólise, osteonecrose.

**Alterações renais e urinárias:** nefrite, hematúria.

**Investigação:** aumento das concentrações do medicamento.

**Alterações gerais e relacionadas ao local de administração:** dor, dor no peito, febre, edema.

**Reação rara ( $>1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ):**

**Infecções e infestações:** gripe, otite média, abscesso perineal, sialodenite, infecção viral e infecção bacteriana. **Alterações no sangue e sistema linfático:** esplenomegalia.

**Alterações endócrinas:** hipotireoidismo.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipofosfatemia, hipovitaminose, lipomatose.

**Alterações psiquiátricas:** estado confussional, labilidade afetada, pensamentos anormais, agitação, desorientação e variações de humor.

**Alterações no sistema nervoso:** amnesia, ataxia, encefalopatia, paralisia facial, distúrbio extrapiramidal, discinesia, hipertonia, .

**Alterações nos olhos:** distúrbios visuais.

**Alterações no ouvido e labirinto:** hiperacusia.

**Alterações cardíacas:** palpitação.

**Alterações vasculares:** veia varicosa e hipotensão ortostática.

**Alterações gastrintestinais:** esofagite, disfagia, eructação, periodontite.

**Alterações hepatobiliares:** colecistite, “amolecimento” do fígado.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** pele seca, alterações nas unhas, descoloração da pele, úlceras cutâneas e estrias.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** osteoartrite, artropatia.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** asma, dispneia, tosse e edema pulmonar.

**Alterações renais e urinárias:** litíase renal, alteração na urina, odor anormal da urina.

**Alterações no sistema reprodutivo:** aumento das mamas, ginecomastia.

**Alterações gerais e relacionadas ao local de administração:** dor no peito, calafrios, cisto, edema periférico, interação entre medicamentos e dor nas extremidades.

**Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos:** tumores benignos de pele e neoplasma.

#### Anormalidades Laboratoriais

Os percentuais de anormalidades laboratoriais graus 3 a 4 em pacientes adultos tratados com terapia combinada com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) encontram-se nas tabelas a seguir.

Anormalidades Laboratoriais de Grau 3 a 4 Relatadas em >2% dos Pacientes Adultos Naive para Antirretrovirais								
		Estudo 863 (48 semanas)		Estudo 418 (48 semanas)		Estudo 720 (360 semanas)	Estudo 730 (48 semanas)	
Variável	Limite <sup>1</sup>	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg BID + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg TID + d4T + 3TC (N=327)	KALETRA <sup>®</sup> 800/200 mg QD + TDF + FTC (N=115)	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg BID + TDF + FTC (N=75)	KALETRA <sup>®</sup> BID + d4T + 3TC (N=100)	KALETRA <sup>®</sup> QD + TDF+FTC (N=333)	KALETRA <sup>®</sup> BID + TDF+FTC (N=331)
Química	máximo							
Glicose	>250 mg/dL	2%	2%	3%	1%	4%	0%	<1%
Ácido úrico	>12 mg/dL	2%	2%	0%	3%	5%	<1%	1%

TGO/AST <sup>2</sup>	>180 U/L	2%	4%	5%	3%	10%	1%	2%
TGP/ALT <sup>2</sup>	>215 U/L	4%	4%	4%	3%	11%	1%	1%
Gama GT	>300 U/L	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Colesterol total	>300 mg/dL	9%	5%	3%	3%	27%	4%	3%
Triglicérides	>750 mg/dL	9%	1%	5%	4%	29%	3%	6%
Amilase	>2 x ULN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A	N/A
Lipase	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Química	Baixo							
Cálculo de Depuração da Creatinina	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematologia	Baixo							
Neutrófilos	0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	1%	3%	5%	1%	5%	2%	1%

<sup>1</sup> ULN = Upper Limit of the Normal Range ou Limite Superior da Faixa Normal; N/A = não aplicável.  
<sup>2</sup> Critério para o Estudo 730 foi > 5x ULN (AST/ALT)

<b>Anormalidades Laboratoriais de Grau 3 a 4 Relatadas em &gt;2% dos Pacientes Adultos previamente tratados com antirretrovirais</b>						
		Estudo 888 (48 semanas)		Estudos 957 <sup>2</sup> e 765 <sup>3</sup> (84-144 semanas)	Estudo 802 (48 semanas)	
Variável	Limite <sup>1</sup>	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg BID + NVP + ITRNs (N=148)	Inibidor de protease selecionado pelo Investigador + NVP + ITRNs (N=140)	KALETRA <sup>®</sup> BID + ITRNN+ ITRNs (N=127)	KALETRA <sup>®</sup> 800/200 mg ao dia + ITRNs (N=300)	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg duas vezes ao dia + ITRNs (N=299)
Química	Máximo					
Glicose	>250 mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
Bilirrubina total	>3,48 mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
TGO/AST <sup>4</sup>	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
TGP/ALT <sup>4</sup>	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
Gama GT	>300 U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A

Colesterol total	>300 mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
Triglicérides	>750 mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
Amilase	>2 x ULN	4%	8%	8%	4%	4%
Lipase	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
Creatina Fosfoquinase	>4 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Química	Baixo					
Cálculo de Depuração da Creatinina	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Fósforo inorgânico	<1,5 mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematologia	Baixo					
Neutrófilos	0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobina	<80 g/L	1%	1%	1%	1%	2%

<sup>1</sup> ULN = Upper Limit of the Normal Range ou Limite Superior da Faixa Normal; N/A = não aplicável.  
<sup>2</sup> Inclui dados clínicos laboratoriais dos pacientes recebendo 400/100 mg BID (N=29) ou 533/133 mg BID (N=28) por 84 semanas. Pacientes receberam KALETRA<sup>®</sup> em combinação com ITRNs e efavirenz.  
<sup>3</sup> Inclui dados clínicos laboratoriais dos pacientes recebendo 400/100 mg BID (N=36) ou 400/200 mg BID (N=34) por 144 semanas. Pacientes receberam KALETRA<sup>®</sup> em combinação com ITRNs e nevirapina.  
<sup>4</sup> Critério para o Estudo 802 foi >5x ULN (AST/ALT)

### Pacientes pediátricos

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foi estudado em 100 pacientes pediátricos com 6 meses até 12 anos de idade. Em crianças com 02 anos de idade ou mais o perfil de eventos adversos observados durante o estudo clínico foi similar àqueles apresentados pelos pacientes adultos.

**Reação comum (>1/100 e ≤1/10):** infecção por vírus, disgeusia, constipação, vômito, pancreatite, hepatomegalia, rash, pele seca e febre.

### Anormalidades Laboratoriais

Os percentuais de anormalidades laboratoriais graus 3 a 4 em pacientes pediátricos tratados com terapia combinada com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) encontram-se na tabela a seguir.

Anormalidades Laboratoriais de Grau 3 a 4 Relatadas em > 2% dos Pacientes Pediátricos		
Variável	Limite <sup>+</sup>	KALETRA <sup>®</sup> 2x/dia + ITRNs (N=100)



Químico	Máximo	
Sódio	>149 mEq/L	3,0%
Bilirrubina total	>2,9 x ULN	3,0%
TGO/AST	>180 U/L	8,0%
TGP/ALT	>215 U/L	7,0%
Colesterol total	>300 mg/dl ou >7,77 mmol/L	3,0%
Amilase	>2,5 x ULN	7,0% <sup>++</sup>
Química	Baixo	
Sódio	<130 mEq/L	3,0%
Hematologia	Baixo	
Contagem de plaquetas	<50 x 10 <sup>9</sup> /L	4,0%
Neutrófilos	<0,40 x 10 <sup>9</sup> /L	2,0%

<sup>+</sup> ULN = Upper Limit of the Normal Range ou Limite Superior da Faixa Normal.  
<sup>++</sup> Indivíduos com amilase de Grau 3 a 4 confirmada por elevações na amilase pancreática.

### Experiência Pós-comercialização

Hepatite e raramente icterícia foram relatadas em pacientes que utilizaram KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) na presença ou ausência de fatores de risco para hepatite.

Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, bradiarritmia foram relatados após a comercialização de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir).

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### 10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem aguda com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) em humanos é limitada. O tratamento da superdosagem com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Não há antídoto específico para a superdosagem com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). Se indicada, a eliminação do fármaco não absorvido pode ser obtida por emese ou lavagem gástrica. Administração de carvão ativado também pode ser útil para remoção do fármaco não absorvido. Como KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) é altamente ligado a proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica para a remoção significativa do fármaco.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

### III) DIZERES LEGAIS

MS n° 1.9860.0010

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini

CRF-SP nº 24762

Fabricado por: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Ludwigshafen – Alemanha

Importado por: AbbVie Farmacêutica Ltda.  
Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo - SP  
CNPJ: 15.800.545/0001-50

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)



BU16

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/03/2015.

**KALETRA<sup>®</sup>**  
**(lopinavir + ritonavir)**

**ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.**  
**SOLUÇÃO ORAL**  
**80 MG /ML + 20 MG/ML**

## MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE (VENDA AO COMERCIO)

### I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**KALETRA®**  
**lopinavir/ritonavir**

#### APRESENTAÇÃO:

Solução Oral:

- 80 mg + 20 mg/mL (lopinavir/ritonavir): Embalagem com 1 frasco contendo 160 mL de solução oral. Inclui copo medida para administração oral.

#### VIA ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 MESES DE IDADE

#### COMPOSIÇÃO

**KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral:**

**Cada mL de solução contém:**

Lopinavir.....	80 mg
Ritonavir.....	20 mg

Excipientes: álcool, xarope de milho com alto teor de frutose, propilenoglicol, água, glicerol, povidona, sabor artificial e natural de baunilha, sabor artificial de algodão doce, aroma magnasweet, óleo de rícino hidrogenado polioxil 40, acessulfamo potássico, sacarina sódica, cloreto de sódio, óleo de hortelã, citrato de sódio, ácido cítrico, mentol.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral contém 42,4% de álcool (v/v) e 15,3% de propilenoglicol (p/v).

### II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é destinado, em combinação com outros agentes antirretrovirais, ao tratamento de infecção por HIV. Esta indicação é baseada em análises nos níveis plasmáticos do RNA HIV e contagens de células CD4 em estudo controlado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) de 48 semanas de duração, e em estudos menores não controlados de 144-360 semanas de duração. Até o momento, não há estudos clínicos controlados avaliando o efeito do KALETRA® na progressão da infecção pelo HIV.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

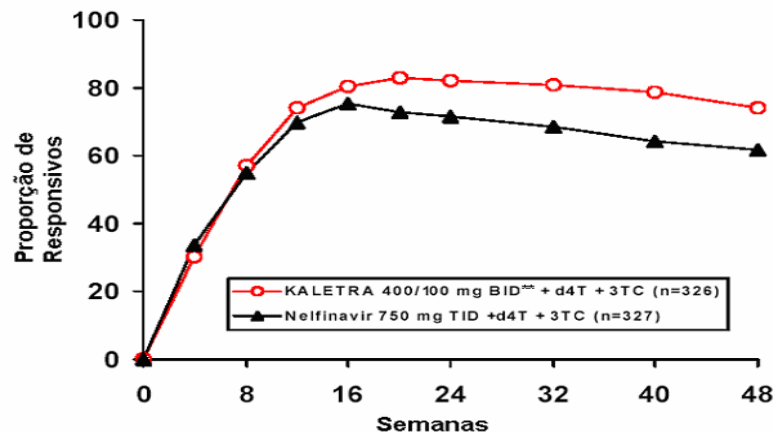
##### - Pacientes Sem Terapia Antirretroviral Prévia

**Estudo M98-863: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + estavudina + lamivudina em comparação a nelfinavir três vezes ao dia + estavudina + lamivudina<sup>1</sup>**

O Estudo M98-863 foi um ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico, comparando o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas (400/100 mg duas vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina versus nelfinavir (750 mg três vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina em 653 pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (naive). Os pacientes tinham uma média de idade de 38 anos (faixa: 19 a 84), 57% eram caucasianos e 80% eram do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 foi de 259 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 2 a 949 células/mm<sup>3</sup>) e a concentração plasmática basal média de RNA HIV-1 foi de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 2,6 a 6,8 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados do tratamento randomizado estão presentes na figura a seguir e na tabela a seguir, respectivamente.

**Resposta ao Tratamento ao Longo de 48 Semanas\* (Estudo 863)**



\* Proporção de pacientes que, a cada momento na escala de tempo, atingiram e mantiveram uma concentração plasmática de RNA do HIV <400 cópias/mL, e que estão sob sua medição original do estudo e que não experimentaram um novo evento de CDC Classe C.

\*\*BID = *bis in die* ou duas vezes ao dia

Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 863)		
Resultado	KALETRA® + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir + d4T + 3TC (N=327)
Respondedores <sup>*1</sup>	75%	62%
Falha virológica <sup>2</sup>	9%	25%
Rebote	7%	15%
Nunca suprimiu até a Semana 48	2%	9%
Morte	2%	1%
Descontinuou por evento adverso	4%	4%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	10%	8%
* Corresponde às taxas na Semana 48 da Figura acima.		
<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV confirmado de <400 cópias/mL até a Semana 48.		
<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <400 cópias/mL, até a		

Semana 48.

<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.

Descontinuação global até a Semana 48, incluindo pacientes que descontinuaram após a ocorrência de falha virológica, foi de 17% no grupo com KALETRA<sup>®</sup> e de 24% no grupo com nelfinavir.

Ao longo de 48 semanas de tratamento, houve uma proporção estatística e significativamente maior de pacientes no braço com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), em comparação ao braço com nelfinavir, que apresentaram níveis plasmáticos de RNA HIV menores que 400 cópias/mL (75% versus 62%, respectivamente) e RNA HIV <50 cópias/mL (67% versus 52%, respectivamente). A resposta ao tratamento pelos subgrupos de nível basal de RNA HIV é apresentada na tabela a seguir.

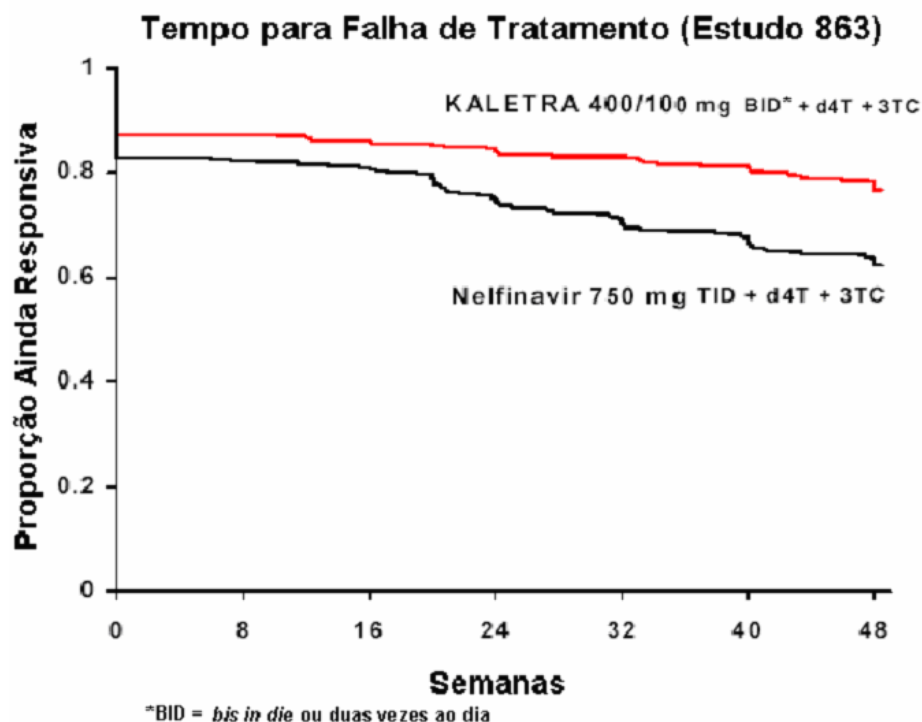
<b>Proporção de Respondedores até a Semana 48 pela Carga Viral Basal (Estudo 863)</b>						
<b>Carga viral basal (cópias/mL do RNA do HIV-1)</b>	<b>KALETRA + d4T + 3TC</b>			<b>Nelfinavir + d4T + 3TC</b>		
	<b>&lt; 400 cópias/mL<sup>1</sup></b>	<b>&lt;50 cópias/mL<sup>2</sup></b>	<b>N</b>	<b>&lt; 400 cópias/mL<sup>1</sup></b>	<b>&lt;50 cópias/mL<sup>2</sup></b>	<b>N</b>
<30.000	74%	71%	82	79%	72%	87
=30.000 a <100.000	81%	73%	79	67%	54%	79
=100.000 a <250.000	75%	64%	83	60%	47%	72
=250.000	72%	60%	82	44%	33%	89

<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram concentração plasmática confirmada do RNA do HIV <400 cópias/mL até a Semana 48.

<sup>2</sup> Pacientes atingiram RNA HIV <50 cópias/mL até a Semana 48.

Ao longo de 48 semanas de tratamento, o aumento médio desde a linha basal na contagem de células CD4 foi de 207 células/mm<sup>3</sup> para o braço com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e de 195 células/mm<sup>3</sup> para o braço com nelfinavir.

A Figura a seguir exibe as estimativas de Kaplan-Meier do tempo para a falha de tratamento no Estudo 863. O tempo até a falha de tratamento foi definido como o menor tempo para que o paciente experimentasse falha virológica (2 valores consecutivos de RNA HIV demonstrando rebote, acima de 400 cópias/mL), um novo evento CDC de Classe C ou descontinuação prematura do estudo.



**Estudo M97-720: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + estavudina + lamivudina<sup>2</sup>**

O Estudo M97-720 foi um ensaio randomizado, cego e multicêntrico avaliando o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas em três diferentes doses (Grupo I: 200/100 mg duas vezes ao dia e 400/100 mg duas vezes ao dia; Grupo II: 400/100 mg duas vezes ao dia e 400/200 mg duas vezes ao dia) mais lamivudina (150 mg duas vezes ao dia) e estavudina (40 mg duas vezes ao dia), em 100 pacientes. Todos os pacientes foram convertidos a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) para o estudo de forma aberta na concentração de 400/100 mg duas vezes ao dia entre as Semanas 48 e 72 do estudo. Os pacientes tinham uma média de idade de 35 anos (faixa: 21 a 59), 70% eram caucasianos e 96% eram do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 era de 338 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 3 a 918 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio basal de RNA HIV-1 era de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 3,3 a 6,3 log<sub>10</sub> cópias/mL).

Ao longo das 360 semanas de tratamento no Estudo 720, a proporção de pacientes com RNA HIV < 400 cópias/mL (< 50 cópias/mL) foi de 61% (59%) [n=100] e o aumento médio correspondente na contagem de células CD4 foi de 501 células/mm<sup>3</sup>. Trinta e nove pacientes (39%) descontinuaram o estudo, incluindo 15 (15%) descontinuações por eventos adversos e uma (1%) morte. Dezoito pacientes demonstraram perda da resposta virológica (2 valores plasmáticos consecutivos para o RNA HIV-1 acima de 400 cópias/mL, um valor de rebote do RNA do HIV-1 seguido por descontinuação, ou falha em atingir o RNA HIV-1 <400 cópias/mL). Análise genotípica de isolados virais foi conduzida nestes pacientes e em 10 pacientes adicionais com valores de RNA HIV-1 isolados > 400 cópias/ml após a semana 24. Os resultados de 19 pacientes



não mostraram mutações primárias ou ativas na protease (aminoácidos nas posições 8, 30, 32, 36, 47, 48, 50, 82, 84 e 90) ou resistência fenotípica a inibidor de protease.

**Estudo M05-730: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos uma vez a dia + tenofovir DF + emtricitabina comparado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes ao dia + tenofovir DF + emtricitabina.**

O Estudo M05-730 foi um ensaio randomizado, aberto e multicêntrico comparando o tratamento de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200 mg uma vez ao dia com tenofovir DF e emtricitabina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia mais tenofovir DF e emtricitabina em 664 pacientes sem tratamento antirretroviral prévio (naive). Os pacientes foram randomizados na razão 1:1 para receber KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200mg uma vez ao dia (n=331) ou KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia (n=331). Uma estratificação adicional foi feita em cada grupo na proporção 1:1 (comprimidos versus cápsulas). Os pacientes que receberam cápsulas foram transferidos para a formulação comprimidos na oitava semana e mantidos na posologia da randomização. Os pacientes receberam 200 mg de emtricitabina e 300 mg de tenofovir DF uma vez ao dia. A média de idade dos pacientes foi de 39 anos (faixa: 19 a 71 anos); 75% eram caucasianos e 78% do sexo masculino.

A contagem celular média basal de CD4 era de 216 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 20 a 775 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio basal de RNA HIV-1 era de 5,0 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 1,7 a 7,0 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados do tratamento randomizado na semana 48 estão presentes na tabela a seguir:

<b>Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 730)</b>		
Resultado	<b>KALETRA® uma vez ao dia + TDF + FTC (N=333)</b>	<b>KALETRA® duas vezes ao dia + TDF + FTC (N=331)</b>
Respondedores <sup>1</sup>	78%	77%
Falha virológica <sup>2</sup>	10%	8%
Rebote	5%	5%
Nunca suprimiu até a Semana 48	5%	3%
Morte	1%	< 1%
Descontinuou por evento adverso	4%	3%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	8%	11%
<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV-1 confirmado de <50 cópias/mL até a Semana 48.		
<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <50 cópias/mL, até a Semana 48.		
<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.		

Até a Semana 48 de terapia, 78% dos pacientes do braço de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez ao dia e 77% do braço KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes ao dia atingiram e mantiveram RNA HIV-1 <50 cópias/mL (95% do intervalo de confiança e diferença de 5,9% para 6,8%). A contagem celular média de CD4+ na Semana 48 foi de 186 células/mm<sup>3</sup> no braço KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez ao dia e 198 células/mm<sup>3</sup> no braço KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes ao dia.

## **- Pacientes com Tratamento Antirretroviral Prévio**

### **Atividade Antiviral de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em Pacientes com Terapia Prévia com Inibidor de Protease**

A relevância clínica da sensibilidade reduzida in vitro a lopinavir foi examinada pela avaliação da resposta virológica à terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com relação ao genótipo e fenótipo viral basal, em 56 pacientes naive para NNRTI\* com RNA HIV superior a 1.000 cópias/mL, a despeito de terapia prévia com pelo menos 2 inibidores de protease, selecionados entre nelfinavir, indinavir, saquinavir e ritonavir (Estudo M98-957). Nesse estudo, os pacientes foram inicialmente randomizados para receber uma de duas doses de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), em combinação com efavirenz e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

\*NNRTI = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ou Inibidor Não-nucleosídeo da Transcriptase Reversa

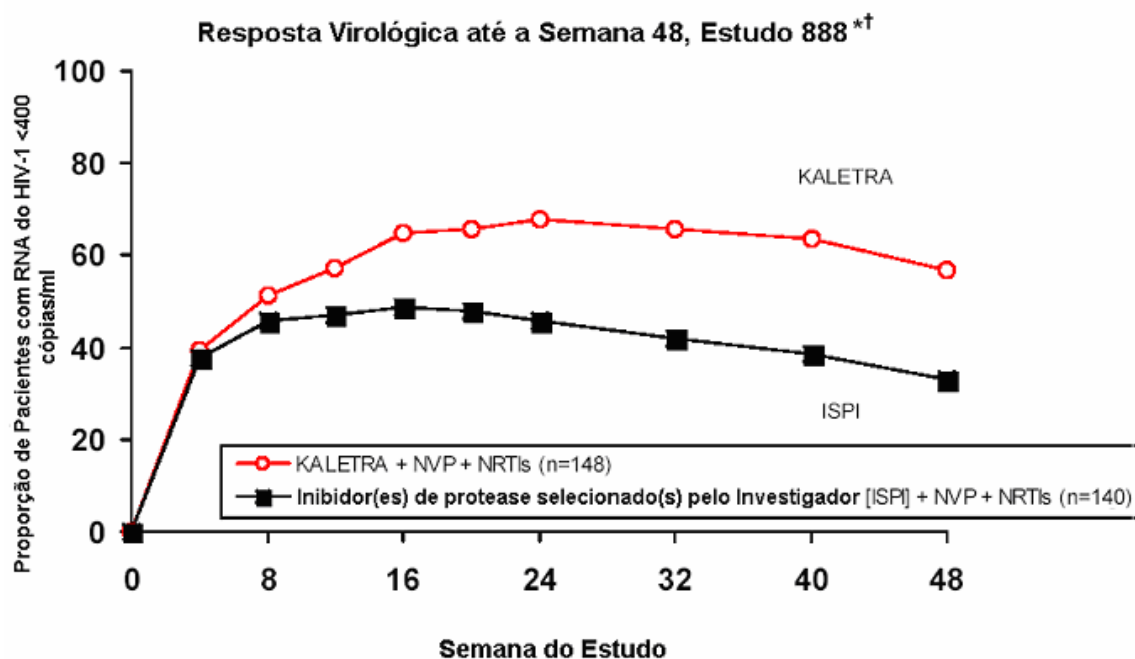
Os valores para a EC<sub>50</sub> de lopinavir contra os 56 isolados virais basais, variaram de números entre 0,5 a 96 vezes mais elevados que a EC<sub>50</sub> contra o tipo selvagem de HIV. Cinquenta e cinco por cento (31/56) destes isolados basais exibiram uma sensibilidade a lopinavir reduzida mais que 4 vezes. Estes 31 isolados tiveram uma redução média na sensibilidade a lopinavir de 27,9 vezes. Após 48 semanas de tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), efavirenz e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, um valor plasmático para o RNA HIV menor que, ou igual a, 400 cópias/mL, foi observado em 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dos pacientes com sensibilidade a lopinavir reduzida, menos que ou igual a 10 vezes; mais que 10 e menos que 40 vezes e mais que, ou igual a, 40 vezes àquela da linha basal, respectivamente. A sensibilidade ao lopinavir foi determinada pela tecnologia de fenotipagem recombinante desenvolvida pela Virologic; o genótipo também foi determinado pela Virologic. Um valor plasmático para o RNA HIV menor que, ou igual a, 50 cópias/mL, foi observado em 81% (22/27), 60% (9/15) e 25% (2/8) nos grupos de pacientes acima, respectivamente.

Há dados insuficientes neste momento para identificar os padrões de mutação associados ao lopinavir nos isolados provenientes de pacientes sob tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Outros estudos são necessários para avaliar a associação entre padrões mutacionais específicos e taxas de resposta virológica.

### **Estudo M98-888: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + nevirapina + ITRNs em comparação a outros inibidores de protease selecionados pelo Investigador + nevirapina + ITRNs<sup>3</sup>**

O Estudo 888 foi um ensaio randomizado, aberto, multicêntrico comparando o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas (400/100 mg duas vezes ao dia) + nevirapina e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa versus outros inibidores de protease selecionados pelo Investigador + nevirapina e inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, em 288 pacientes que já haviam recebido esquema com inibidor de protease único e que nunca haviam recebido inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (NNRTI). Os pacientes tinham uma média de idade de 40 anos (faixa: 18 a 74), 68% eram caucasianos e 86% eram do sexo masculino. A contagem celular basal média de CD4 foi de 322 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 10 a 1.059 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio de RNA HIV-1 à linha basal era de 4,1 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 2,6 a 6,0 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados dos tratamentos randomizados até a Semana 48 são apresentados na figura e na tabela a seguir, respectivamente.



\* Ensaio AMPLICOR HIV-1 MONITOR, da Roche

† Responsivos a cada visita, são os pacientes que haviam atingido e mantido uma concentração de RNA do HIV-1 <400 cópias/ml sem descontinuação naquela visita

Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 888)		
Resultado	KALETRA <sup>®</sup> + nevirapina + ITRNs (N=148)	Inibidor(es) de protease selecionado(s) pelo Investigador + nevirapina + ITRNs (N=140)
Respondedores <sup>*1</sup>	57%	33%
Falha virológica <sup>2</sup>	24%	41%
Rebote	11%	19%
Nunca suprimiu até a Semana 48	13%	23%
Morte	1%	2%
Descontinuou por evento adverso	5%	11%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	14%	13%
* Corresponde às taxas na Semana 48 da Figura acima.		
<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV confirmado de <400 cópias/mL, até a Semana 48.		

<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <400 cópias/mL, até a Semana 48.

<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.

#### **Estudo M97-765: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas duas vezes ao dia + nevirapina + NRTIs<sup>4</sup>**

O Estudo M97-765 foi um ensaio randomizado, cego, multicêntrico, avaliando tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) cápsulas em 2 níveis de dose (400/100 mg duas vezes ao dia e 400/200 mg duas vezes ao dia) mais nevirapina (200 mg duas vezes ao dia) e 2 NRTIs em 70 pacientes que já haviam recebido esquema com inibidor de protease único, que nunca haviam recebido inibidores não-nucleosídeos de transcriptase reversa (NNRTI). Os pacientes tinham uma média de idade de 40 anos (faixa: 22 a 66 anos), 73% eram caucasianos e 90% do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 era 372 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 72 a 807 células/mm<sup>3</sup>) e a concentração plasmática basal média de RNA do HIV-1 era de 4,0 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 2,9 a 5,8 log<sub>10</sub> cópias/mL).

Ao longo de 144 semanas de tratamento no Estudo 765, a proporção de pacientes com RNA HIV <400 (<50) cópias/mL foi de 54% (50%) [n=70] e o correspondente aumento médio na contagem de células CD4 foi de 212 células/mm<sup>3</sup>. 27 pacientes (39%) descontinuaram o estudo, incluindo 9 (13%) descontinuações secundárias a eventos adversos e 2 (3%) óbitos.

#### **Estudo M06-802 KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 800/200 mg uma vez ao dia versus KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 400/100 mg duas vezes ao dia e coadministrados com inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo em pacientes infectados pelo HIV-1 com experiência aos antirretrovirais.**

O estudo M06-802 foi um ensaio randomizado, aberto, comparando-se a segurança, tolerabilidade e atividade antirretroviral de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez ao dia e duas vezes ao dia em 599 pacientes com carga viral detectável enquanto recebiam a terapia antirretroviral. Os pacientes foram randomizados na razão 1:1 para receber KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200mg uma vez ao dia (n=300) ou KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia (n=299). Os pacientes recebiam, pelo menos, dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos selecionados pelo investigador. A média de idade dos pacientes foi de 41 anos (faixa: 21 a 73 anos); 51% eram caucasianos e 66% do sexo masculino. A contagem celular média basal de CD4 era de 254 células/mm<sup>3</sup> (faixa: 4 a 952 células/mm<sup>3</sup>) e o nível plasmático médio basal de RNA HIV-1 era de 4,3 log<sub>10</sub> cópias/mL (faixa: 1,7 a 6,6 log<sub>10</sub> cópias/mL).

A resposta ao tratamento e os resultados dos tratamentos randomizados até a Semana 48 são apresentados na tabela a seguir.

<b>Resultados do Tratamento Randomizado até a Semana 48 (Estudo 802)</b>		
<b>Resultado</b>	<b>KALETRA® uma vez ao dia + ITRNs (N=300)</b>	<b>KALETRA® duas vezes ao dia + ITRNs (N=299)</b>
Respondedores <sup>1</sup>	55%	52%

Falha virológica <sup>2</sup>	25%	28%
Rebote	12%	14%
Nunca suprimiu até a Semana 48	13%	14%
Morte	1%	1%
Descontinuou por evento adverso	4%	6%
Descontinuou por outras razões <sup>3</sup>	15%	14%
<sup>1</sup> Pacientes atingiram e mantiveram RNA HIV-1 confirmado de <50 cópias/mL até a Semana 48.		
<sup>2</sup> Inclui as situações confirmadas de rebotes virais e falhas para atingir <50 cópias/mL, até a Semana 48.		
<sup>3</sup> Inclui perda de acompanhamento, retirada do paciente, não-aderência, violação do protocolo e outras razões.		

#### - Uso Pediátrico

#### **Estudo M98-940<sup>5</sup>: Um estudo aberto de fase I/II de ABT-378/ritonavir em combinação com inibidores de transcriptase reversa em pacientes pediátricos infectados com HIV**

O Estudo M98-940 foi um ensaio aberto e multicêntrico avaliando o perfil farmacocinético, tolerabilidade, segurança e eficácia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral contendo lopinavir 80 mg/mL e ritonavir 20 mg/mL, em 100 pacientes pediátricos naive (44%) e que já haviam sido tratados (56%) com algum antirretroviral. Todos os pacientes eram naive para inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa. Os pacientes foram randomizados ou para 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir por m<sup>2</sup> ou para 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m<sup>2</sup>. Os pacientes naive também receberam lamivudina e estavudina. Os pacientes que já haviam sido tratados receberam nevirapina e até 2 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa.

A segurança, eficácia e perfis farmacocinéticos dos 2 regimes posológicos foram avaliados após 3 semanas de tratamento em cada paciente. Após a análise destes dados, todos os pacientes continuaram sob uma dose de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m<sup>2</sup>. Os pacientes tinham uma média de idade de 5 anos (faixa: 6 meses a 12 anos) com 14% deles sendo menores que 2 anos de idade. A contagem celular basal média de CD4 era de 838 células/mm<sup>3</sup> e a concentração plasmática média basal de RNA HIV-1 era de 4,7 log<sub>10</sub> cópias/mL.

Ao longo das 48 semanas de tratamento, a proporção de pacientes que atingiu e manteve uma concentração plasmática de RNA HIV <400 cópias/mL foi de 80% entre os pacientes naive para antirretrovirais e de 71% entre os pacientes experientes com antirretrovirais. O aumento médio desde a linha basal na contagem celular de CD4 foi de 404 células/mm<sup>3</sup> para os pacientes naive para antirretrovirais e de 284 células/mm<sup>3</sup> para os pacientes experimentados, ao longo da 48 semanas. Descontinuações prematuras foram notadas em 2 (2%) indivíduos antes da Semana 48. Uma destas foi considerada pelo Investigador como “não-relacionada” ao fármaco do estudo, a segunda como “possivelmente” relacionada ao fármaco do estudo.

A seleção de dose para pacientes com 6 meses a 12 anos de idade baseou-se nos resultados a seguir. O regime com 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia sem nevirapina e o regime com 300/75 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia com nevirapina forneceram concentrações plasmáticas de lopinavir similares àquelas obtidas em pacientes adultos recebendo o regime de 400/100 mg duas vezes ao dia (sem nevirapina).

**KONCERT/PENTA 18: Estudo randomizado de farmacocinética, segurança e eficácia do uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos duas vezes por dia *versus* uma vez por dia doseados por peso como parte da combinação da terapia antirretroviral em pacientes pediátricos/crianças, da rede européia, infectados pelo HIV-1 para o tratamento da AIDS**

KONCERT/PENTA 18 é um estudo multicêntrico prospectivo, randomizado e aberto que avaliou o perfil farmacocinético, de eficácia e de segurança de dosagem duas vezes por dia *versus* uma vez por dia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 100/25 mg dosados por peso como parte da terapia antirretroviral combinada (cART) em crianças infectadas com HIV-1 virologicamente suprimidas (n = 173). As crianças foram elegíveis quando elas tinham idade < 18 anos, ≥ 15 kg de peso, recebendo cART que incluía KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ácido ribonucleico (RNA) de HIV-1 < 50 cópias/mL por pelo menos 24 semanas e capazes de engolir comprimidos. Na semana 24, a eficácia e segurança com a dosagem de 2 vezes por dia (n=87) na população pediátrica que recebeu KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos 100/25 mg foi consistente com os estudos de eficácia e a segurança em estudos pediátricos e em adultos anteriores, usando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes por dia.

**Referências Bibliográficas:**

1. Johnson M, Beall G, Badley A, et al. 2000. LPV/r vs. Nelfinavir in Antiretroviral (ARV)-naive subjects: Week 48 comparison in a Phase III Blinded Randomized Clinical Trial. 5<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Oct 2000, F105. Glasgow, UK.
2. Murphy R, da Silva B, McMillan F, et al. Seven Year Follow-up of a Lopinavir/ritonavir (LPV/r)-Based Regimen in Antiretroviral (ARV)-Naive Subjects. 10<sup>th</sup> European Aids Conference (EACS). Poster PE7.9/3. 17-20 Nov, 2005. Dublin, Ireland.
3. Pollard R. Phase 3 Comparison of Lopinavir/ritonavir vs. Investigator-Selected Protease Inhibitors in Single PI-Experienced, NNRTI-Naive Patients: 48-Week Results of Study M98-888. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Nov 14-18, 2004. Glasgow, UK.
4. Benson CA, Deeks SG, Brun SC et al. Safety and antiviral activity at 48 weeks of lopinavir/ritonavir plus nevirapine and 2 nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in human immunodeficiency virus type 1-infected protease inhibitor-experienced patients. J Infect Dis 2002; 185: 599–607.
5. Cahn P, Renz C, Saez-Lorens X, et al for the M98-940. Kaletra™ (ABT-378/ritonavir) in HIV-Infected Children at 72 Weeks. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Buenos Aires, Jul 2001.

Caso haja interesse em conhecer referências bibliográficas e/ou estudos clínicos disponíveis para este medicamento, por favor, entre em contato com o Serviço de Atendimento ao Consumidor - Abbott Center através do telefone 0800 7031050.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Geral:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é uma formulação combinada de lopinavir e ritonavir. O lopinavir é um inibidor das proteases do HIV-1 e do HIV-2. O ritonavir presente na formulação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) inibe o metabolismo mediado pelo CYP3A (citocromo P450 3A) do lopinavir, proporcionando, deste modo, níveis plasmáticos maiores de lopinavir.

### **Farmacodinâmica:**

**Mecanismo de ação:** lopinavir é um inibidor das proteases do HIV-1 e HIV-2. A inibição da protease previne a clivagem da poliproteína gag-pol levando à formação de um vírus imaturo, não infeccioso.

O tempo de início de ação não é aplicável para KALETRA® (lopinavir/ritonavir) uma vez que este medicamento é administrado cronicamente. Com uma dose de 400/100 mg, duas vezes ao dia, as concentrações mínimas de lopinavir são superiores a EC<sub>50</sub> do vírus de tipo selvagem (0,07 mcg / mL) por um fator maior que 50, sugerindo que as concentrações de lopinavir são mantidas para a eficácia em todo o intervalo de doses.

**Atividade antiviral in vitro:** a atividade antiviral de lopinavir foi avaliada in vitro contra cepas laboratoriais e clínicas do HIV em linhagens de células linfoblásticas e isolados clínicos do HIV em linfócitos periféricos de sangue, infectados agudamente. Na ausência do soro humano, a CE<sub>50</sub> (concentração eficaz 50%) de lopinavir contra cinco cepas laboratoriais diferentes de HIV-1 variou de 10 a 27 nM (0,006 a 0,017 mcg/mL, 1 mcg/mL equivalente a 1,6 µM) e variou de 4 a 11 nM (0,003 a 0,007 mcg/mL) contra vários isolados clínicos de HIV-1 (n=6). Na presença de 50% de soro humano, a CE<sub>50</sub> do lopinavir contra essas 5 cepas laboratoriais variou de 65 a 289 nM (0,04 a 0,18 mcg/mL), representando uma atenuação de 7 a 11 vezes. Estudos sobre a atividade da combinação de substâncias com lopinavir e outros inibidores de proteases ou inibidores da transcriptase reversa não foram completados.

**Resistência:** isolados de HIV-1 com sensibilidade reduzida ao lopinavir foram selecionados in vitro. A presença do ritonavir não parece influenciar a seleção de vírus resistentes ao lopinavir in vitro.

Ainda não foi caracterizada a seleção de resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) no tratamento antirretroviral em pacientes que nunca receberam antirretrovirais. Em um estudo de fase III envolvendo 653 pacientes que nunca haviam recebido tratamento antirretroviral (Estudo 863), foram analisados os isolados virais plasmáticos de cada paciente em tratamento que apresentou HIV plasmático maior do que 400 cópias/mL nas semanas 24, 32, 40 e/ou 48. Nenhuma evidência de resistência genotípica ou fenotípica a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi observada em 37 pacientes avaliáveis tratados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) (0%). Evidência de resistência genotípica a nelfinavir, definida como a presença de mutação D30N e/ou L90M na protease do HIV, foi observada em 25/76 (33%) dos pacientes avaliáveis tratados com nelfinavir. A seleção de resistência a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes pediátricos que nunca haviam recebido tratamento antirretroviral (Estudo 940), parece ser consistente com aquela vista em pacientes adultos (Estudo 863).

Resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi observada em pacientes que fizeram uso prévio de outros inibidores de protease antes da terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Em estudos de Fase II com 227 pacientes que nunca haviam recebido tratamento com antirretroviral e multiexperimentados com inibidores de protease, 4 de 23 pacientes com carga viral maior que 400 cópias/mL após tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por 12 a 100 semanas, mostraram sensibilidade significativamente reduzida ao lopinavir em comparação aos correspondentes isolados virais basais. Três desses pacientes haviam recebido previamente



tratamento com um único inibidor de protease (nelfinavir, indinavir ou saquinavir) e um paciente havia recebido tratamento com múltiplos inibidores de proteases (indinavir, saquinavir e ritonavir). Os quatro pacientes apresentavam pelo menos 4 mutações associadas à resistência ao inibidor de protease imediatamente antes do tratamento com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). Depois da replicação viral, todos os isolados desses pacientes continham mutações adicionais, algumas das quais são sabidamente associadas à resistência a inibidores de protease. Entretanto, os dados são insuficientes até o momento para identificar padrões de mutação associada ao lopinavir em isolados de pacientes em tratamento com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). A avaliação desses padrões de mutação está em estudo.

#### **Resistência cruzada:**

**Estudos pré-clínicos:** entre os inibidores de proteases foram observados vários graus de resistência cruzada. Foi determinada a atividade in-vitro do lopinavir contra isolados clínicos de pacientes previamente tratados com um único inibidor de protease. Isolados que apresentaram sensibilidade reduzida acima de 4 vezes, ao nelfinavir (n=13) e saquinavir (n=4), apresentaram sensibilidade reduzida abaixo de 4 vezes ao lopinavir. Isolados com sensibilidade reduzida acima de 4 vezes ao indinavir (n=16) e ritonavir (n=3) apresentaram a média de redução de sensibilidade de 5,7 e 8,3 vezes em relação ao lopinavir, respectivamente. Isolados de pacientes previamente tratados com dois ou mais inibidores de protease apresentaram maior redução da sensibilidade ao lopinavir, conforme descrito no item “Resultados de Eficácia: Atividade antiviral do KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) em pacientes previamente tratados com inibidores de protease”.

**Resistência cruzada durante tratamento com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir):** dispõe-se de pouca informação a respeito da resistência cruzada de vírus selecionados durante o tratamento com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). Isolados de quatro pacientes tratados previamente com um ou mais inibidores de protease que desenvolveram resistência fenotípica ao lopinavir durante o tratamento com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), tanto permaneceram com a resistência cruzada ou desenvolveram resistência cruzada ao ritonavir, indinavir e nelfinavir. Todos os vírus permaneceram completamente sensíveis ou apresentaram sensibilidade modestamente reduzida ao amprenavir (resistência de até 8,5 vezes concomitante a 99 vezes ao lopinavir). Os isolados virais de dois indivíduos sem tratamento prévio ao saquinavir permaneceram completamente sensíveis ao saquinavir.

**Correlatos genotípicos de resposta virológica reduzida em pacientes com tratamento antirretroviral prévio iniciando terapia combinada com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir):** a resposta virológica a KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) mostrou-se afetada pela presença de três ou mais das seguintes substituições aminoácidas na protease basal: L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V. A tabela abaixo mostra a resposta virológica de 48 semanas (RNA HIV menor que 400 cópias/ mL) de acordo com as mutações da resistência de inibição de protease basal acima mencionadas nos Estudos 888 e 765 e Estudo 957:

**Resposta virológica (RNA HIV menor que 400 cópias/ mL) na Semana 48 pela susceptibilidade basal de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e pelo número de substituições de protease associado à resposta a KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir)<sup>1</sup>**

Número de mutações do inibidor de protease na linha basal	Estudo 888 (tratamento prévio com inibidor de protease único <sup>2</sup> , NNRTI-sem tratamento) n=130	Estudo 765 (tratamento prévio com inibidor de protease único <sup>3</sup> , NNRTI-sem tratamento) n=56	Estudo 957 (tratamento prévio com inibidores de protease múltiplos <sup>4</sup> , NNRTI-sem tratamento) n=50
0-2	76/130 (74%)	34/45 (76%)	19/20 (95%)
3-5	13/26 (50%)	8/11 (73%)	18/26 (69%)
6 ou mais	0/1 (0%)	n/a	1/4 (25%)
<sup>1</sup> Substituições consideradas na análise incluem L10F/I/R/V, K20M/N/R, L24I, L33F, M36I, I47V, G48V, I54L/T/V, V82A/C/F/S/T e I84V. <sup>2</sup> 43% indinavir, 42% nelfinavir, 10% ritonavir, 15% saquinavir. <sup>3</sup> 41% indinavir, 38% nelfinavir, 4% ritonavir, 16% saquinavir. <sup>4</sup> 86% indinavir, 54% nelfinavir, 80% ritonavir, 70% saquinavir			

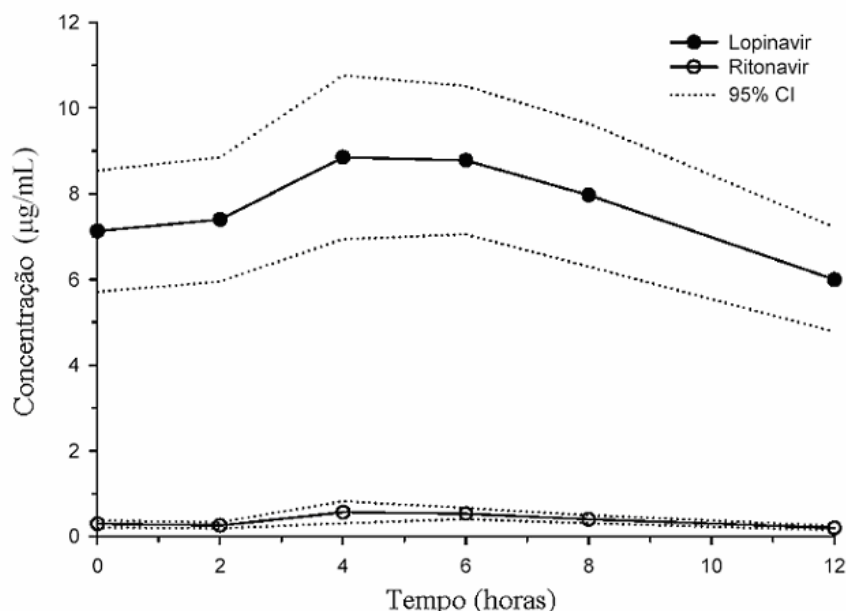
#### Farmacocinética:

As propriedades farmacocinéticas do lopinavir coadministrado com ritonavir foram avaliadas em voluntários adultos saudáveis e em pacientes infectados pelo HIV; e não foram observadas diferenças substanciais entre os 2 grupos. O lopinavir é completamente metabolizado pelo CYP3A. O ritonavir inibe o metabolismo do lopinavir, aumentando, deste modo, os níveis plasmáticos de lopinavir. Nos estudos, a administração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg, duas vezes ao dia, proporcionou concentrações plasmáticas médias no estado de equilíbrio (steady-state) 15 a 20 vezes maiores do que aquelas com ritonavir, em pacientes infectados pelo HIV. Os níveis plasmáticos de ritonavir são menos de 7% daqueles obtidos após a administração de 600 mg de ritonavir duas vezes ao dia. A CE<sub>50</sub> antiviral do lopinavir in vitro é aproximadamente 10 vezes menor do que a do ritonavir. Deste modo, a atividade antiviral de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) é devida ao lopinavir.

A Figura a seguir mostra as concentrações plasmáticas médias obtidas no estado de equilíbrio de lopinavir e ritonavir, após KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia com alimentação por 3 semanas; dado este proveniente de um estudo farmacocinético em indivíduos adultos infectados com HIV (n=19).

As concentrações plasmáticas de lopinavir e ritonavir após a administração de 2 comprimidos de 200/50 mg, são equivalentes àsquelas de 3 cápsulas de 133/33 mg sob condição de não-jejum, com menos variabilidade farmacocinética.

**Concentrações Plasmáticas Médias no Estado de Equilíbrio com Intervalos de Confiança (CI) de 95% para Indivíduos Adultos Infectados com HIV (N=19)**



**Absorção:** em um estudo de farmacocinética com 19 pacientes infectados pelo HIV, a administração múltipla de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg, duas vezes ao dia, com alimentos, durante 3 semanas produziu uma concentração plasmática pico ( $C_{\text{máx}}$ ) (média  $\pm$  desvio padrão) de  $9,8 \pm 3,7$  µg/mL, que ocorreu aproximadamente 4 horas após a administração. A concentração média no estado de equilíbrio antes da dose matinal foi de  $7,1 \pm 2,9$  µg/mL e a  $C_{\text{min}}$  no intervalo da dose foi de  $5,5 \pm 2,7$  µg/mL. A AUC do lopinavir durante um período de administração de 12 horas foi em média de  $92,6 \pm 36,7$  µg.h/mL. A biodisponibilidade absoluta de lopinavir em fórmula combinada com ritonavir não foi determinada em humanos. Sob condições pós-prandiais (500 kcal/ 25% proveniente de gordura), as concentrações de lopinavir foram similares na administração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) cápsulas e solução oral. Na administração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) em jejum, a AUC e a  $C_{\text{máx}}$  do lopinavir foram 22% menores para o KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral em relação às cápsulas.

**Efeitos da alimentação sobre a absorção oral:** KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) cápsulas e solução oral foram bioequivalentes em condições pós-prandiais (refeição com teor moderado de gordura). A administração de uma dose única de 400/100 mg de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) cápsulas com uma refeição com teor moderado de gordura (500-682 Kcal, 23 a 25% de calorias provenientes de gordura) foi associada com um aumento médio de 48% e 23% na AUC e na  $C_{\text{máx}}$  do lopinavir, respectivamente, em relação ao jejum. Para KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral os aumentos correspondentes na AUC e na  $C_{\text{máx}}$  de lopinavir foram de 80% e 54%, respectivamente. A administração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) com uma refeição rica em gorduras (872 Kcal, 56% provenientes de gordura) aumentou a AUC e a  $C_{\text{máx}}$  do lopinavir em 97% e 43%, respectivamente, para as cápsulas e 130% e 56%, respectivamente, para a solução oral. Para aumentar a biodisponibilidade e minimizar a variabilidade, KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) deve ser tomado com as refeições.

**Distribuição:** no estado de equilíbrio, lopinavir está aproximadamente 98-99% ligado a proteínas plasmáticas. O lopinavir se liga tanto à alfa-1 glicoproteína ácida quanto à albumina, no entanto, tem maior afinidade pela alfa-1 glicoproteína ácida. No estado de equilíbrio, a ligação de lopinavir a proteínas permanece constante em todas as concentrações observadas após a administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), 400/100 mg, duas vezes ao dia, e é similar em voluntários saudáveis e pacientes HIV- positivos.

**Metabolismo:** experiências in vitro com microsomas hepáticos humanos indicam que lopinavir sofre principalmente metabolismo oxidativo. Lopinavir é extensamente metabolizado pelo sistema citocromo P450 hepático, quase que exclusivamente pela isoenzima CYP3A. O ritonavir é um potente inibidor do CYP3A, inibindo o metabolismo do lopinavir e, deste modo, aumentando os níveis plasmáticos de lopinavir. Um estudo com lopinavir marcado com  $^{14}\text{C}$  em humanos mostrou que 89% da radioatividade plasmática após uma administração única de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/ 100 mg foi decorrente da droga-mãe. Pelo menos 13 metabólitos oxidativos de lopinavir foram identificados no ser humano. O ritonavir mostrou induzir enzimas metabólicas, resultando na indução de seu próprio metabolismo. As concentrações de lopinavir antes da administração diminuem com o tempo com a administração múltipla, estabilizando após cerca de 10 a 16 dias.

**Eliminação:** após uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir marcados com  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente  $10,4 \pm 2,3\%$  e  $82,6 \pm 2,5\%$  de uma dose administrada de lopinavir marcado com  $^{14}\text{C}$  pode ser encontrado na urina e nas fezes, respectivamente, depois de 8 dias. Lopinavir inalterado correspondeu a aproximadamente 2,2% e 19,8% da dose administrada na urina e fezes, respectivamente. Após múltiplas doses, menos de 3% da dose de lopinavir é excretada inalterada pela urina. A depuração aparente (CL/F) do lopinavir é  $5,98 \pm 5,75 \text{ L/h}$  (média  $\pm$  desvio padrão, n= 19).

#### Efeitos no Eletrocardiograma:

O intervalo QTcF foi avaliado em um estudo controlado cruzado, randomizado, placebo e ativo (moxifloxacina 400 mg/uma vez ao dia), com 39 adultos saudáveis, com 10 medidas durante 12 horas no Dia 3. A média de diferença máxima (intervalo de confiança superior a 95%) no QTcF do placebo foi de 3,6 (6,3) mseg e 13,1 (15,8) mseg para lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia e 800/200 mg duas vezes ao dia, respectivamente. Os dois regimes resultaram em exposições no Dia 3 de, aproximadamente, 1,5 a 3 vezes maior que as observadas com as doses recomendadas nas terapias de dose única diária e duas doses diárias no estado de equilíbrio. Nenhum voluntário teve um aumento na QTcF  $> 60 \text{ mseg}$  da baseline ou um intervalo QTcF que excedesse o limite clinicamente relevante de 500 mseg.

Um discreto prolongamento no intervalo PR também foi verificado em voluntários recebendo lopinavir/ritonavir durante o mesmo estudo no Dia 3. O intervalo PR máximo foi de 286 mseg e não houve bloqueio cardíaco de segundo ou terceiro grau em voluntários deste estudo.

#### Carcinogênese e mutagênese:

Estudos de longo prazo sobre carcinogênese com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em ratos revelaram a indução não-geotóxica, não-mitogênica de tumores hepáticos, geralmente considerados de baixo risco em humanos. Estudos de carcinogênese em ratos não se mostraram tumorigênicos. O lopinavir não se mostrou mutagênico ou clastogênico em uma bateria de ensaios

in vitro, incluindo o teste de Ames de mutação bacteriana reversa, o teste de linfoma em camundongos e testes de aberração cromossômica em linfócitos humanos. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi mutagênico ou clastogênico em testes in vivo com micronúcleos de camundongos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao lopinavir, ritonavir ou a qualquer componente da formulação.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado com outros fármacos cuja depuração é altamente dependente do CYP3A e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas com eventos graves e/ou com risco de morte.

Os medicamentos que não devem ser administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) são listados na tabela a seguir:

<b>Medicamentos que não devem ser coadministrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir)</b>	
<b>Classe do medicamento</b>	<b>Medicamentos da classe que não devem ser coadministrados</b>
antagonistas alfa1- adrenoceptores	cloridrato de alfuzosina
antibióticos	ácido fusídico
anti-histamínicos	astemizol, terfenadina
antipsicóticos	blonanserina
benzodiazepínicos	midazolam, triazolam
derivados do ergot	ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina
agentes que atuam na motilidade gastrointestinal	cisaprida
produtos herbais	Erva de São João - <i>Hypericum perforatum</i>
inibidores de HMG-CoA redutase	lovastatina, sinvastatina
agonistas de longa duração de beta-adrenoceptores	salmeterol
neurolépticos	pimozida
inibidores da enzima PDE5	sildenafil* – somente quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar
* Ver seção ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS para coadministração de sildenafil em pacientes com disfunção erétil.	

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **Interações Medicamentosas:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um inibidor da isoenzima CYP3A (citocromo P450 3A), tanto in vitro, como in vivo. A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com fármacos primariamente metabolizados pela CYP3A (ex.: bloqueadores de canais de cálcio derivados da diidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossuppressores e inibidores de PDE5) pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas destes fármacos que podem aumentar ou prolongar seus efeitos terapêuticos e adversos.

**antimicobacterianos:** rifampicina não deve ser utilizada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir, o que pode diminuir significativamente seu efeito terapêutico.

A coadministração de bedaquilina com forte inibidor da CYP3A4 pode aumentar a exposição sistêmica da bedaquilina, que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bedaquilina. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente se o benefício da coadministração for superior ao risco.

**antipsicóticos:** deve-se ter cautela no uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e quetiapina. Devido à inibição da enzima CYP3A por lopinavir/ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina, podendo levar a efeitos tóxicos relacionados a este antipsicótico (veja Interações Medicamentosas).

**corticosteróides:** o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela enzima CYP3A4, como budesonida, não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal. O uso concomitante de propionato de fluticasona e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar significativamente a concentração de propionato de fluticasona e reduzir os níveis séricos de cortisol. Efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram reportados quando houve a coadministração com propionato de fluticasona ou budesonida inalatória ou intranasal.

**inibidores de PDE5:** a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com avanafil não é recomendada. Deve-se ter cautela ao prescrever sildenafil, tadalafila e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É esperado que a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e inibidores de PDE5 aumente substancialmente a concentração destes agentes, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão e ereção prolongada. O uso concomitante de sildenafil e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado em casos de hipertensão arterial pulmonar.

**produtos fitoterápicos:** erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de lopinavir e de outros inibidores de protease e, portanto, o uso concomitante não é indicado. Esta associação pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência ao lopinavir ou à classe de inibidores de protease.

**inibidores da HMG-CoA redutase:** o uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado.

Deve-se ter cautela ao utilizar inibidores de protease, inclusive KALETRA® (lopinavir/ritonavir), concomitantemente a rosuvastatina ou outros inibidores de HMG-CoA redutase que são altamente dependentes do metabolismo CYP3A4, tais como a atorvastatina, já que esta combinação pode aumentar o potencial para reações graves, como a miopatia, incluindo rabdomiólise.

**tipranavir:** em um estudo clínico de exposição a terapia combinada com dois inibidores da protease em pacientes adultos infectados pelo HIV anteriormente submetidos a múltiplas terapias, a coadministração de tipranavir (500mg duas vezes ao dia) e ritonavir (200 mg duas vezes ao dia) e de KALETRA® (lopinavir/ritonavir 400/100mg duas vezes ao dia), resultou em uma redução de 55% a 70% da AUC e C<sub>min</sub> de lopinavir, respectivamente. Portanto, a administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e tipranavir com baixa dose de ritonavir não é recomendada.

### Toxicidade em recém-nascidos prematuros

Uma dose segura e eficaz de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral na população de recém-nascidos prematuros não foi estabelecida. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral contém o excipiente álcool (42,4% v/v) e propilenoglicol (15,3% p/v). KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral não deve ser utilizado por recém-nascidos prematuros no período imediato ao pós-natal devido à possibilidade de toxicidade. O etanol inibe competitivamente o



metabolismo do propilenoglicol podendo levar a concentrações elevadas de propilenoglicol. Recém-nascidos prematuros podem apresentar um risco aumentado de reações adversas associadas ao propilenoglicol devido à habilidade diminuída de metabolização do propilenoglicol, levando ao seu acúmulo e eventos adversos potenciais. Para todos os medicamentos, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral, as quantidades totais de álcool e propilenoglicol que são dadas a crianças, devem ser levadas em consideração, para evitar toxicidade destes excipientes. As crianças devem ser cuidadosamente monitoradas para aumentos da osmolalidade sérica e creatinina sérica, e para a toxicidade relacionada ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral, incluindo: hiperosmolalidade, com ou sem acidose láctica, toxicidade renal, depressão do SNC (incluindo adormecimento, coma e apneia), convulsões, hipotonia, arritmias cardíacas e alterações no ECG, e hemólise. Casos de risco à vida na pós-comercialização foram relatados como toxicidade cardíaca (incluindo bloqueio AV total, bradicardia e cardiomiopatia), acidose láctica, insuficiência renal aguda, depressão do SNC e complicações respiratórias levando a morte, predominantemente em recém-nascidos prematuros, recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral.

#### **Diabetes mellitus /hiperglicemia:**

Foi relatado aparecimento de diabetes mellitus, exacerbação de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia durante a farmacovigilância pós-comercialização em pacientes infectados pelo HIV que receberam tratamento com inibidores de protease. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou de hipoglicemiantes orais para o tratamento destes eventos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética. Nos pacientes que descontinuaram a terapia com inibidores de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Como estes eventos foram relatados espontaneamente durante a prática clínica, não pôde ser estimada a sua frequência e uma relação causal entre a terapia com inibidores de protease e estes eventos não foi estabelecida. Deve-se considerar amonitoração da glicemia.

#### **Pancreatite:**

Foi observada pancreatite em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir), incluindo aqueles que desenvolveram elevações acentuadas dos triglicérides. Foram observados alguns casos de óbito. Embora uma relação causal com o KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não tenha sido estabelecida, a elevação acentuada de triglicérides é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite, e pacientes com história prévia de pancreatite podem apresentar risco aumentado para recorrência durante o tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

#### **Insuficiência hepática:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é metabolizado principalmente pelo fígado. Portanto, deve haver cuidado quando este produto é administrado a pacientes com insuficiência hepática. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave. Dados de farmacocinética sugerem aumento na concentração plasmática do lopinavir de aproximadamente 30%, bem como uma diminuição da ligação de proteínas plasmáticas em pacientes coinfectados por HCV e HIV e com insuficiência hepática leve a moderada. Pacientes com hepatite B ou C ou com acentuadas elevações nas transaminases antes do tratamento, podem ter risco aumentado de elevação nas transaminases. Na pós-comercialização do produto, houve relatos de disfunção hepática, incluindo alguns óbitos, geralmente, ocorridos em pacientes com AIDS em fase avançada, utilizando múltiplos medicamentos concomitantemente e em vigência de hepatite crônica ou cirrose. Não foi estabelecida uma relação causal com a terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir).



Foram relatadas transaminases elevadas, com ou sem níveis elevados de bilirrubina em pacientes HIV-1 mono-infectados ou não infectados, após 07 dias do início da terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em conjunto com outros agentes antirretrovirais. Em alguns casos, a disfunção hepática foi grave; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal definitiva com o tratamento de KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Deve ser considerado maior monitoramento das transaminases (AST/ALT) nestes pacientes, especialmente durante os primeiros meses de tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

#### **Resistência / Resistência cruzada:**

Foram observados vários graus de resistência cruzada entre inibidores de protease. O efeito do tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) sobre a eficácia de inibidores de protease administrados subsequentemente está sendo investigado.

#### **Hemofilia:**

Há relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas cutâneos e hemartrose espontâneos em pacientes com hemofilia tipo A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reiniciado. Não foram estabelecidos o mecanismo de ação nem a relação causal entre a terapia com inibidores da protease e estes eventos.

#### **Prolongamento do intervalo PR:**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) mostrou causar discreto e assintomático prolongamento do intervalo PR em alguns pacientes. De acordo com dados de farmacovigilância pós comercialização, raros casos de bloqueio AV de segundo ou terceiro grau em pacientes com insuficiência cardíaca estrutural subjacente e anormalidades do sistema de condução pré-existente ou pacientes recebendo medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo PR (como verapamil ou atazanavir) foram reportados em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir), que deve ser utilizado com cautela nestes pacientes (veja características farmacológicas – efeitos no eletrocardiograma).

#### **Redistribuição de gordura:**

Redistribuição ou acúmulo de gordura corpórea, incluindo obesidade central, aumento da gordura dorso-cervical (giba de búfalo), emagrecimento periférico e da face, aumento das mamas e aparência cushingóide foram observados em pacientes que receberam terapia antirretroviral. O mecanismo e as consequências destes eventos em longo prazo são desconhecidos até o presente. Não foi estabelecida uma relação causal.

#### **Elevação de lipídeos:**

O tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em aumentos nas concentrações de colesterol total e triglicérides. Dosagens de colesterol e triglicérides devem ser realizadas antes de iniciar a terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e periodicamente durante o tratamento. Desordens lipídicas devem ser tratadas quando clinicamente indicado. Veja na seção Inibidores da HMG-CoA redutase informações adicionais sobre interações medicamentosas potenciais de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com inibidores da HMG-CoA redutase.

#### **Síndrome de reconstituição imunológica:**

Tal síndrome foi relatada em pacientes infectados pelo HIV tratados com terapia antirretroviral combinada, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico se recupera, pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas

latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, ou tuberculose), podendo necessitar de avaliação e tratamentos adicionais.

Alterações autoimunes (como Doença de Graves, polimiosite e Síndrome de Guillain-Barré) também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

**Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus ao tratamento da infecção pelo HIV e falha terapêutica.**

### Cuidados e advertências para populações especiais

**Sexo e etnia:** não foram observadas diferenças relacionadas à idade ou ao sexo em pacientes adultos. Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente importantes relacionadas à etnia.

**Uso em crianças:** a farmacocinética de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 300/75 mg/m<sup>2</sup> e 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, foi estudada em um total de 53 pacientes pediátricos, com idades de 6 meses a 12 anos. O esquema posológico de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia sem nevirapina e o de 300/75 mg/m<sup>2</sup> 2 vezes ao dia com nevirapina proporcionaram concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes àsquelas obtidas em pacientes adultos recebendo 400/100 mg duas vezes ao dia, sem nevirapina. A AUC, a C<sub>máx</sub> e a C<sub>min</sub> de lopinavir no estado de equilíbrio, foram 72,6 ± 31,1 µg•h/mL, 8,2 ± 2,9 e 3,4 ± 2,1 µg/mL, respectivamente, após 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), duas vezes ao dia, sem nevirapina (n=12) e foram 85,8 ± 36,9 µg•h/mL, 10,0 ± 3,3 e 3,6 ± 3,5 µg/mL, respectivamente, após 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com nevirapina (n=12). O regime posológico de nevirapina foi 7 mg/ kg, duas vezes ao dia (6 meses a 8 anos) ou 4 mg/ kg, duas vezes ao dia (maior que 8 anos).

Os perfis de segurança e farmacocinética não foram estabelecidos para pacientes com menos de 6 meses de idade. Para uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral na pediatria, veja as seções Advertências e Precauções, Posologia e Superdose. Em pacientes infectados pelo HIV com idades entre 6 meses e 18 anos, o perfil de eventos adversos observado durante um ensaio clínico foi semelhante ao observado em pacientes adultos. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma vez ao dia na população pediátrica.

**Uso em idosos:** a farmacocinética de lopinavir não foi estudada em pacientes idosos. Os estudos clínicos com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se estes respondem diferentemente ao tratamento em relação a indivíduos mais jovens. Em geral, deve-se ter cuidado na administração e monitoramento de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes idosos devido à maior frequência de função hepática, renal ou cardíaca diminuídas e de doenças ou outros tratamentos medicamentosos concomitantes.

**Gravidez, fertilidade e reprodução:** lopinavir em combinação com ritonavir numa razão de 2:1 não teve efeito sobre a fertilidade em ratos machos e fêmeas nas doses máximas alcançáveis que produzam exposição ao fármaco comparáveis ou ligeiramente menores que as obtidas com doses terapêuticas de 10/5, 30/15 ou 100/50 mg/kg/dia. Baseados em medidas da AUC, a exposição a doses elevadas em ratos foram de aproximadamente 0,7 vezes para o lopinavir e 1,8 vezes para o ritonavir das exposições em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (400/100 mg 12/12h). Não foram observadas malformações relacionadas com o tratamento quando lopinavir/ritonavir foi administrado a ratas ou coelhas prenhas. Toxicidade de desenvolvimento embrionário ou fetal observada em ratos (reabsorções precoces, viabilidade fetal reduzida, peso fetal reduzido, aumento da incidência de variações esqueléticas e retardo da ossificação esquelética) ocorreu numa dose tóxica materna (100/50 mg/kg/dia). Baseados em medidas da AUC em ratos, a exposição a doses

de 100/50 mg/kg/dia foram de aproximadamente 0,7 vezes para o lopinavir e 1,8 vezes para o ritonavir para machos e fêmeas, se comparados às exposições em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (400/100 mg 12/12h). Em um estudo com ratos peri e pós-natal, toxicidade no desenvolvimento (menor sobrevivência de filhotes do nascimento ao 21º dia de vida) ocorreu com doses de maiores ou iguais a 40/20 mg/kg/dia.

Não foi observada toxicidade embrionária ou fetal no desenvolvimento de coelhos com doses maternas tóxicas (80/40 mg/kg/dia). Baseando-se nas medidas da AUC em coelhos, a exposição a doses de 80/40 mg/kg/dia foi de aproximadamente 0,6 vezes para o lopinavir e 1,0 vez para o ritonavir para machos e fêmeas, comparando-se às exposições em humanos nas doses terapêuticas recomendadas (400/100 mg 12/12h). Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Na farmacovigilância pós-comercialização através do Registro de Gravidez Antirretroviral, estabelecida desde Janeiro de 1989, não foi relatado aumento no risco de defeitos congênitos entre as mais de 600 mulheres exposta ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) no primeiro trimestre. A prevalência de defeitos congênitos após a exposição de lopinavir em qualquer trimestre é comparável à prevalência observada na população geral. Não foi visto nenhum padrão de defeitos congênitos sugestivos de uma etiologia comum. Considerando que os estudos de reprodução animal nem sempre podem prever a resposta humana, KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser usado durante a gravidez somente quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos.

#### **Categoria de risco: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.**

**Uso na lactação:** devido ao potencial de transmissão do HIV e possíveis reações adversas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) nos lactentes, as mães devem ser instruídas a não amamentar enquanto estiverem recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Estudos em ratos demonstraram que o lopinavir é excretado no leite. É desconhecido se o lopinavir é excretado no leite humano.

**Uso em pacientes com insuficiência renal:** a farmacocinética do lopinavir não foi estudada em pacientes com insuficiência renal, entretanto, como a depuração do lopinavir é insignificante não é esperada uma diminuição na depuração destes pacientes.

**Uso em pacientes com insuficiência hepática:** o lopinavir é metabolizado e eliminado principalmente pelo fígado. Doses múltiplas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia para pacientes coportadores de HIV e HCV com insuficiência hepática leve a moderada, resultaram em aumento de 30% de AUC de lopinavir e um aumento de 20% de  $C_{max}$  comparados com pacientes portadores de HIV com função hepática normal. Adicionalmente, a ligação com proteínas plasmáticas do lopinavir foi menor em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada comparado com os controles (99,0 vs. 99,31%, respectivamente). KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um inibidor do CYP3A (citocromo P450 3A) tanto in vitro como in vivo. A administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fármacos metabolizados principalmente pelo CYP3A (ex.: bloqueadores de canal de cálcio derivados da diidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossuppressores e inibidores de PDE5) pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas destes fármacos, que podem aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e adversos. Agentes que são extensamente metabolizados pelo CYP3A e que apresentam metabolismo de primeira passagem alto, parecem ser os mais

suscetíveis a grandes aumentos na AUC (maior que 3 vezes) quando administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Os fármacos que são especificamente contraindicados por causa da magnitude da interação e potencial para eventos adversos sérios são listados em **CONTRAINDICAÇÕES**.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado com medicações que são altamente dependentes do metabolismo da CYP3A para o seu clearance e onde as suas concentrações plasmáticas elevadas estão associados a eventos adversos sérios (veja **CONTRAINDICAÇÕES**).

A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fármacos que induzem a CYP3A pode diminuir as concentrações plasmáticas de lopinavir e reduzir seu efeito terapêutico. Embora não notado com cetozonazol, a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e outros fármacos que inibem a CYP3A, pode aumentar as concentrações plasmáticas de lopinavir.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não inibe a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2 em concentrações clinicamente relevantes.

Foi mostrado que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) in vivo pode induzir o seu próprio metabolismo e aumentar a biotransformação de algumas drogas metabolizadas por enzimas do citocromo P450 e por glicuronidação.

Estudos de interação medicamentosa foram realizados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fármacos que são coadministrados e alguns outros fármacos comumente usados como indicadores de interações farmacocinéticas. Os efeitos da coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) sobre a AUC,  $C_{\max}$  e  $C_{\min}$  estão resumidos nas Tabelas a seguir. Os efeitos de outros fármacos sobre o ritonavir não são mostrados, já que estes geralmente correlacionam-se com aqueles observados com lopinavir (se as concentrações de lopinavir diminuírem, as concentrações de ritonavir também serão diminuídas), a menos que indicado de outra maneira no rodapé das tabelas.

<b>Interações Farmacológicas</b>						
<b>Parâmetros Farmacocinéticos para lopinavir na Presença dos Fármacos Coadministrados</b>						
<b>Fármaco Coadministra do</b>	<b>Dose do Fármaco Coadministra do (mg)</b>	<b>Dose de KALETRA® (mg)</b>	<b>n</b>	<b>Razão (com/sem Fármaco Coadministrado) dos Parâmetros Farmacocinéticos de lopinavir (90% intervalo confiança); Nenhum Efeito = 1,00</b>		
				$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$
amprenavir	750 2x/dia; 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 21 dias	12	0,72 (0,65; 0,79)	0,62 (0,56; 0,70)	0,43, (0,34; 0,56)
atorvastatina	20 1x/dia 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,90 (0,78; 1,06)	0,90 (0,79; 1,02)	0,92 (0,78; 1,10)
boceprevir	800 3x/dia; 6 dias	Comprimido 400/100 2x/dia; 22 dias	39	0,70 (0,65; 0,77)	0,66 (0,60; 0,72)	0,57 (0,49; 0,65)
efavirenz <sup>1</sup>	600 QHS; 9 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 9 dias	11, 7*	0,97 (0,78; 1,22)	0,81 (0,64; 1,03)	0,61 (0,38; 0,97)

	600 QHS; 9 dias	Comprimido 500/125 2x/dia; 10 dias	19	1,12 (1,02; 1,23)	1,06 (0,96; 1,17)	0,90 (0,78; 1,04)
	600 QHS; 9 dias	Comprimido 600/150 2x/dia; 10 dias	23	1,36 (1,28 – 1,44)	1,36 (1,28 – 1,44)	1,32 (1,21 – 1,44)
cetoconazol	Dose única 200	Cápsula 400/100 2x/dia; 16 dias	12	0,89 (0,80; 0,99)	0,87 (0,75; 1,00)	0,75 (0,55; 1,00)
nelfinavir	1000 2x/dia, 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 21 dias	13	0,79 (0,70; 0,89)	0,73 (0,63; 0,85)	0,62 (0,49; 0,78)
nevirapina	200 2x/dia, estado de equilíbrio (>1 anos) <sup>2</sup>	Cápsula 400/100 2x/dia, estado de equilíbrio (>1 ano)	22, 19*	0,81 (0,62; 1,05)	0,73 (0,53; 0,98)	0,49 (0,28; 0,74)
	7 mg/kg ou 4 mg/kg 1x/dia, 2 semanas; 2x/dia 1 semana <sup>3</sup>	Solução oral 300/75 mg/m <sup>2</sup> 2x/dia; 3 semanas <sup>3</sup>	12, 15*	0,86 (0,64; 1,16)	0,78 (0,56; 1,09)	0,45 (0,25; 0,81)
omeprazol	40 1x/dia, 5 dias	Comprimido 400/100 2x/dia; 10 dias	12	1,08 (0,99; 1,17)	1,07 (0,99; 1,15)	1,03 (0,90; 1,18)
		Comprimido 800/200 Q.D; 10 dias	12	0,94 (0,88; 1,00)	0,92 (0,86; 0,99)	0,71 (0,57; 0,89)
pravastatina	20 1x/dia, 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,98 (0,89; 1,08)	0,95 (0,85; 1,05)	0,88 (0,77; 1,02)
ranitidina	150 dose única	Comprimido 400/100 2x/dia; 10 dias	12	0,98 (0,95; 1,02)	0,98 (0,94; 1,01)	0,93 (0,89; 0,98)
		Comprimido 800/200 Q.D; 10 dias	11	0,98 (0,95; 1,01)	0,96 (0,90; 1,02)	0,85 (0,67; 1,08)
rifabutina	150 1x/dia, 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	14	1,08 (0,97; 1,19)	1,17 (1,04; 1,31)	1,20 (0,96; 1,65)

rifampicina	600 1x/dia, 10 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	22	0,45 (0,40; 0,51)	0,25 (0,21; 0,29)	0,01 (0,01; 0,02)
	600 1x/dia, 14 dias	Cápsula 800/200 2x/dia; 9 dias <sup>4</sup>	10	1,02 (0,85; 1,23)	0,84 (0,64; 1,10)	0,43 (0,19; 0,96)
	600 1x/dia, 14 dias	Cápsula 400/400 2x/dia; 9 dias <sup>5</sup>	9	0,93 (0,81; 1,07)	0,98 (0,81; 1,17)	1,03 (0,68; 1,56)
Coadministração de KALETRA® e rifampicina não é recomendada.						
ritonavir <sup>2</sup>	100 2x/dia; 3 a 4 semanas	Cápsula 400/100 2x/dia; 3 a 4 semanas	8, 21*	1,28 (0,94; 1,76)	1,46 (1,04; 2,06)	2,16 (1,29; 3,62)
telaprevir	750 3x/dia; 10 dias	400/100 2x/dia; 3 a 4 semanas	12	0,96 (0,87; 1,05)	1,06 (0,96; 1,17)	1,14 (0,96; 1,36)

Todos os estudos de interação conduzidos em indivíduos sadios e HIV não reatores, a menos que indicado de outra forma.

1. A farmacocinética de ritonavir não é afetada por efavirenz concomitante.

2. Estudo conduzido em indivíduos adultos e HIV reatores.

3. Estudo conduzido em indivíduos pediátricos HIV reatores, com idade variando entre 6 meses e 12 anos.

4. Titulado para 800/200 2x/dia como 533/133 2x/dia x 1 dia, 667/167 2x/dia x 1 dia, então 800/200 2x/dia x 7 dias, em comparação com 400/100 2x/dia x 10 dias sozinho.

5. Titulado para 400/400 2x/dia como 400/200 2x/dia x 1 dia, 400/300 2x/dia x 1 dia, então 400/400 2x/dia x 7 dias, em comparação com 400/100 2x/dia x 10 dias sozinho.

\*Desenho com grupos paralelos; n para KALETRA® + fármaco coadministrado, n para KALETRA® sozinho.

Interações Farmacológicas						
Parâmetros Farmacocinéticos para Fármacos Coadministrados na Presença de KALETRA®						
Fármaco Coadministrado	Dose do Fármaco Coadministrado (mg)	Dose de KALETRA® (mg)	N	Razão (com/sem KALETRA®) dos Parâmetros Farmacocinéticos de Lopinavir (90% intervalo confiança); Nenhum Efeito = 1,00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
amprenavir <sup>1</sup>	Combinado 750 2x/dia, 10 dias versus 1200 2x/dia, 14 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia, 21 dias	11	1,12 (0,91, 1,39)	1,72 (1,41, 2,09)	4,57 (3,51, 5,95)
atorvastatina	20 1x/dia, 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	4,67 (3,35, 6,51)	5,88 (4,69, 7,37)	2,28 (1,91, 2,71)
boceprevir	800 3x/dia, 6	Comprimido	39	0,50	0,55	0,43

	dias	400/100 2x/dia; 22 dias		(0,45; 0,55)	(0,49; 0,61)	(0,36; 0,53)
desipramina <sup>2</sup>	100, Dose única	Cápsula 400/100 2x/dia; 10 dias	15	0,91 (0,84, 0,97)	1,05 (0,96, 1,16)	NA
efavirenz	600 QHS; 9 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 9 dias	11, 12*	0,91 (0,72, 1,15)	0,84 (0,62, 1,15)	0,84 (0,58, 1,20)
etinilestradiol	35 µg 1x/dia; 21 dias (Ortho Novum <sup>®</sup> )	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	0,59 (0,52, 0,66)	0,58 (0,54, 0,62)	0,42 (0,36, 0,49)
indinavir <sup>1</sup>	Combinado em não-jejum 600 2x/dia, 10 dias versus 800 3x/dia, 5 dias jejum sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 15 dias	13	0,71 (0,63, 0,81)	0,91 (0,75, 1,10)	3,47 (2,60, 4,64)
cetoconazol	200, Dose única	Cápsula 400/100 2x/dia; 16 dias	12	1,13 (0,91, 1,40)	3,04 (2,44, 3,79)	NA
lamotrigina	100 2x/dia, 12 dias versus 100 2x/dia, 8 dias sozinho  200 2x/dia, 9 dias versus 100 2x/dia, 8 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 12 dias	18	0,54 (0,49; 0,58)	0,5 (0,47; 0,54)	0,44 (0,40; 0,47)
		Cápsula 400/100 2x/dia; 9 dias	15	1,03 (0,90; 1,17)	0,91 (0,82; 1,02)	0,79 (0,69; 0,90)
maraviroque	300 2x/dia	Cápsula 400/100 2x/dia	11	1,97 (1,66; 2,34)	3,95 (3,43; 4,56)	9,24 (7,98; 10,7)
metadona	5, Dose única	Cápsula 400/100 2x/dia; 10 dias	11	0,55 (0,48, 0,64)	0,47 (0,42, 0,53)	NA
nelfinavir <sup>1</sup>  metabólito M8	Combinado 1.000 2x/dia, 10 dias versus 1.250 2x/dia, 14 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 21 dias	13	0,93 (0,82, 1,05)	1,07 (0,95, 1,19)	1,86 (1,57, 2,22)
				2,36 (1,91, 2,91)	3,46 (2,78, 4,31)	7,49 (5,85, 9,58)
nevirapina	200 1x/dia, 14 dias; 2x/dia, 6 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	5, 6*	1,05 (0,72, 1,52)	1,08 (0,72, 1,64)	1,15 (0,71, 1,86)
noretindrona	1 1x/dia, 21 dias (Ortho	Cápsula 400/100	12	0,84 (0,75, 0,94)	0,83 (0,73, 0,94)	0,68 (0,54, 0,85)



	Novum®)	2x/dia; 14 dias				
pravastatina	20 1x/dia; 4 dias	Cápsula 400/100 2x/dia; 14 dias	12	1,26 (0,87, 1,83)	1,33 (0,91, 1,94)	NA
rifabutina	Combinado 150 1x/dia 10 dias versus 300 1x/dia, 10 dias; sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 10 dias	12	2,12 (1,89, 2,38)	3,03 (2,79, 3,30)	4,90 (3,18, 5,76)
25-O-desacetil rifabutina				23,6 (13,7, 25,3)	47,5 (29,3, 51,8)	94,9 (74,0, 1,22)
rifabutina + 25-O-desacetil rifabutina <sup>3</sup>				3,46 (3,07, 3,91)	5,73 (5,08, 6,46)	9,53 (7,56, 12,01)
telaprevir	750 mg 3x/dia; 10 dias	400/100 2x/dia; 20 dias	12	0,47 (0,41; 0,52)	0,46 (0,41; 0,52)	0,48 (0,40; 0,56)
saquinavir <sup>1</sup>	800 2x/dia, 10 dias Combinado versus 1.200 3x/dia, 5 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 15 dias	14	6,34 (5,32, 7,55)	9,62 (8,05, 11,49)	16,74 (13,73, 20,42)
	1.200 2x/dia, 5 dias Combinado versus 1.200 3x/dia, 5 dias sozinho	Cápsula 400/100 2x/dia; 20 dias	10	6,44 (5,59, 7,41)	9,91 (8,28, 11,86)	16,54 (10,91, 25,08)
<p>Todos os estudos de interação conduzidos em indivíduos saudáveis, HIV não reatores, a menos que indicado de outra maneira.</p> <p>1. Razão dos parâmetros para amprenavir, indinavir, nelfinavir e saquinavir não estão normalizados para a dose.</p> <p>2. Desipramina é um substrato-sonda para avaliação dos efeitos sobre o metabolismo mediado por CYP2D6.</p> <p>3. Efeito sobre a soma das doses normalizadas de rifabutina parental e o metabólito ativo 25-O-desacetil rifabutina.</p> <p>* Desenho com grupos paralelos; n para KALETRA® + fármaco coadministrado, n para droga coadministrada sozinha.</p> <p>NA = não disponível</p>						

#### A) Medicamentos com importante potencial de interação

**atorvastatina:** a atorvastatina é menos dependente do CYP3A4 para o seu metabolismo. Quando a atorvastatina foi administrada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir), foi observada a média de aumento de 4,7 vezes e 5,9 vezes na C<sub>máx</sub> e AUC da atorvastatina, respectivamente. Quando a administração concomitante da atorvastatina estiver indicada, deve-se

utilizar a menor dose possível da atorvastatina. Os resultados de um estudo de interação entre KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e pravastatina não mostraram interações clinicamente significativas entre as substâncias. O metabolismo da pravastatina e da fluvastatina não são dependentes do CYP3A4, e as interações não são esperadas. Se houver indicação de tratamento concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

**bedaquilina:** em um estudo de interação medicamentosa com pacientes saudáveis para os quais foram administradas uma dose única de 400 mg de bedaquilina e 400/100 mg de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) duas vezes por dia por 24 dias, a exposição de bedaquilina (AUC) foi aumentada em 22%. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente se o benefício da coadministração for superior ao risco.

**boceprevir (inibidor da protease do HCV):** a administração concomitante de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou na diminuição da exposição de boceprevir e lopinavir durante o estado de equilíbrio. A coadministração de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendada.

**contraceptivos orais e adesivos:** considerando-se que os níveis de etinilestradiol podem ser reduzidos, deve-se utilizar um método contraceptivo alternativo ou adicional quando houver indicação de uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) concomitantemente a contraceptivos orais e adesivos a base de estrógeno.

**dissulfiram/metronidazol:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral contém álcool, que pode produzir reações típicas do dissulfiram quando houver a coadministração com dissulfiram ou outros medicamentos que produzem as mesmas reações, como metronidazol.

**propionato de fluticasona:** o uso concomitante de propionato de fluticasona, ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela CYP3A4, como a budesonida, e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticóides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal. Considere fármacos alternativos ao propionato de fluticasona, particularmente quando o uso for prolongado.

**fosamprenavir:** um estudo mostrou que a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fosamprenavir diminui a concentração de amprenavir e lopinavir. Doses apropriadas de combinação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fosamprenavir que respeitem a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

**lovastatina e sinvastatina:** espera-se que os inibidores da HMG-CoA redutase, que são altamente dependentes do metabolismo CYP3A4, tais como a lovastatina e sinvastatina, apresentem um aumento acentuado de suas concentrações plasmáticas quando administrados concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, a combinação desses medicamentos com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicada.

**rifampicina:** não deve ser utilizada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir. O uso de rifampicina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode levar a uma perda da resposta virológica e possivelmente

resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir), à classe dos inibidores de protease ou a outros agentes antirretrovirais coadministrados. A coadministração de rifampicina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 800/200 mg duas vezes ao dia resultou em diminuição de lopinavir em até 57% e a combinação com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia resultou em diminuição de até 7%, quando comparada à administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg isoladamente. A elevação de ALT/AST foi notada em estudos com doses altas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em combinação com rifampicina e pode ser dependente da sequência de administração de dose. Se a coadministração for considerada, KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser iniciado com doses padronizadas por aproximadamente 10 dias antes da adição da rifampicina. Somente então a dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser titulada. A função hepática deve ser monitorada com atenção.

**sildenafil:** O uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e sildenafil é contraindicado a pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

**produtos fitoterápicos:** erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de lopinavir e de outros inibidores de protease e, portanto, o uso concomitante não é indicado. Este efeito pode ser devido a uma indução do CYP3A4 e pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência.

**voriconazol:** um estudo mostrou que a coadministração de 100 mg de ritonavir a cada 12 horas diminuiu a AUC no estado de equilíbrio de voriconazol em média de 39%; assim, a coadministração de lopinavir/ritonavir e voriconazol deve ser evitada, a não ser que o risco-benefício ao paciente justifique o uso de voriconazol.

## **B) Medicamentos com recomendação de alteração ou monitoramento da dose:**

**agentes antigotosos:** é esperado um aumento nas concentrações de colchicina quando coadministrado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Remeter à bula de colchicina para informações de prescrição.

**agentes anticancerígenos (dasatinibe, nilotinibe, vincristina e vinblastina):** podem ter suas concentrações séricas aumentadas quando administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), resultando em potencial aumento dos eventos adversos usualmente associados a estes agentes anticancerígenos. Para nilotinibe e dasatinibe, remeter as suas informações de prescrição para instruções de dose.

**agentes vasodilatadores:** a coadministração de bosentana e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração máxima (C<sub>max</sub>) e a área sob a curva (AUC) no estado de equilíbrio de bosentana em 6 vezes e 5 vezes, respectivamente. Remeter à bula de bosentana para informações de prescrição.

**amprenavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de amprenavir (amprenavir 750 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® (lopinavir/ritonavir) produzem aumento da AUC, C<sub>max</sub> similar, aumento do C<sub>min</sub>, em relação ao amprenavir 1200 mg duas vezes ao dia). A coadministração do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e amprenavir, resultou em uma diminuição das concentrações de lopinavir. Pode ser necessário um aumento de dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) durante a coadministração de amprenavir, particularmente em

pacientes com larga experiência de uso de inibidores de protease ou com evidências de perda significativa de sensibilidade para o lopinavir.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com amprenavir.

**antiarrítmicos:** as concentrações de amiodarona, bepridila, lidocaína sistêmica e quinidina podem ser aumentadas quando administradas juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se cuidado e monitoramento da concentração terapêutica, quando possível.

**digoxina:** a coadministração de ritonavir (300 mg a cada 12 horas) e digoxina resulta em um aumento significativo dos níveis de digoxina. Atenção especial deve ser dada quando digoxina e ritonavir são administrados concomitantemente, com monitoramento apropriado dos níveis de digoxina sérica.

**anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenobarbital e fenitoína são indutores do CYP3A4 e podem reduzir as concentrações de lopinavir. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia concomitantemente a estes fármacos.

A coadministração de fenitoína e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em moderadas diminuições nas concentrações de fenitoína durante o estado de equilíbrio. Os níveis de fenitoína devem ser monitorados quando houver administração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**atovaquona:** pode ocorrer diminuição dos níveis terapêuticos da atovaquona, podendo ser requeridas doses maiores desta substância quando houver administração concomitante a KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**claritromicina:** é esperado um moderado aumento da AUC da claritromicina quando administrada com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Para pacientes com insuficiência renal ou hepática, deve ser considerada a redução na dose de claritromicina.

**efavirenz:** um aumento na dose de lopinavir/ritonavir para 500/125 mg duas vezes ao dia resultou em concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às da administração de 400/100mg duas vezes ao dia sem administração concomitante de efavirenz.

Aumentando-se a dose de comprimidos revestidos de KALETRA® para 600/150 mg duas vezes ao dia coadministrados a efavirenz, houve aumento significativo das concentrações plasmáticas de lopinavir em aproximadamente 36% e a de ritonavir em aproximadamente 56% a 92%, se comparados à dose de KALETRA® comprimidos 400/100 mg duas vezes ao dia sem efavirenz (veja a tabela de interações farmacológicas).

Observação: efavirenz e nevirapina induzem a atividade do CYP3A e, assim, apresentam o potencial de diminuir as concentrações plasmáticas de outros inibidores de protease quando usados em combinação com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nevirapina ou efavirenz.

**fentanila:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um inibidor da isoenzima CYP3A4, por isso espera-se um aumento da concentração plasmática de fentanila. Monitoração cuidadosa da terapia e eventos adversos (incluindo depressão respiratória) são recomendados quando fentanila é administrada concomitantemente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**imunossupressores:** as concentrações de ciclosporina, tacrolimo e sirolimo (rapamicina) podem aumentar quando administradas juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se monitoramento dos níveis séricos até a sua estabilização.

**indinavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de indinavir (indinavir 600 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® produzem AUC similar, diminuição do  $C_{\text{máx}}$ , aumento do  $C_{\text{min}}$ , em relação ao indinavir 800 mg três vezes ao dia). Pode ser necessário diminuir a dose de indinavir durante a administração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com indinavir.

**cetoconazol e itraconazol:** o cetoconazol e o itraconazol podem apresentar concentrações plasmáticas aumentadas pelo uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir); doses elevadas dessas substâncias (acima de 200 mg/dia) não são recomendadas.

**lamotrigina e valproato:** a administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e qualquer um destes medicamentos foi associada com uma redução da exposição do anticonvulsivante; 50% de redução da exposição de lamotrigina foi reportada. Utilizar com cuidado. Um aumento de dose do anticonvulsivante pode ser necessário quando coadministrado com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e, um monitoramento da concentração terapêutica do anticonvulsivante pode ser indicado, particularmente durante o ajuste de dose.

**maraviroque (antagonista de CCR5):** a administração concomitante de maraviroque com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta os níveis plasmáticos de maraviroque. A dose de maraviroque deve ser diminuída durante a coadministração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia. Para mais detalhes, veja as informações de prescrição de maraviroque.

**metadona:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) reduziu as concentrações plasmáticas da metadona e, por isso, recomenda-se monitorar a concentração plasmática da metadona.

**nelfinavir:** espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de nelfinavir e também aumente a do seu metabólito M8 (nelfinavir 1000 mg duas vezes ao dia mais KALETRA® (lopinavir/ritonavir) produzem AUC similar,  $C_{\text{máx}}$  similar e aumento do  $C_{\text{min}}$  em relação ao nelfinavir 1250 mg duas vezes ao dia). A coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e nelfinavir resulta em uma diminuição das concentrações de lopinavir. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nelfinavir.

**nevirapina:** não foi observada alteração na farmacocinética de lopinavir em voluntários saudáveis quando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi administrado juntamente a nevirapina. Os resultados de um estudo em pacientes pediátricos infectados com HIV revelaram um decréscimo nas concentrações de lopinavir durante a administração com nevirapina (veja tabela das interações farmacológicas). Espera-se que o efeito da nevirapina em adultos infectados com HIV seja semelhante aos efeitos em pacientes pediátricos e que as concentrações de lopinavir sejam reduzidas. O significado clínico desta interação farmacocinética é desconhecido. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nevirapina.

**quetiapina:** devido a inibição da enzima CYP3A por lopinavir/ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina. Para instruções de dose de quetiapina, consultar suas informações de prescrição (veja Advertências e Precauções).

**rifabutina:** quando rifabutina e KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foram coadministrados por 10 dias, ocorreu aumento de 3,5 e 5,7 vezes, respectivamente, da C<sub>máx</sub> e da AUC da rifabutina (substância mãe e metabólito ativo 25-O-desacetil). Com base nesses dados, recomenda-se uma redução de 75% da dose da rifabutina (isto é, 150 mg em dias alternados ou 3 vezes por semana) quando houver indicação de uso concomitante com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). Poderá ser necessária posterior redução da dose de rifabutina.

**rivaroxabana:** a coadministração de rivaroxabana e KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) pode aumentar a exposição de rivaroxabana o que pode aumentar o risco de sangramento.

**saquinavir:** espera-se que KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de saquinavir (saquinavir 800 mg duas vezes ao dia mais KALETRA<sup>®</sup> [lopinavir/ritonavir] produzem aumento da AUC, na C<sub>máx</sub> e na C<sub>min</sub> em relação ao saquinavir 1200 mg três vezes ao dia). Pode ser necessária uma diminuição da dose de saquinavir quando coadministrado a KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia. KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com saquinavir.

**simeprevir:** o uso concomitante de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e simeprevir pode resultar em um aumento da concentração plasmática de simeprevir. Não é recomendado coadministrar KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e simeprevir.

**inibidores de PDE5:** recomenda-se cautela ao prescrever sildenafil, tadalafila e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). É esperado que a coadministração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e inibidores de PDE5 aumente substancialmente a concentração destes agentes, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão e ereção persistente.

- **avanafil:** a coadministração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) com avanafil pode resultar em um grande aumento na exposição à avanafil, logo, essa coadministração não é recomendada.

- **sildenafil:** a sildenafil, para tratamento da disfunção erétil, deve ser utilizada com cautela, em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas com monitoração mais intensa dos eventos adversos.

- **tadalafila:** use tadalafila com atenção em doses reduzidas de, no máximo, 10 mg a cada 72 horas com monitoramento intensivo dos eventos adversos. Quando tadalafila é administrada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar em pacientes recebendo KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), remeter à bula de tadalafila para informações de prescrição.

- **vardeafila:** use vardeafila com atenção em doses reduzidas de, no máximo, 2,5 mg a cada 72 horas com monitoramento intensivo dos eventos adversos.

**telaprevir (inibidor da protease do HCV):** a coadministração de telaprevir e KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) resultou em uma redução no estado de equilíbrio estável do telaprevir, enquanto que para lopinavir, não foi afetado.

**tenofovir:** um estudo mostrou que KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração de tenofovir. O mecanismo desta interação é desconhecido. Pacientes recebendo KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e tenofovir devem ser monitorados em relação aos eventos adversos associados ao tenofovir.

**trazodona:** o uso concomitante de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Eventos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão e síncope foram observados. Se

trazodona for usada conjuntamente a um inibidor de CYP3A4, como KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), a combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

**varfarina:** a concentração de varfarina pode ser afetada quando administrada juntamente a KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se monitoramento do INR (international normalized ratio).

### C) Outras Interações Medicamentosas

**bupropiona:** a coadministração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e bupropiona diminui os níveis plasmáticos tanto da bupropiona quanto de seu metabólito ativo (hidroxibupropiona).

**delavirdina:** a delavirdina tem o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de lopinavir.

**bloqueadores de canal de cálcio:** derivados da diidropiridina (felodipina, nifedipina, nicardipina) podem ter as suas concentrações aumentadas quando administrados juntamente a KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir).

**dexametasona:** pode induzir a CYP3A4 e pode reduzir as concentrações de lopinavir.

**etravirina:** o uso concomitante de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) com etravirina causa uma diminuição na concentração plasmática de etravirina porém, não é necessário ajuste de dose. Remeter à bula de etravirina para informações de prescrição.

**rilpivirina:** o uso concomitante de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) com rilpivirina causa um aumento na concentração plasmática de rilpivirina porém, não é necessário ajuste de dose. Remeter à bula de rilpivirina para informações de prescrição.

**ritonavir:** quando KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foi administrado com mais 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia, a AUC e a C<sub>min</sub> de lopinavir aumentaram 33% e 64%, respectivamente, comparadas com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) 400/100 mg duas vezes ao dia.

**inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNs):** aumento dos níveis séricos de CPK, mialgia, miosite e, raramente, rabdomiólise foram relatados com inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs.

- **zidovudina e abacavir:** KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) induz a glicuronidação, portanto, apresenta potencial para reduzir as concentrações plasmáticas de zidovudina e abacavir. O significado clínico desta interação potencial é desconhecido.

- **didanosina:** é recomendado que a didanosina seja administrada com estômago vazio, portanto, a didanosina deve ser administrada uma ou duas horas antes da administração de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral.

### D) Interação Medicamentosa com significado clínico não esperado

Estudos sobre interações medicamentosas não revelaram interações clinicamente significativas com desipramina (CYP2D6), omeprazol ou ranitidina.

Estudos clínicos não demonstraram interação clinicamente significativa entre KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) e raltegravir.



Baseado em perfis metabólicos conhecidos, não são esperadas interações medicamentosas significativas entre KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir), fluvastatina, dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol em pacientes com funções renal e hepática normais.

**estavudina e lamivudina:** nenhuma alteração na farmacocinética do lopinavir foi observada quando KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foi administrado sozinho ou em combinação a estavudina ou lamivudina.

**fármacos redutores de acidez gástrica:** KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) pode ser utilizado em combinação a fármacos redutores de acidez gástrica (omeprazol e ranitidina) sem a necessidade de ajuste de dose.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral deve ser conservado em temperatura entre 2 e 8°C (refrigeração).

### Prazo de validade:

**KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral:** se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral apresenta-se como uma solução amarelada, límpida e livre de partículas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral deve ser administrado com alimento.

### Posologia

#### - Adultos:

A dose recomendada de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) é de 400/100 mg (5,0 mL) duas vezes ao dia com alimentação.

#### Tratamento concomitante com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir:

Um aumento da dose de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) para 533/133 mg (6,5 mL de solução oral) duas vezes ao dia, administrados com alimentos, deve ser considerado quando usado em

combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir no tratamento de pacientes já tratados e com suspeita clínica de redução de sensibilidade ao lopinavir (pelo histórico do tratamento ou por evidências laboratoriais).

**- Pacientes pediátricos (esquema posológico empregando o peso):**

Para todos os medicamentos, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral, as quantidades totais de álcool e propilenoglicol que são dadas a crianças, devem ser levadas em consideração para evitar a toxicidade destes excipientes.

Em crianças de 6 meses a 12 anos de idade, a dose recomendada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral é 12/3 mg/kg para as crianças com peso entre 7 kg e 15 kg e 10/2,5 mg/kg para aquelas com peso entre 15 e 40 kg (aproximadamente equivalente a 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>); administrada duas vezes ao dia, com alimentos, até a dose máxima de 400/100 mg em crianças acima de 40 kg (5,0 mL) duas vezes ao dia. É preferível que o prescritor calcule a dose apropriada em miligrama, individualmente para cada criança com 12 anos ou menos e determine o correspondente volume de solução. Entretanto como uma alternativa, a tabela a seguir contém esquemas de doses de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral com base no peso corporal.

<b>Guia de doses pediátricas baseado no peso sem terapia concomitante</b>		
<b>Peso (kg)</b>	<b>Dose (mg/kg)*</b>	<b>Volume de solução oral 2 vezes ao dia (lopinavir 80 mg/mL + ritonavir 20mg/mL)</b>
<b>7 a &lt; 15 kg</b>	12/3 mg/kg 2 X dia	
7 a 10 kg		1,25 mL
>10 a <15 kg		1,75 mL
<b>15 a 40 kg</b>	10/2,5 mg/kg 2 X dia	
15 a 20 kg		2,25 mL
> 20 a 25kg		2,75 mL
> 25 a 30 kg		3,50 mL
> 30 a 35 kg		4,00 mL
> 35 a 40 kg		4,75 mL
<b>Acima de 40 kg</b>	Dose do adulto	5,0 mL

\* Posologia baseada no componente lopinavir da solução lopinavir/ritonavir (80 mg/20 mg por mL)

Observação: utilizar a dose recomendada para adultos para crianças com mais de 12 anos de idade.

**Tratamento concomitante com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir:**

Um aumento da dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral para 13/3,25 mg/kg para as crianças com peso entre 7 e 15 kg e para 11/2,75 mg/kg para aquelas com 15 a 45 kg (aproximadamente equivalente a 300/75 mg/m<sup>2</sup>) duas vezes ao dia, administrada com alimentos, até a dose máxima de 533/133 mg em crianças com mais de 45 kg duas vezes ao dia, deve ser considerado quando usado em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir no tratamento de crianças já tratadas com idade de 6 meses a 12 anos e com suspeita clínica de redução de sensibilidade ao lopinavir (pelo histórico do tratamento ou por evidências laboratoriais). A tabela a seguir contém esquemas de doses de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral com

base no peso corporal, quando utilizado em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir em crianças.

**Guia de doses pediátricas baseado no peso com terapia concomitante (efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir)**

Peso (kg)	Dose (mg/kg)*	Volume de solução oral 2 vezes ao dia (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por mL)
<b>7 a &lt; 15 kg</b>	13/3,25 mg/kg 2 X dia	
7 a 10 kg		1,50 mL
>10 a <15 kg		2,00 mL
<b>15 a 45 kg</b>	11/2,75 mg/kg 2 X dia	
15 a 20 kg		2,50 mL
> 20 a 25kg		3,25 mL
> 25 a 30 kg		4,00 mL
> 30 a 35 kg		4,50 mL
> 35 a 40 kg		5,0 mL
> 40 a 45 kg		5,75 mL
<b>Acima de 45 kg</b>	Dose do adulto	6,5 mL

\* Posologia baseada no componente lopinavir da solução lopinavir/ritonavir (80 mg/20 mg por mL).  
Observação: utilizar a dose recomendada para adultos para crianças com mais de 12 anos de idade.

**- Pacientes pediátricos (esquema posológico empregando a área de superfície corporal - m<sup>2</sup>):**

A dose recomendada de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral para crianças (com 6 meses de idade e acima) é de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, administrada com alimentação, até uma dose máxima de 400/100 mg (5,0 mL) duas vezes ao dia. A dose de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> pode ser insuficiente em algumas crianças quando houver administração concomitante com nevirapina, efavirenz, nelfinavir ou amprenavir. Um aumento da dose de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) solução oral para 300/75 mg/m<sup>2</sup> deve ser considerado nesses pacientes. Quando possível, a dose deve ser administrada utilizando uma seringa de dosagem oral calibrada.

A tabela a seguir contém esquemas de doses de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) com base na área da superfície corporal.

<b>Guia de doses pediátrica baseado na área de superfície corporal sem terapia concomitante</b>	
Área de superfície corporal (m <sup>2</sup> ) *	Dose (duas vezes ao dia) (230/57,5 mg/m <sup>2</sup> )
0,25	0,7 mL (57,5/14,4 mg)
0,50	1,4 mL (115/28,8 mg)
0,75	2,2 mL (72,5/43,1 mg)
1,00	2,9 mL (230/57,5 mg)
1,25	3,6 mL (287,5/71,9 mg)

1,50	4,3 mL ( 345/86,3 mg)
1,75	5,0 mL (402,5/100,6 mg)

\*A Área de Superfície Corporal (ASC) pode ser calculada a partir da seguinte equação: Área de superfície Corporal (m<sup>2</sup>) = raiz quadrada [altura (cm) X peso (kg) / 3600]

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Adultos

A segurança de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foi investigada em mais de 2.600 pacientes em estudos clínicos de Fase II-IV, onde mais de 700 pacientes receberam a dose de 800/200mg (6 cápsulas ou 4 comprimidos) uma vez ao dia. Junto com ITRNs, em alguns estudos KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foi usado em associação com efavirenz ou nevirapina. Reações adversas à KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) comumente relatadas durante os estudos clínicos incluíram diarreia, náusea, vômito, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Diarreia, náuseas e vômitos podem ocorrer no início do tratamento enquanto hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia podem ocorrer mais tardiamente.

As seguintes reações adversas, de intensidade moderada a grave, com possível ou provável relação com o uso de KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foram relatados por frequência de gravidade:

#### Reação muito comum (>1/10)

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório superior.

**Alterações gastrointestinais:** diarreia, náusea.

#### Reação comum (>1/100 e ≤1/10)

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório inferior, infecções de pele incluindo celulites, foliculites e furunculose.

**Alterações no sangue e sistema linfático:** anemia, leucopenia e neutropenia, linfadenopatia.

**Alterações no sistema imunológico:** hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** alterações na glicose sanguínea, incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição do peso e diminuição do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** ansiedade.

**Alterações no sistema nervoso:** cefaléia, incluindo enxaqueca, neuropatia, incluindo neuropatia periférica, vertigem, insônia.

**Alterações vasculares:** hipertensão.

**Alterações gastrointestinais:** vômito, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), gastroenterite e colite, dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, pancreatite, dispepsia, hemorróidas e flatulência.

**Alterações hepatobiliares:** hepatite, incluindo aumentos da AST, ALT e GGT.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** lipodistrofia adquirida, incluindo emagrecimento facial, rash, incluindo rash maculopapular, dermatite/rash, incluindo eczema e dermatite seborréica, suores noturnos, prurido.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** mialgia, dor musculoesquelética, incluindo artralgia e dor nas costas, alterações musculares como fraqueza e espasmos.

**Alterações renais e urinárias:** insuficiência renal.

**Alterações no sistema reprodutivo e mamas:** disfunção erétil, alterações menstruais como amenorréia, menorragia.

**Alterações gerais e nas condições de administração:** fadiga, incluindo astenia.

**Reação incomum ( $>1/1.000$  e  $\leq 1/100$ ):**

**Alterações no sistema imunológico:** síndrome da reconstituição imune.

**Alterações endócrinas:** hipogonadismo, síndrome de Cushing.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** aumento do peso, aumento do apetite, acidose láctica, desidratação, anorexia.

**Alterações psiquiátricas:** depressão, sonhos anormais, diminuição da libido.

**Alterações no sistema nervoso:** evento cerebrovascular, convulsão, ageusia, tremor, parestesia.

**Alterações nos olhos:** deficiência visual.

**Alterações no ouvido e labirinto:** tinido, tontura.

**Alterações cardíacas:** aterosclerose como infarto do miocárdio, bloqueio atrioventricular, insuficiência da válvula tricúspide.

**Alterações vasculares:** trombose venosa profunda, angiopatia.

**Alterações gastrointestinais:** hemorragia gastrointestinal, incluindo hemorragia retal, úlcera gastrointestinal, duodenite e gastrite, estomatite e úlceras na boca, incontinência fecal, constipação, boca seca, alterações nas fezes.

**Alterações hepatobiliares:** esteatose hepática, hepatomegalia, colangite.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** alopecia, capilarite, vasculite, acne.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** rabdomiólise, osteonecrose.

**Alterações renais e urinárias:** nefrite, hematúria.

**Investigação:** aumento das concentrações do medicamento.

**Alterações gerais e relacionadas ao local de administração:** dor, dor no peito, febre, edema.

**Reação rara ( $>1/10.000$  e  $\leq 1/1.000$ ):**

**Infecções e infestações:** gripe, otite média, abscesso perinealsialodenite, infecção viral e infecção bacteriana.

**Alterações no sangue e sistema linfático:** esplenomegalia.

**Alterações endócrinas:** hipotireoidismo.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** hiperuricemia, hipocolesterolemia, hipofosfatemia, hipovitaminose e lipomatose.

**Alterações psiquiátricas:** estado confusional, labilidade afetada, pensamentos anormais, agitação, desorientação e variações de humor.

**Alterações no sistema nervoso:** amnésia, ataxia, encefalopatia, paralisia facial, distúrbio extrapiramidal, discinesia, hipertonia.

**Alterações nos olhos:** distúrbios visuais.

**Alterações no ouvido e labirinto:** hiperacusia.

**Alterações cardíacas:** palpitação.

**Alterações vasculares:** veia varicosa e hipotensão ortostática.

**Alterações gastrintestinais:** esofagite, disfagia, eructação, periodontite.

**Alterações hepatobiliares:** colecistite, “amolecimento” do fígado.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** pele seca, alterações nas unhas, descoloração da pele, úlceras cutâneas e estrias.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** osteoartrite, artropatia.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** asma, dispneia, tosse e edema pulmonar.

**Alterações renais e urinárias:** litíase renal, alteração na urina, odor anormal da urina.

**Alterações no sistema reprodutivo:** aumento das mamas, ginecomastia.

**Alterações gerais e relacionadas ao local de administração:** dor no peito, calafrios, cisto, edema periférico, interação entre medicamentos e dor nas extremidades.

**Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos:** tumores benignos de pele e neoplasma.

#### Anormalidades Laboratoriais

Os percentuais de anormalidades laboratoriais graus 3 a 4 em pacientes adultos tratados com terapia combinada com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) encontram-se nas tabelas a seguir.

Anormalidades Laboratoriais de Grau 3 a 4 Relatadas em >2% dos Pacientes Adultos Naive para Antirretrovirais								
		Estudo 863 (48 semanas)		Estudo 418 (48 semanas)		Estudo 720 (360 semanas)	Estudo 730 (48 semanas)	
Variável	Limite <sup>1</sup>	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg BID + d4T + 3TC (N=326)	Nelfinavir 750 mg TID + d4T + 3TC (N=327)	KALETRA <sup>®</sup> 800/200 mg QD + TDF + FTC (N=115)	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg BID + TDF + FTC (N=75)	KALETRA <sup>®</sup> BID + d4T + 3TC (N=100)	KALETRA <sup>®</sup> QD + TDF+FTC (N=333)	KALETRA <sup>®</sup> BID + TDF+FTC (N=331)
Química	máximo							
Glicose	>250 mg/dL	2%	2%	3%	1%	4%	0%	<1%
Ácido úrico	>12 mg/dL	2%	2%	0%	3%	5%	<1%	1%
TGO/AST <sup>2</sup>	>180 U/L	2%	4%	5%	3%	10%	1%	2%
TGP/ALT <sup>2</sup>	>215 U/L	4%	4%	4%	3%	11%	1%	1%
Gama GT	>300 U/L	N/A	N/A	N/A	N/A	10%	N/A	N/A
Colesterol total	>300 mg/dL	9%	5%	3%	3%	27%	4%	3%
Triglicérides	>750 mg/dL	9%	1%	5%	4%	29%	3%	6%
Amilase	>2 x ULN	3%	2%	7%	5%	4%	N/A	N/A
Lipase	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	3%	5%
Química	Baixo							
Cálculo de Depuração da Creatinina	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	2%	2%
Hematologia	Baixo							
Neutrófilos	0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	1%	3%	5%	1%	5%	2%	1%

<sup>1</sup> ULN = Upper Limit of the Normal Range ou Limite Superior da Faixa Normal; N/A = não aplicável.

<sup>2</sup> Critério para o Estudo 730 foi > 5x ULN (AST/ALT)

<b>Anormalidades Laboratoriais de Grau 3 a 4 Relatadas em &gt;2% dos Pacientes Adultos previamente tratados com antirretrovirais</b>						
		Estudo 888 (48 semanas)		Estudos 957 <sup>2</sup> e 765 <sup>3</sup> (84-144 semanas)	Estudo 802 (48 semanas)	
Variável	Limite <sup>1</sup>	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg BID + NVP + ITRNs (N=148)	Inibidor de protease selecionado pelo Investigador + NVP + ITRNs (N=140)	KALETRA <sup>®</sup> BID + ITRNN+ ITRNs (N=127)	KALETRA <sup>®</sup> 800/200 mg uma vez ao dia + ITRNs (N=300)	KALETRA <sup>®</sup> 400/100 mg duas vezes ao dia + ITRNs (N=299)
Química	Máximo					
Glicose	>250 mg/dL	1%	2%	5%	2%	2%
Bilirrubina total	>3,48 mg/dL	1%	3%	1%	1%	1%
TGO/AST <sup>4</sup>	>180 U/L	5%	11%	8%	3%	2%
TGP/ALT <sup>4</sup>	>215 U/L	6%	13%	10%	2%	2%
Gama GT	>300 U/L	N/A	N/A	29%	N/A	N/A
Colesterol total	>300 mg/dL	20%	21%	39%	6%	7%
Triglicérides	>750 mg/dL	25%	21%	36%	5%	6%
Amilase	>2 x ULN	4%	8%	8%	4%	4%
Lipase	>2 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	1%
Creatina Fosfoquinase	>4 x ULN	N/A	N/A	N/A	4%	5%
Química	Baixo					
Cálculo de Depuração da Creatinina	<50 mL/min	N/A	N/A	N/A	3%	3%
Fósforo inorgânico	<1,5 mg/dL	1%	0%	2%	1%	<1%
Hematologia	Baixo					



Neutrófilos	0,75 x 10 <sup>9</sup> /L	1%	2%	4%	3%	4%
Hemoglobina	<80 g/L	1%	1%	1%	1%	2%
<sup>1</sup> ULN = Upper Limit of the Normal Range ou Limite Superior da Faixa Normal; N/A = não aplicável. <sup>2</sup> Inclui dados clínicos laboratoriais dos pacientes recebendo 400/100 mg BID (N=29) ou 533/133 mg BID (N=28) por 84 semanas. Pacientes receberam KALETRA <sup>®</sup> em combinação com ITRNs e efavirenz. <sup>3</sup> Inclui dados clínicos laboratoriais dos pacientes recebendo 400/100 mg BID (N=36) ou 400/200 mg BID (N=34) por 144 semanas. Pacientes receberam KALETRA <sup>®</sup> em combinação com ITRNs e nevirapina. <sup>4</sup> Critério para o Estudo 802 foi >5x ULN (AST/ALT)						

### Pacientes pediátricos

KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) foi estudado em 100 pacientes pediátricos com 6 meses até 12 anos de idade. Em crianças com 02 anos de idade ou mais o perfil de eventos adversos observados durante o estudo clínico foi similar àqueles apresentados pelos pacientes adultos.

**Reação comum (>1/100 e ≤1/10):** infecção por vírus, disgeusia, constipação, vômito, pancreatite, hepatomegalia, rash, pele seca e febre.

### Anormalidades Laboratoriais

Os percentuais de anormalidades laboratoriais graus 3 a 4 em pacientes pediátricos tratados com terapia combinada com KALETRA<sup>®</sup> (lopinavir/ritonavir) encontram-se na tabela a seguir.

Anormalidades Laboratoriais de Grau 3 a 4 Relatadas em > 2% dos Pacientes Pediátricos		
Variável	Limite <sup>+</sup>	KALETRA <sup>®</sup> 2x/dia + ITRNs (N=100)
<b>Químico</b>	<b>Máximo</b>	
Sódio	>149 mEq/L	3,0%
Bilirrubina total	>2,9 x ULN	3,0%
TGO/AST	>180 U/L	8,0%
TGP/ALT	>215 U/L	7,0%
Colesterol total	>300 mg/dl ou >7,77 mmol/L	3,0%
Amilase	>2,5 x ULN	7,0% <sup>++</sup>
<b>Química</b>	<b>Baixo</b>	
Sódio	<130 mEq/L	3,0%
<b>Hematologia</b>	<b>Baixo</b>	
Contagem de plaquetas	<50 x 10 <sup>9</sup> /L	4,0%
Neutrófilos	<0,40 x 10 <sup>9</sup> /L	2,0%
<sup>+</sup> ULN = Upper Limit of the Normal Range ou Limite Superior da Faixa Normal. <sup>++</sup> Indivíduos com amilase de Grau 3 a 4 confirmada por elevações na amilase pancreática.		

### **Experiência Pós-comercialização**

Hepatite e raramente icterícia foram relatadas em pacientes que utilizaram KALETRA® (lopinavir/ritonavir) na presença ou ausência de fatores de risco para hepatite.

Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, bradiarritmia foram relatados após a comercialização de KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

### **10. SUPERDOSE**

Foi relatada superdosagem de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral. Os seguintes eventos foram reportados em associação com superdosagem não intencionais em recém-nascidos prematuros: bloqueio AV total, cardiomiopatia, acidose láctica e insuficiência renal aguda. Profissionais de Saúde devem estar cientes que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral é altamente concentrado e contém 42,4% de álcool (v/v) e 15,3% de propilenoglicol (p/v), e portanto, devem prestar especial atenção no cálculo preciso da dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), a transcrição da ordem de medicação, informação de dispensação e as instruções de dosagem para minimizar o risco de erros de medicação e superdosagem. Isto é especialmente importante para bebês e crianças jovens (veja seções de Advertência e Precauções e Posologia).

A experiência de superdosagem aguda com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em humanos é limitada. O tratamento da superdosagem com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve consistir de medidas gerais de suporte, incluindo monitoramento dos sinais vitais e observação do estado clínico do paciente. Não há antídoto específico para a superdosagem com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Se indicada, a eliminação do fármaco não absorvido pode ser obtida por emese ou lavagem gástrica. Administração de carvão ativado também pode ser útil para remoção do fármaco não absorvido. Como KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é altamente ligado a proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica para a remoção significativa do fármaco. Entretanto, diálise pode remover tanto álcool como propilenoglicol em casos de superdosagem com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

MS nº 1.9860.0010

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini  
CRF-SP nº 24762

Fabricado por: Abbvie Inc.  
N Waukegan Rd, North Chicago - EUA

Importado por: AbbVie Farmacêutica Ltda.

KALETRA\_solução oral\_Bula\_Profissional



Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo - SP  
CNPJ: 15.800.545/0001-50

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)



BU14

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/03/2015.



### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0286427134	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2013	0286427134	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/02/2013	-	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL
27/09/2013	0818847135	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2013	0818847135	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/09/2013	Composição (DCB)	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL
12/03/2014	0179779144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	0179779144	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2014	- VP: “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” - VPS: “5. Advertências e Precauções e 6. Interações Medicamentosas.”	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
abbvie.com



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/08/2014	069526714-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	069526714-4	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/08/2014	- VP: “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” - VPS: “6. Interações Medicamentossas.”	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL
03/10/2014	0823406140	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2014	0823406140	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/10/2014	- VP (Sol. Oral): “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” - VP (comprimidos revestidos): “4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?” - VPS (Sol. Oral): “2. Resultados de eficácia 5. Advertência e Precauções” - VPS (comprimidos revestidos): “2. Resultados de eficácia 5. Advertência e Precauções 8. Posologia e modo de usa”	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
abbvie.com



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/10/2014	0979205/14-8	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2014	0094059/14-3	Solicitação de transferência de titularidade por cisão de empresa	27/10/2014	Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL
19/03/2015	-	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2015	-	MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/03/2015	- VP: “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?” - VPS: “5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas”	VP e VPS	Comprimidos revestidos: - 200 mg + 50 mg - 100 mg + 25 mg  Solução Oral: - 80 mg + 20 mg/mL

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Av. Guido Caloi, 1935 – 1º andar – Bloco C  
Santo Amaro  
São Paulo - SP, Brasil, CEP 05802-140

+55 11 3598.6651  
abbvie.com

AbbVie Farmacêutica LTDA  
Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85 - 7º andar  
Brooklin  
São Paulo – SP, Brasil, CEP 04576-010

+55 11 4573.5600  
abbvie.com