

**ELODIUS<sup>®</sup>**

**tipranavir**

Cápsulas – 250 mg

Solução oral – 100 mg/ ml

COMERCIAL

**Elodius<sup>®</sup>  
tipranavir****APRESENTAÇÕES**

Cápsulas de 250 mg: frasco contendo 120 cápsulas.

Solução oral de 100 mg/ml: frascos contendo 95 ml acompanhado de seringa dosadora.

**USO ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS****COMPOSIÇÃO****Cápsulas**

Cada cápsula de ELODIUS contém 250 mg de tipranavir.

Excipientes: álcool etílico, propilenoglicol, ricinoleato de macroglicérol, mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, trometamol, água purificada e galato de propila.

Invólucro da cápsula: gelatina, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol, água purificada, mistura especial de sorbitol e glicerol e dióxido de titânio.

Tinta preta de impressão: álcool SDA 35, propilenoglicol, acetato de etila, óxido de ferro negro, acetato-ftalato de polivinila, água purificada, álcool isopropílico, macrogol e hidróxido de amônio.

**Solução oral**

Cada 1 ml da solução oral contém 100 mg de tipranavir.

Excipientes: macrogol, succinato de polietilenoglicol, vitamina E, água purificada, propilenoglicol, mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, sucralose, essência de menta, essência de caramelo, ácido ascórbico.

**1. INDICAÇÕES**

ELODIUS coadministrado com baixa dose de ritonavir (ELODIUS/ritonavir) é indicado para o tratamento antirretroviral combinado de pacientes acima dos 2 anos de idade infectados por HIV-1 que tenham sido previamente submetidos a tratamento extensivo e portadores de infecção por cepas de HIV-1 resistentes a mais de um inibidor da protease.

Na decisão por um novo esquema para pacientes em que um esquema antirretroviral tenha falhado, deve-se considerar cuidadosamente o histórico de tratamento do paciente e os padrões de mutações associados com as diferentes drogas. Quando disponível, realizar o teste de resistência pode ser apropriado.

Não existem dados suficientes em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade e, portanto, o tratamento de crianças com ELODIUS não é recomendado.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA****Descrição dos estudos clínicos:****Pacientes adultos previamente tratados<sup>1, 2</sup>**

Estudos RESIST-1 e RESIST-2: ELODIUS/ritonavir 500/200 mg 2x/dia + esquema otimizado de base (OBR) vs. IP (inibidor de protease)/ritonavir comparativo 2x/dia + OBR.

Os dados de estudos clínicos abaixo derivam de análises de dados de 48 semanas obtidos dos estudos RESIST-1 e RESIST-2 para medição dos níveis plasmáticos de HIV-1 RNA e de contagens de células CD4. Atualmente não há resultados de estudos controlados para avaliação dos efeitos de ELODIUS sobre a progressão clínica do HIV.

O RESIST-1 e o RESIST-2 são estudos randomizados, abertos e multicêntricos em pacientes HIV-positivos previamente tratados com três classes de antirretrovirais, para avaliação do tratamento com ELODIUS/ritonavir mais um OBR definido individualmente para cada paciente com base em testes de resistência genotípica e no histórico do paciente. O esquema comparativo inclui um IP reforçado com ritonavir (CPI/r também definido individualmente) mais um OBR. Escolheu-se o IP reforçado com

ritonavir entre saquinavir, amprenavir, indinavir e lopinavir/ritonavir. Por ocasião do ingresso no estudo, todos os pacientes haviam sido tratados, com falha prévia a pelo menos dois esquemas antirretrovirais à base de IP.

Teria de haver pelo menos uma mutação basal de gene da protease dentre as seguintes: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, com não mais do que duas mutações nos códons 33, 82, 84 ou 90. Após a semana 8, os pacientes no grupo comparativo que se enquadraram nos critérios de falha inicial de resposta virológica definidos no protocolo tiveram a opção de interromper o tratamento e de receber ELODIUS/ritonavir em um estudo de transferência separado. Foram incluídos na análise primária dos estudos RESIST combinados 1483 pacientes (ELODIUS/ritonavir n = 746; CPI/r n = 737). Os grupos de pacientes tiveram médias de idade de 43 anos (faixa de 17-80 anos) e 42 anos (faixa de 21-72) para ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir, respectivamente.

Os pacientes eram 84% e 88% masculinos, 77% e 74% brancos, 12,6% e 13,3% negros e 0,7% e 1,2% asiáticos, respectivamente para os grupos ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir. Nos grupos ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir, as contagens basais de células CD4 foram de 158 e 166 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente (faixas entre quartis (IQRs) de 66-285 e 53-280 células/mm<sup>3</sup>); os níveis plasmáticos medianos de RNA de HIV-1 foram de 4,79 e 4,80 log<sub>10</sub> cópias/ml, respectivamente (IQRs: 4,32-5,24 e 4,25-5,27 log<sub>10</sub> cópias/ml).

A resposta terapêutica e desfechos do tratamento randomizado na semana 48 são apresentados na tabela abaixo:

**Resultados de tratamentos randomizados na semana 48 (estudos RESIST-1 e RESIST-2 agrupados, em pacientes previamente tratados)**

	<b>ELODIUS/RTV (500/200 mg 2x/dia) + OBR N=746</b>	<b>IP/RTV comparativo*** + OBR N=737</b>
Resposta ao tratamento*	34,2 %	15,5 %
- com nova enfuvirtida	60,5 % (N=75/124)	22,7 % (N=22/97)
- sem enfuvirtida	29,5 % (N=170/576)	14,3 % (N=86/602)
Variação mediana da carga viral (CV) de HIV (log <sub>10</sub> cópias/ml)	-0,64	-0,22
CV de HIV <400 cópias/ml	30,3 %	13,6 %
CV de HIV <50 cópias/ml	22,7 %	10,2 %
Aumento mediano da contagem de células CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	23	4
Falha de tratamento	65,8 %	84,5 %
Razões para falha de tratamento		
Óbito	1,6 %	0,7 %
Descontinuação da droga em estudo ou troca de OBR por falta de eficácia	12,5 %	45,9 %
Rebote virológico	23,1 %	18,3 %
Resposta virológica não confirmada	49,5 %	69,9 %
Descontinuação por qualquer evento adverso	8,7 %	4,7 %
Descontinuação por outros motivos **	6,0 %	9,2 %

\*Desfecho composto definido como pacientes com queda de 1 log<sub>10</sub> cópias de RNA em relação ao basal e sem evidência de falha do tratamento

\*\*Perda de acompanhamento, falta de aderência ao protocolo, retirada do consentimento ou outras razões

\*\*\*IP/RTV comparativo: LPV/r 400/100 mg 2x/dia, IDV/r 800/100 mg 2x/dia, SQV/r 1000/100 mg 2x/dia ou 800/200 mg 2x/dia, APV/r 600/100 mg 2x/dia

Os dados do RESIST também demonstram que ELODIUS/ritonavir exibiu melhor resposta ao tratamento em 48 semanas quando o OBR continha agentes antirretrovirais genotipicamente disponíveis (p. ex. enfuvirtida).

Durante as 96 semanas de tratamento, o tempo mediano até falha terapêutica foi de 115 dias entre os pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir, e 0 dia entre os pacientes tratados com CPI/ritonavir. Nos pacientes que receberam nova enfuvirtida (definido como uso de enfuvirtida pela primeira vez), o tempo

mediano até a falha terapêutica foi de 587 dias entre os pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir e 60 dias entre os tratados com CPI/ritonavir.

#### **Análises de resistência a tipranavir em pacientes previamente tratados**

Os índices de resposta de ELODIUS/ritonavir foram avaliados por meio de genotipagem e fenotipagem de tipranavir realizados na avaliação basal. Foi avaliado o relacionamento entre a suscetibilidade fenotípica a tipranavir, mutações de resistência associadas ao tipranavir e resposta ao tratamento com ELODIUS/ritonavir.

#### Mutações de resistência associadas ao tipranavir:

A resposta virológica e a resposta terapêutica a ELODIUS/ritonavir (TPV/r) foram avaliadas utilizando o índice (ou escore) de mutações associadas a tipranavir com base no genótipo basal dos pacientes nos estudos RESIST-1 e RESIST-2. Este índice (que conta os 16 aminoácidos que foram associados com redução da suscetibilidade a tipranavir e/ou diminuição da resposta da carga viral: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V) foi aplicado as sequências de proteases virais basais. Estabeleceu-se uma correlação entre o índice de mutações relativas a tipranavir e a resposta ao tratamento com ELODIUS/ritonavir nas semanas 2 e 48.

Na semana 48 uma maior proporção de pacientes em uso de ELODIUS/ritonavir obteve resposta terapêutica em comparação com o inibidor de protease comparador/ritonavir para quase todas as possíveis combinações de mutações de resistência genotípica (Tabela 1).

Tabela 1. Proporção de pacientes que obtiveram resposta terapêutica na Semana 48 (confirmação de diminuição  $\geq 1 \log_{10}$  cópias/ml na carga viral em comparação com o basal), segundo o índice basal de mutações referentes à tipranavir e uso de ENF nos pacientes dos estudos RESIST.

Índice de mutações referentes à tipranavir	Nova ENF		Sem nova ENF <sup>1</sup>	
	TPV/r	CPI/r	TPV/r	CPI/r
0,1	73%	21%	53%	25%
2	61%	43%	33%	17%
3	75%	23%	27%	14%
4	59%	19%	23%	8%
$\geq 5$	47%	15%	13%	13%
Todos pacientes	61%	23%	29%	14%

<sup>1</sup> Inclui pacientes que não receberam ENF e os que foram previamente tratados com ENF e continuaram

Foram observadas diminuições sustentadas de RNA de HIV-1 até a Semana 48 (Tabela 2) principalmente em pacientes que receberam ELODIUS/ritonavir e nova ENF. Quando os pacientes não receberam ELODIUS/ritonavir com nova ENF, foi observada diminuição das respostas terapêuticas na semana 48, relativamente a novo uso de ENF.

Tabela 2. Diminuição média na carga viral desde o basal até a Semana 48 conforme o índice basal de mutações relativas a tipranavir e uso de ENF em pacientes dos estudos RESIST.

Índice de mutações relativas a tipranavir	Nova ENF		Sem nova ENF <sup>1</sup>	
	TPV/r	CPI/r	TPV/r	CPI/r
0, 1	-2,3	-1,5	-1,6	-0,6
2	-2,1	-1,4	-1,1	-0,6
3	-2,4	-1,0	-0,9	-0,5
4	-1,7	-0,7	-0,8	-0,3
$\geq 5$	-1,9	-0,6	-0,6	-0,4
Todos pacientes	-2,0	-1,0	-1,0	-0,5

<sup>1</sup> Inclui pacientes que não receberam ENF e os que foram previamente tratados com ENF e continuaram

– Mutações na protease nas posições 33, 82, 84 e 90:

Mutações em duas, três ou mais dessas posições resultaram em diminuição da suscetibilidade a ELODIUS/ritonavir e quatro mutações resultaram em resistência.

#### **– Resistência fenotípica ao tipranavir:**

Aumentos no número de vezes da modificação fenotípica referente à tipranavir nos isolados se correlacionaram com diminuições na resposta virológica. Isolados com variação basal de 0 a 3 vezes foram considerados suscetíveis; isolados com alteração >3 a 10 vezes tiveram diminuição da suscetibilidade; isolados com alterações >10 vezes foram resistentes.

As conclusões referentes à relevância de mutações em particular ou padrões de mutação estão sujeitas a mudanças com os dados adicionais, e recomenda-se sempre consultar os sistemas atuais de interpretação para análise dos resultados dos exames de resistência.

### **Pacientes pediátricos**<sup>3,4</sup>

As informações clínicas sobre pacientes pediátricos derivam das análises dos dados de 48 semanas do estudo 1182.14, que avalia os efeitos de ELODIUS, coadministrado com baixa dose de ritonavir, sobre os níveis plasmáticos de RNA HIV-1 e contagem das células CD4+ e percentual de CD4. O estudo 1182.14 foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com pacientes pediátricos HIV-positivos, entre 2 e 18 anos de idade, aos quais era requerido que tivessem uma concentração basal de RNA HIV-1 de, no mínimo, 1500 cópias/ml. Os pacientes foram estratificados por idade (2 a <6 anos, 6 a <12 anos e 12 a 18 anos) e randomizados para receber ELODIUS/ritonavir em uma das doses: 375mg/m<sup>2</sup> / 150mg/m<sup>2</sup>, comparado com 290mg/m<sup>2</sup> / 115 mg/m<sup>2</sup>, além de terapia anterior com pelo menos 2 antirretrovirais não-inibidores de protease, otimizados utilizando-se o teste de resistência genotípica basal. Todos os pacientes receberam inicialmente ELODIUS solução oral. Os pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos e que recebiam a dose máxima de 500/200 mg duas vezes ao dia puderam substituir pelo ELODIUS cápsulas no dia 28. O estudo primariamente comparou as duas doses quanto à segurança e tolerabilidade com base nas reações adversas e achados laboratoriais e secundariamente avaliou a farmacocinética, as respostas virológica e imunológica e o tempo até a falha terapêutica em 48 semanas.

As características basais e demográficas foram equilibradas entre os grupos com ELODIUS/ritonavir. Todos os pacientes, com exceção de 3, foram previamente tratados. Os 115 pacientes pediátricos randomizados tinham idade média de 11,5 anos (faixa de 2 a 18 anos), 56,5% eram do sexo masculino, 69,6% brancos, 28,7% negros e 1,7% asiáticos. A concentração plasmática mediana basal de RNA HIV-1 foi 4,7 log<sub>10</sub> cópias/ml (valores entre 3,0 e 6,8); a contagem mediana basal de células CD4+ foi de 379 células/mm<sup>3</sup> (valores entre 2 e 2578) e o percentual de CD4 foi de 20,1% (valores entre 0,6 e 44,0).

De maneira geral, 37,4% dos pacientes tinham uma concentração basal de RNA HIV-1 >100.000 cópias/ml; 28,7% tinham uma contagem basal de CD4+ ≤200 células/mm<sup>3</sup> e 48% tinham apresentado previamente um evento definidor de AIDS Classe C. Os pacientes foram expostos previamente a uma média de 4 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, 1 inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa e 2 inibidores de protease.

Em 48 semanas, 42,7% dos pacientes tinham uma carga viral <400 cópias/ml. A proporção de pacientes com carga viral <400 cópias/ml tendeu a ser maior nos pacientes mais jovens (71,8%), que tinham uma resistência viral basal menor, em comparação com o grupo de pacientes com idade maior (36,9% e 32,7%). Dentre estes, que tinham uma resistência viral basal maior, aqueles que receberam a dose de 375mg/m<sup>2</sup>/150mg/m<sup>2</sup> tenderam a ter uma probabilidade maior de alcançar a carga viral <400 cópias/ml em 48 semanas, em comparação com o grupo de dose de 290mg/m<sup>2</sup>/115mg/m<sup>2</sup>. Em 48 semanas, para os grupos de dose 375mg/m<sup>2</sup> / 150mg/m<sup>2</sup> e 290mg/m<sup>2</sup>/115mg/m<sup>2</sup>, a alteração média da carga viral basal foi de -1,24 e -0,8 cópias/ml respectivamente; a alteração média na contagem de células CD4+ foi de 59 e 100 células/mm<sup>3</sup> e no percentual de CD4 foi de 3 e 5% respectivamente.

1. MUKWAYA G, DOHNANYI C, SABO J, YANNUZZI R, COUNSILMAN J. Randomized, open-label, comparative safety and efficacy study of tipranavir boosted with low-dose ritonavir (TPV/RTV) versus genotypically-defined protease inhibitor/ritonavir (PI/RTV) in multiple antiretroviral drug-experienced patients (RESIST 1: Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug ReSistant Patients with tipranavir), July 23, 2004 (1182.12)
2. VILLACIAN J, PUERTA JL, SIEMER A, SABO JP. Randomized, open-label, comparative safety and efficacy study of tipranavir boosted with low-dose ritonavir (TPV/RTV) versus genotypically-defined protease inhibitor/ritonavir (PI/RTV) in multiple antiretroviral drug-experienced patients (RESIST 1: Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug ReSistant Patients with tipranavir), August 12, 2004 (1182.48)

3. JELASKA A, MIKL J, SABO JP. Multiple-dose, open-label, randomized, safety and pharmacokinetic study of tipranavir in combination with low-dose ritonavir in HIV-infected pediatric patients – 48 week report 1182.14. 27 June 2006
4. ZEGARELLI E, MIKL J, SABO JP. Multiple-dose, open-label, randomized, safety and pharmacokinetic study of tipranavir in combination with low-dose ritonavir in HIV-infected pediatric patients – 100-week analysis 1182.14. 14 November 2007

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Grupo farmacoterapêutico

#### Antivirais para uso sistêmico, inibidores da protease.

**Mecanismo de ação:** o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) codifica uma aspartilprotease essencial para a clivagem e a maturação dos precursores das proteínas virais. O tipranavir é um inibidor não-peptídico da protease do HIV-1 que inibe a replicação viral impedindo a maturação das partículas virais.

**Atividade antiviral *in vitro*:** o tipranavir inibe a replicação de cepas laboratoriais do HIV-1 e de isolados clínicos em modelos agudos de infecção de células T. Suas concentrações de 50% de eficácia ( $CE_{50}$ ) variam entre 0,03 e 0,07  $\mu M$  (18-42 ng/ml). O tipranavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados de HIV-1 de subtipos não-B do grupo M (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Isolados do grupo O e de HIV-2 tiveram a susceptibilidade reduzida *in vitro* a tipranavir com valores de  $CE_{50}$  variando respectivamente entre 0,164-1  $\mu M$  e 0,233-0,522  $\mu M$ . Estudos de ligação proteica demonstraram que a atividade antiviral de tipranavir decresce em média 3,75 vezes na presença de soro humano.

Quando utilizada com outros agentes antirretrovirais *in vitro*, a combinação de tipranavir foi aditiva a antagonista a outros inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, e saquinavir) e em geral aditiva aos INNTRs (delavirdina, efavirenz e nevirapina) e aos INTRs (abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina).

O ELODIUS foi sinérgico com o inibidor da fusão de HIV enfuvirtida. Não houve antagonismo das combinações *in vitro* de tipranavir com adefovir ou ribavirina utilizados no tratamento de hepatite viral.

**Resistência:** o desenvolvimento de resistência ao tipranavir *in vitro* é lento e complexo. Em um determinado experimento de resistência *in vitro*, selecionou-se após 9 meses um isolado de HIV-1 com resistência de 87 vezes a tipranavir contendo 10 mutações na protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, bem como uma mutação no sítio de clivagem da poliproteína gag CA/P2. Experimentos genéticos reversos mostraram a necessidade da presença de 6 mutações na protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) para conferir uma resistência >10 vezes ao tipranavir, enquanto o genótipo pleno de 10 mutações confere uma resistência de 69 vezes ao tipranavir. *In vitro* ocorre uma correlação inversa entre o grau de resistência ao tipranavir e a capacidade de replicação dos vírus. Vírus recombinantes com resistência ao tipranavir  $\geq 3$  vezes crescem a menos de 1% da taxa detectada para HIV-1 de tipo selvagem nas mesmas condições.

Uma série de análises regressivas múltiplas escalonadas dos genótipos basais e em tratamento de todos os estudos clínicos permitiu associar 16 aminoácidos com susceptibilidade reduzida ao tipranavir e/ou resposta de carga viral reduzida em 24 semanas: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Os isolados clínicos que exibiram diminuição de susceptibilidade  $\geq 10$  vezes ao tipranavir abrigavam oito ou mais mutações associadas ao tipranavir.

Nos estudos clínicos de fase II e III, 276 pacientes com genótipos em tratamento demonstraram que as mutações predominantes emergentes do tratamento com ELODIUS são L33F/I, V82T/L e I84V. Normalmente se requer a combinação das três para ocorrer queda de susceptibilidade. As mutações na posição 82 ocorrem por duas vias: uma da mutação 82A preexistente que seleciona para 82T, e outra de uma 82V selvagem que seleciona para 82L. Em estudos com pacientes virgens de tratamento, o desenvolvimento de resistência à protease foi investigado em pacientes que tiveram rebote virológico após administração de um regime contendo ELODIUS/ritonavir. Dentre os dezessete pacientes avaliados com vírus basal sem mutações para IP pré-existent, nenhum vírus desenvolveu resistência a inibidores de protease.

Dentre os 28 pacientes pediátricos do estudo clínico 1182.14 que tiveram falha virológica ou terapêutica,

as substituições de aminoácido que surgiram foram similares às aquelas observadas em adultos. Assim como nos adultos, a suscetibilidade reduzida ao tipranavir nos pacientes pediátricos foi associada com o aparecimento de mutações.

**Resistência cruzada:** o tipranavir conserva uma significativa atividade antiviral (resistência <4 vezes) contra a maioria dos isolados clínicos de HIV-1 que apresentam queda de susceptibilidade pós-tratamento aos inibidores da protease aprovados até então, a saber: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir.

Uma resistência ao tipranavir superior a 10 vezes é incomum (<2,5% dos isolados examinados) em vírus obtidos de pacientes submetidos a extenso tratamento prévio que tenham recebido vários inibidores da protease peptídicos.

Vírus resistentes ao tipranavir emergentes *in vitro* de HIV-1 do tipo selvagem apresentaram susceptibilidade reduzida aos inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir e ritonavir, mas permaneceram sensíveis a saquinavir.

#### **Avaliação por eletrocardiograma**

Prolongamento do QT: ELODIUS/ritonavir em doses terapêuticas não prolongou os intervalos QTc nem induziu o prolongamento do QT. As doses terapêuticas de ELODIUS/ritonavir não induziram a efeitos clinicamente relevantes em eletrocardiogramas.

**Farmacocinética em pacientes adultos:** para se obter concentrações plasmáticas de tipranavir eficazes em um esquema posológico de 2x/dia, a coadministração de ELODIUS/ritonavir 2x/dia é essencial. O ritonavir atua como inibidor do citocromo hepático P450 CYP3A, da bomba de efluxo intestinal de glicoproteína P (P-gp) e possivelmente também do citocromo P450 CYP3A intestinal. Conforme demonstrado em uma avaliação de ajuste de dose em 113 voluntários sadios HIV-negativos de ambos os sexos, o ritonavir eleva a  $AUC_{0-12h}$ , a  $C_{max}$  e a  $C_{min}$  de tipranavir e reduz sua depuração (*clearance*). O ELODIUS/ritonavir (500 mg/200 mg 2x/dia) associa-se com um aumento de 29 vezes da média geométrica das concentrações plasmáticas matutinas médias no estado de equilíbrio comparadas ao ELODIUS 500 mg 2x/dia sem ritonavir.

Estudos realizados em pacientes com infecção por HIV avaliou a farmacocinética e a segurança de ELODIUS/ritonavir 500 mg/200 mg administrados com e sem lopinavir, amprenavir ou saquinavir em comparação com ritonavir 100 mg administrado com lopinavir, amprenavir, ou saquinavir. A concentração sistêmica média de ritonavir quando 200 mg de ritonavir foram administrados com ELODIUS foi similar à concentração observada quando 100 mg foram administrados com outros inibidores da protease.

**Absorção:** a absorção de tipranavir em humanos é limitada e ainda não existe disponibilidade de uma quantificação absoluta da absorção. O tipranavir é um substrato da P-gp. As concentrações plasmáticas máximas (pico) são atingidas em 1 a 5 horas após a administração da dose, dependendo da dose utilizada. Com doses repetidas, as concentrações plasmáticas de tipranavir são inferiores às previstas em função dos dados de administração única, provavelmente por causa da indução do transportador e das enzimas hepáticas. O estado de equilíbrio é atingido após 7 dias de administração na maioria dos pacientes. ELODIUS/ritonavir exibe farmacocinética linear em estado de equilíbrio.

A administração de ELODIUS 500 mg concomitantemente com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia por 2 a 4 semanas sem restrições alimentares produziu uma média de concentração plasmática máxima (pico) de tipranavir ( $C_{max}$ ) de  $94,8 \pm 22,8 \mu M$  em pacientes do sexo feminino (n=14) e  $77,6 \pm 16,6 \mu M$  em pacientes do sexo masculino (n=106), ocorrendo aproximadamente 3 horas após a administração.

As concentrações mínimas (vale) médias antes da dose matutina foram de  $41,6 \pm 24,3 \mu M$  em pacientes do sexo feminino e de  $35,6 \pm 16,7 \mu M$  para pacientes do sexo masculino. A AUC de tipranavir num intervalo posológico de 12 horas foi em média de  $851 \pm 309 \mu M \cdot h$  (CL = 1,15 l/h) em pacientes do sexo feminino e de  $710 \pm 207 \mu M \cdot h$  (CL = 1,27 l/h) em pacientes do sexo masculino. A meia-vida média foi de 5,5 (mulheres) ou de 6,0 horas (homens).

**Efeitos de alimentos sobre a absorção oral:** quando ELODIUS em cápsulas ou solução oral foi coadministrado com ritonavir no estado de equilíbrio, não foram observadas alterações clinicamente significantes em  $C_{max}$ ,  $C_{p12h}$  e AUC ao comparar os estados de jejum e alimentado (500-682 kcal, 23-25% das calorias como gorduras). Tendo em vista a melhor tolerabilidade de ritonavir quando administrado com alimentos e a importância de se administrar ELODIUS e ritonavir em conjunto, ELODIUS/ritonavir

devem ser administrados com alimentos.

Quando se administrou ELODIUS/ritonavir e 20 ml de antiácido líquido à base de alumínio e magnésio, a  $AUC_{12h}$ , a  $C_{max}$  e a  $C_{12h}$  reduziram-se em 25-29%. Deve-se considerar que as administrações de ELODIUS/ritonavir e antiácidos devem ser feitas em separado a fim de impedir a redução da absorção de tipranavir.

**Distribuição:** o tipranavir liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,9%). Em amostras clínicas de voluntários sadios e de indivíduos HIV-positivos aos quais se administrou ELODIUS sem ritonavir, a fração média não ligada de tipranavir plasmático foi similar em ambas as populações (voluntários sadios:  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; indivíduos HIV-positivos:  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). As concentrações plasmáticas totais de tipranavir nessas amostras variaram entre 9 e 82  $\mu M$ . A fração não ligada de tipranavir pareceu ser independente da concentração medicamentosa total neste intervalo de concentrações.

Não se realizaram estudos para determinar a distribuição de tipranavir no líquido ou no sêmen humano.

**Metabolismo:** estudos de metabolismo *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que o CYP3A4 é a isoforma de CYP predominante implicada no metabolismo de tipranavir.

A depuração oral de tipranavir diminuiu após a adição de ritonavir, o que pode indicar uma redução da depuração de primeira passagem da droga pelo trato gastrointestinal e também pelo fígado.

O metabolismo de tipranavir é mínimo na presença de baixa dose de ritonavir. Em um estudo de tipranavir em humanos com  $^{14}C$  (tipranavir  $^{14}C$ /ritonavir, 500 mg/200 mg 2x/dia) predominou o tipranavir inalterado, respondendo por 98,4% ou mais da radioatividade plasmática total circulante no prazo de 3, 8 ou 12 h após a administração. Apenas alguns poucos metabólitos foram encontrados no plasma, todos em nível de traços (0,2% ou menos da radioatividade plasmática). Nas fezes, o tipranavir inalterado respondeu pela maior parte da radioatividade fecal (79,9% da radioatividade fecal). O metabólito fecal mais abundante, com 4,9% da radioatividade fecal (3,2% da dose) foi um metabólito hidroxilado do tipranavir. Na urina encontraram-se traços de tipranavir inalterado (0,5% da radioatividade urinária). O metabólito urinário mais abundante, com 11,0% da radioatividade urinária (0,5% da dose) foi um conjugado glucuronídeo de tipranavir.

**Eliminação:** a administração de tipranavir  $^{14}C$  a indivíduos (n=8) tratados com ELODIUS/ritonavir/r 500 mg/200 mg 2x/dia até o estado de equilíbrio demonstrou que a maior parte da radioatividade (mediana: 82,3%) foi excretada nas fezes, com apenas uma mediana de 4,4% da dose radioativa administrada recuperada na urina. Além disso, a maior parte da radioatividade (56,3%) foi excretada entre 24 e 96 horas após a administração. A efetiva meia-vida de eliminação de tipranavir/ritonavir em voluntários sadios (n=67) e em pacientes adultos infectados por HIV (n=120) em estado de equilíbrio após duas doses diárias de 500/200 mg com uma refeição leve foi de 4,8 e 6,0 horas, respectivamente.

#### Populações especiais:

**Diferenças farmacocinéticas relacionadas com a idade:** avaliações das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir em estado de equilíbrio nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, 10-14 h após a administração, demonstraram não ocorrer variação nas concentrações medianas de tipranavir em ambos os sexos com o avanço da idade até os 65 anos de idade. Nos dois estudos, o número de mulheres com mais de 65 anos foi insuficiente para a avaliação dos idosos, mas houve sustentação para a tendência de consistência das concentrações-vale de tipranavir com avanço da idade até 80 anos em homens.

**Diferenças farmacocinéticas relacionadas com o sexo:** avaliações das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir em estado de equilíbrio nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, 10-14 h após a administração, demonstraram que as mulheres, em geral, apresentaram concentrações de tipranavir mais elevadas que os homens. Após 4 semanas de ELODIUS/ritonavir 500 mg/200 mg 2x/dia, as concentrações plasmáticas-vale medianas de tipranavir foram de 43,9  $\mu M$  em mulheres e de 31,1  $\mu M$  em homens. Esta diferença de concentração não justifica um ajuste de dose.

**Diferenças farmacocinéticas relacionadas com a raça:** avaliações das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir em estado de equilíbrio nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, realizadas 10-14 h após a administração, demonstraram em geral maior variabilidade das concentrações de tipranavir em homens brancos que em negros, mas a concentração mediana e o intervalo correspondente à maioria dos dados são comparáveis entre as raças. As mulheres de ambas as raças tinham, em geral, concentrações de

tipranavir mais elevadas que os homens.

**Disfunção renal:** não se estudou a farmacocinética de tipranavir em pacientes com disfunção renal. Todavia, como a depuração renal de tipranavir é desprezível, não se espera uma redução da depuração corporal total em pacientes com insuficiência renal.

**Disfunção hepática:** em um estudo comparativo de 9 pacientes com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*) com 9 controles, a disposição farmacocinética de doses únicas e múltiplas de tipranavir e ritonavir aumentou em pacientes com insuficiência hepática, mas ainda dentro da faixa observada nos estudos clínicos. Não há necessidade de ajustes de doses em pacientes com insuficiência hepática leve. Não se avaliou a influência de insuficiência hepática moderada (*Child Pugh B*) sobre a farmacocinética de dose múltipla de tipranavir ou ritonavir. ELODIUS é contraindicado na insuficiência hepática moderada ou grave.

**Farmacocinética em pacientes pediátricos:** dentre os pacientes pediátricos do estudo 1182.14, as concentrações plasmáticas-vale no estado de equilíbrio foram alcançadas 10 a 14 horas após a administração. A média geométrica das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir avaliada em 50 pacientes que utilizaram uma dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia esteve entre 46,9 e 61,3 µM. A média geométrica das concentrações plasmáticas-vale em crianças maiores tendeu a ser maior do que em pacientes pediátricos mais novos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

ELODIUS é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- intolerância hereditária rara à frutose;
- insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C de *Child-Pugh*).

A coadministração de ELODIUS/ritonavir é contraindicada com fármacos altamente dependentes de CYP3A para depuração e para as quais concentrações elevadas no sangue são associadas com eventos sérios e/ou potencialmente fatais como: antiarrítmicos (como amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina), anti-histamínicos (como astemizol, terfenadina), derivados de ergot (como di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), procinéticos (como cisaprida), antipsicóticos (como pimozida e quetiapina) e sedativos/hipnóticos (como midazolam e triazolam administrados por via oral) e antagonista do adrenoceptor alfa-1 (alfuzosina e a sildenafil) quando usado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar. A combinação de rifampicina com ELODIUS/ritonavir é contraindicada.

Fitoterápicos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser administrados durante o uso de ELODIUS/ritonavir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos de tipranavir.

A administração concomitante de colchicina com ELODIUS/ritonavir é contraindicada em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ELODIUS deve ser administrado com baixa dose de ritonavir para assegurar seu efeito terapêutico.

Se ELODIUS não for corretamente administrado com ritonavir, os níveis plasmáticos de ELODIUS permanecerão baixos e poderão ser insuficientes para atingir o efeito antiviral desejado. Os pacientes devem ser instruídos.

**ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

ELODIUS não constitui cura para a infecção por HIV-1 ou AIDS. Os pacientes tratados com tipranavir ou qualquer outro agente antirretroviral poderão continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV-1. A terapia com ELODIUS não demonstrou reduzir o risco de

transmissão de HIV-1 a outras pessoas; devem ser adotadas precauções apropriadas para evitar a transmissão do HIV.

Os estudos clínicos de ELODIUS não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se responderiam de forma diferente que indivíduos mais jovens. Em geral requer-se cautela na administração e no monitoramento de ELODIUS a pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de diminuição nas funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou terapias com outras drogas.

Os dados sobre pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade são insuficientes, de modo que não se recomenda o tratamento com ELODIUS em crianças nesta faixa etária.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de ELODIUS/ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tonturas, sonolência e fadiga têm sido relatadas em alguns pacientes e, portanto, recomenda-se precaução ao dirigir um carro ou operar máquinas. Se os pacientes sentirem cansaço, tonturas ou sonolência devem evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

ELODIUS cápsulas contém até 50,4 mg de sorbitol por dose diária máxima recomendada. Pacientes com condição hereditária rara de intolerância a frutose não devem tomar este medicamento.

ELODIUS cápsulas contém 7% de etanol (v/v). Isso deve ser levado em consideração em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, crianças e em grupos de alto risco, como aqueles com doença hepática ou epilepsia. O etanol pode ser prejudicial para aqueles que sofrem de alcoolismo.

**Insuficiência e toxicidade hepática:**

ELODIUS/ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo alguns óbitos.

ELODIUS deve ser adotado com cautela e com monitoramento clínico e laboratorial mais intenso em pacientes co-infectados com hepatite B ou C.

Devem-se realizar exames laboratoriais apropriados antes do início da terapia com ELODIUS/ritonavir, e frequentemente durante o tratamento. Deve-se considerar um monitoramento mais intenso quando se administra ELODIUS/ritonavir a pacientes com níveis basais elevados de AST e ALT (enzimas hepáticas, ou transaminases TGO e TGP, respectivamente) ou com hepatite B ou C ativa, uma vez que os pacientes com hepatite B ou C subjacente ou com elevações acentuadas das transaminases antes do tratamento podem estar sob risco elevado de desenvolver mais elevações das transaminases ou descompensação hepática.

Se ocorrerem elevações assintomáticas da AST ou ALT maiores do que 10x o limite superior do normal, o tratamento com ELODIUS deve ser descontinuado.

- Se for identificada outra causa (p. ex. hepatite aguda A, B ou C por vírus, doenças da vesícula biliar, outros medicamentos), ou se o potencial benefício superar o risco, então poderá ser considerada a reintrodução de ELODIUS quando a AST/ALT tiver retornado aos valores basais.

Caso ocorra hepatite sintomática, ELODIUS deve ser descontinuado.

- Se for identificada outra causa (p. ex. hepatite aguda A, B ou C por vírus, doenças vesicular, outras medicações), então poderá ser considerada a reintrodução de ELODIUS quando a AST/ALT tiver retornado aos valores basais.

ELODIUS/ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo alguns óbitos. Em geral estes ocorreram em pacientes com doença por HIV em estágio avançado, usuários de várias medicações concomitantes. Não foi possível estabelecer uma relação causal de ELODIUS/ritonavir. Pacientes com sinais ou sintomas de hepatite devem suspender o tratamento com ELODIUS e procurar avaliação médica. Requer-se cautela na administração de ELODIUS a pacientes com anormalidades de enzimas hepáticas ou histórico de hepatite.

O tipranavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cautela quando administrar essa droga a pacientes com insuficiência hepática, pois as concentrações de tipranavir podem estar aumentadas.

ELODIUS é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C de *Child-Pugh*).

**Pacientes virgens de tratamento:** em um estudo realizado com pacientes virgens de tratamento, 16,2% dos pacientes tiveram elevações de ALT grau 3 ou 4 enquanto recebiam ELODIUS/ritonavir até a semana 48. O uso de ELODIUS/ritonavir não é recomendado em pacientes virgens de tratamento infectados com vírus tipo selvagem.

**Insuficiência renal:** em pacientes com disfunção renal não é esperado um aumento na concentração plasmática, visto que a depuração renal do tipranavir é insignificante.

**Hemofilia:** em pacientes com hemofilia de tipo A e B tratados com inibidores da protease há relatos de aumento de sangramento, inclusive de hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose. Em alguns pacientes acrescentou-se fator VIII ao tratamento. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado em caso de ter sido interrompido. Não se estabeleceu uma relação causal entre inibidores da protease e estes eventos.

**Hemorragia intracraniana:** hemorragia intracraniana (HIC) fatal e não-fatal foi associada ao uso de ELODIUS/ritonavir em alguns pacientes, muitos dos quais portadores de outras doenças ou que estavam em uso de medicações concomitantes que poderiam ter causado ou contribuído para esses eventos. Não foi observado qualquer padrão de anormalidade de parâmetros de coagulação nos pacientes em geral, ou precedendo o desenvolvimento de HIC.

Um aumento no risco de HIC foi previamente observado em pacientes com doença por HIV/AIDS avançada, assim como os tratados com ELODIUS em estudos clínicos. Não foi estabelecida uma relação entre ELODIUS e HIC.

**Efeitos sobre a agregação plaquetária e coagulação:** ELODIUS/ritonavir deve ser utilizado com cautela em pacientes que podem ter risco de maior sangramento por traumatismo, cirurgia ou outras condições clínicas, ou que estejam recebendo medicações que são conhecidas por aumentarem o risco de hemorragias como agentes antiplaquetários e anticoagulantes, ou suplementos com altas doses de vitamina E. Pacientes em uso de solução oral de ELODIUS devem ser orientados a não tomar suplementação de vitamina E superior aos multivitamínicos padrão, já que a solução oral de ELODIUS contém 116 UI de vitamina E por ml, que é maior do que a Ingestão Diária de Referência (adultos 30 UI, crianças aproximadamente 10 UI).

Em ratos, a coadministração de um derivado de vitamina E aumentou os efeitos do sangramento de tipranavir. Entretanto, análises de plasma armazenado de adultos tratados com ELODIUS em cápsulas com baixa dose de ritonavir e de pacientes pediátricos tratados com ELODIUS cápsulas ou solução oral (que contém um derivado da vitamina E) com baixa dose de ritonavir demonstraram que com soluções orais, contendo ou não derivado de vitamina E, não houve qualquer efeito do tipranavir sobre os fatores de coagulação dependentes da vitamina K (Fator II e Fator VII), Fator V, ou sobre o tempo de protrombina ou tempo parcial de tromboplastina ativada.

Em experimentos *in vitro* observou-se que o tipranavir inibe a agregação plaquetária humana em níveis coerentes com as exposições observadas em pacientes em uso de ELODIUS/ritonavir.

**Diabetes mellitus/hiperglicemia:** em pacientes infectados com HIV em tratamento com inibidores da protease há relatos de farmacovigilância pós-comercialização de novos surgimentos de *diabetes mellitus*, exacerbações de *diabetes mellitus* pré-existente e hiperglicemia. Alguns pacientes podem necessitar iniciar ou ajustar a dose de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais para tratamento desses eventos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética. Em alguns dos pacientes que interromperam a terapia com inibidor da protease, a hiperglicemia persistiu. Como estes eventos foram voluntariamente relatados durante a prática clínica, não se pode fazer estimativas da frequência. Não se estabeleceu uma relação causal entre inibidores da protease e esses eventos.

**Elevações de lipídios:** o tratamento com ELODIUS/ritonavir e também com outros agentes antirretrovirais tem resultado em elevações plasmáticas de triglicérides e colesterol totais. Portanto os

pacientes devem realizar exames de triglicérides e colesterol antes de iniciar o tratamento com ELODIUS e durante a terapia. As elevações lipídicas relacionadas ao tratamento devem ser controladas conforme conveniência clínica.

**Redistribuição de gordura:** em pacientes infectados com HIV foi constatada uma associação entre terapia antirretroviral combinada e a redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia). Ainda não se sabem as consequências em longo prazo desses eventos. O conhecimento a respeito do mecanismo é incompleto. Foi levantada uma hipótese de conexão entre lipomatose visceral e inibidores de protease e lipodistrofia e inibidores da transcriptase reversa. Fatores individuais tais como idade avançada e fatores medicamentosos tais como duração mais prolongada do tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados, têm sido relacionados a um risco maior de lipodistrofia. Portanto, o exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a dosagem de lipídios séricos e glicemia em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser controlados segundo a conveniência clínica.

**Síndrome da reativação imune:** há relatos de síndrome da reativação imune em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada, inclusive com ELODIUS. Os pacientes que apresentam resposta imunológica durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia pneumocística, tuberculose ou reativação de Herpes simplex e Herpes zoster), que poderão requerer avaliação adicional e tratamento. Distúrbios autoimunes (tais como a doença de Graves) também têm sido relatados e ocorrem no estabelecimento da reativação imunológica; entretanto, o tempo relatado para início é muito variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas sobre o tratamento da infecção por HIV-1. ELODIUS só deve ser administrado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Não foi detectada teratogenicidade nos estudos pré-clínicos de reprodução com tipranavir.

Dados clínicos sobre fertilidade não estão disponíveis para tipranavir. Estudos pré-clínicos realizados com tipranavir não evidenciaram efeito adverso na fertilidade.

Coerentemente com a recomendação de que mães infectadas com o HIV-1 não devem amamentar seus bebês a fim de evitar riscos de transmissão pós-natal do HIV, as mães em tratamento com ELODIUS devem suspender a amamentação.

**ELODIUS está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

ELODIUS administrado com ritonavir pode alterar a exposição plasmática de outras drogas e outras drogas podem alterar a exposição plasmática de tipranavir e ritonavir.

O tipranavir é um substrato, um indutor e um inibidor do citocromo P450 CYP3A. Todavia, quando coadministrado com ritonavir na dose recomendada, ocorre como efeito resultante a inibição do citocromo P450 CYP3A. A coadministração de ELODIUS e de baixas doses de ritonavir com agentes metabolizados primariamente pelo CYP3A pode resultar em alteração das concentrações plasmáticas de tipranavir ou dos outros agentes, o que pode modificar seus efeitos terapêuticos e adversos. Os agentes especificamente contraindicados em vista da esperada magnitude de interação e de potencial de eventos adversos sérios constam em contraindicações.

Um estudo de combinação fenotípica de ARVs foi conduzido com 16 voluntários sadios para quantificação da influência de 10 dias de administração de ELODIUS/ritonavir em cápsulas na atividade hepática de CYP 1A2 (caféina), 2C9 (varfarina), 2C19 (omeprazol), 2D6 (dextrometorfano) e a atividade intestinal e hepática de CYP3A4/5 (midazolam) e glicoproteína P (P-gp) (digoxina). Este estudo determinou os efeitos da primeira dose e estado de equilíbrio de ELODIUS 500 mg coadministrado com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia na forma de cápsulas. ELODIUS em solução oral coadministrado com cápsulas de ritonavir demonstrou efeitos similares aos de ELODIUS em cápsulas coadministradas

com ritonavir.

Não houve efeito resultante no CYP2C9 ou P-gp hepática com a primeira dose ou no estado de equilíbrio. Não houve efeito resultante após a primeira dose em CYP1A2, mas houve indução moderada no estado de equilíbrio. Ocorreu uma ligeira inibição após a primeira dose no CYP2C19 e indução moderada no estado de equilíbrio. Foi observada inibição potente de CYP2D6 e nas atividades hepática e intestinal de CYP3A4/5 após a primeira dose e no estado de equilíbrio. A atividade de P-gp foi inibida após a primeira dose, mas não houve efeito resultante no estado de equilíbrio.

ELODIUS é metabolizado pela CYP3A e é um substrato de P-gp. A coadministração de tipranavir e de agentes indutores do CYP3A e/ou P-gp pode reduzir as concentrações de tipranavir e reduzir seus efeitos terapêuticos. A coadministração de ELODIUS e de medicamentos inibidores de P-gp pode elevar as concentrações plasmáticas de tipranavir.

#### **Inibidores da fusão**

- **enfuvirtida:** a coadministração de enfuvirtida com ELODIUS e baixa dose de ritonavir, se associa a um aumento das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir no estado de equilíbrio para a população do estudo em aproximadamente 45%. Foram também observados aumentos similares para as concentrações plasmáticas-vale de lopinavir (23%) e saquinavir (63%) após combinação com enfuvirtida. O mecanismo para esta interação não é conhecido. Não se recomenda ajuste de dose de tipranavir ou de ritonavir.

#### **Inibidor da integrase (inibidor de transferência da fita de DNA)**

- **raltegravir:** doses múltiplas de ELODIUS não tiveram um efeito significativo nas concentrações de raltegravir. Dados de eficácia favoráveis coletados nos estudos de fase III mostram que ELODIUS/ritonavir pode ser coadministrado com raltegravir sem ajuste de dose.

#### **Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa**

- **zidovudina:** ELODIUS/ritonavir reduz a AUC de zidovudina em aproximadamente 35%. Não há impacto sobre os níveis de ZDV glucuronidada. Não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis plasmáticos de zidovudina, não se podendo atualmente recomendar um ajuste de dose de zidovudina.

- **didanosina:** ELODIUS/ritonavir causa uma redução da AUC de didanosina. Não se estabeleceu a relevância clínica dos níveis plasmáticos reduzidos de didanosina. As administrações de didanosina com revestimento entérico e de ELODIUS/ritonavir devem ser separadas em pelo menos duas horas a fim de evitar incompatibilidade de formulação.

- **Lamivudina, estavudina e entricitabina:** ELODIUS/ritonavir não causa alterações significativas na AUC de lamivudina, estavudina ou entricitabina. Não se recomenda ajuste de dose de lamivudina, estavudina ou entricitabina.

- **abacavir:** ELODIUS/ritonavir reduz a AUC de abacavir em aproximadamente 40%. Não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis de abacavir, não podendo atualmente recomendar um ajuste da dose de abacavir.

#### **Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa**

- **tenofovir:** ELODIUS/ritonavir não causa alterações significativas nas concentrações plasmáticas de tenofovir. Não se recomenda ajuste de dose de tenofovir.

#### **Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa**

- **nevirapina:** não se observou qualquer interação significativa entre ELODIUS/ritonavir e nevirapina. Portanto, não é necessário qualquer ajuste posológico.

- **efavirenz:** 600 mg de efavirenz ao dia em estado de equilíbrio coadministrado com ELODIUS em estado de equilíbrio com baixa dose de ritonavir (500/200 mg 2x/dia) não teve qualquer impacto sobre a AUC e  $C_{max}$  de tipranavir (2,9% e 8,3% de redução, respectivamente) e resultou em um aumento sem importância clínica na  $C_{p12h}$  (19,2%). ELODIUS/ritonavir não tem impacto significativo na AUC e  $C_{min}$  de efavirenz

- **etravirina:** ELODIUS/ritonavir causou uma diminuição de 76% da AUC da etravirina fato que poderia

prejudicar significativamente a resposta virológica à etravirina. A administração concomitante de etravirina e ELODIUS/ritonavir não é recomendada.

- **rilpivirina:** A utilização de rilpivirina coadministrada com ELODIUS/ritonavir não foi estudada. O uso concomitante de rilpivirina com lopinavir ou darunavir potencializados com ritonavir demonstrou um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina, mas nenhum ajuste da dose é recomendado. Se ELODIUS/ritonavir for coadministrado com rilpivirina, uma monitorização rígida e/ou ajuste de dose de cada medicamento pode ser necessário.

#### Inibidores da protease

**amprenavir, atazanavir, lopinavir, saquinavir:** em um estudo clínico de terapia combinada com dois inibidores da protease em adultos HIV-positivos com experiência múltipla de tratamento, ELODIUS coadministrado com baixa dose de ritonavir, resulta em significativas reduções das concentrações plasmáticas desses inibidores da protease, causando reduções de 55%, 70% e 78% na  $C_{min}$  de amprenavir, lopinavir e saquinavir, respectivamente. Observou-se de maneira similar uma redução de 81% na  $C_{min}$  de atazanavir em um estudo de interação em voluntários sadios. Portanto, não se recomenda a administração concomitante de ELODIUS/ritonavir e amprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir, uma vez que não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos seus níveis. Se a administração concomitante for considerada absolutamente necessária, não há como recomendar ajustes de dose atualmente.

Os pacientes tratados com combinações de ELODIUS/amprenavir, ambos com baixa dose de ritonavir, podem correr risco aumentado de elevações das transaminases hepáticas de Grau 3/4.

Não existem atualmente dados disponíveis sobre interações de ELODIUS/ritonavir e inibidores da protease além das constantes acima.

#### Antagonista do adrenoreceptor alfa- 1

- **alfuzosina:** administração conjunta de tipranavir e alfuzosina resulta em altas concentrações de alfuzosina e pode resultar em hipotensão.

#### Anticonvulsivantes

- **carbamazepina, fenobarbital e fenitoína:** devem ser utilizados com cautela em combinação com ELODIUS/ritonavir. O uso concomitante de carbamazepina em uma dose de 200 mg 2x/dia resultou em aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina (em aproximadamente 23% em uma média geométrica da  $C_{min}$  para carbamazepina total e carbamazepina-10,11-epóxido; ambas são porções farmacologicamente ativas), e uma diminuição na  $C_{min}$  de tipranavir (de aproximadamente 61% em comparação com controles históricos). Sendo assim, ELODIUS pode ser menos eficaz devido à diminuição da concentração plasmática de tipranavir.

#### Antipsicóticos

- **pimozida, sertindol e quetiapina:** A coadministração de ELODIUS/ritonavir com pimozida, sertindol ou quetiapina é contraindicada devido à inibição da CYP3A por ELODIUS/ritonavir, o que pode levar a eventos sérios com risco de vida, incluindo coma.

#### Antifúngicos

- **fluconazol:** ELODIUS/ritonavir não afeta substancialmente a farmacocinética de fluconazol em estado de equilíbrio. O fluconazol aumenta a AUC e a  $C_{min}$  de tipranavir em 56% e 104%, respectivamente, em comparação com dados históricos. Não se recomendam ajustes de dose. Desaconselham-se doses de fluconazol >200 mg/dia.

- **itraconazol e cetoconazol:** com base em considerações teóricas, prevê-se que ELODIUS/ritonavir aumente as concentrações de itraconazol e cetoconazol. O itraconazol e cetoconazol devem ser utilizados com cautela (desaconselham-se doses >200 mg/dia).

- **voriconazol:** como há vários sistemas CYP isoenzimáticos implicados no metabolismo de voriconazol, é difícil prever a interação com ELODIUS coadministrado com baixas doses de ritonavir.

#### Antigota

**colchicina:** A colchicina é um substrato da CYP3A4 e P-gp. Em combinação com ELODIUS/ritonavir é

recomendada a redução da dose de colchicina ou a interrupção do tratamento com colchicina em pacientes com função renal e hepática normais. Para o tratamento de episódios agudos de gota, a dose recomendada de colchicina em pacientes que receberam ELODIUS/ritonavir é de 0,6 mg (1 comprimido), seguido de 0,3 mg (metade de um comprimido) 1 hora mais tarde. A próxima dose de colchicina (0,6 mg, 1 comprimido) deve ser tomada com pelo menos 72 horas de intervalo. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a administração concomitante de colchicina e ELODIUS/ritonavir é contraindicada.

#### **Os agentes anti-HCV**

- **boceprevir:** Em um estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, boceprevir diminuiu a exposição de lopinavir potenciado com ritonavir, atazanavir potenciado com ritonavir e darunavir potenciado com ritonavir. A exposição de boceprevir foi reduzida em 45% e 32% quando administrado concomitantemente com lopinavir potencializado com ritonavir e darunavir potencializado com ritonavir, respectivamente. Estas interações medicamentosas podem reduzir a eficácia dos inibidores de protease do HIV e/ou do boceprevir quando coadministrados, por conseguinte não é recomendado coadministrar boceprevir com ELODIUS/ritonavir.

- **telaprevir:** A administração concomitante de ELODIUS/ritonavir® e telaprevir não foi estudada. O telaprevir é metabolizada no fígado pela CYP3A e é um substrato de glicoproteína P (P-gp), mas outras enzimas podem estar envolvidas no metabolismo. Quando coadministrados com telaprevir, existe um efeito heterogêneo nos níveis plasmáticos tanto de telaprevir quanto do medicamento inibidor de protease potencializado por ritonavir, dependendo do inibidor de protease. Portanto, não é recomendada a coadministrar telaprevir com APTIVUS®/ritonavir.

#### **Antagonistas do receptor de endotelina**

- **bosentana:** Em pacientes que estão tomando ELODIUS/ritonavir por pelo menos 10 dias, recomenda-se iniciar o tratamento com 62,5 mg de bosentana, 1x/dia ou em dias alternados, dependendo da tolerabilidade de cada paciente.

Em pacientes que atualmente não estão em tratamento com ELODIUS/ritonavir: interromper o uso de bosentana pelo menos 36 horas antes de se iniciar o tratamento com ELODIUS/ritonavir. Após pelo menos 10 dias do início do tratamento com ELODIUS/ritonavir, reiniciar o tratamento com 62,5 mg de bosentana 1x/dia ou em dias alternados, dependendo da tolerabilidade do paciente.

#### **Inibidores da HMG-CoA Redutase**

- **sinvastatina e lovastatina** são altamente dependentes de CYP3A4 para seu metabolismo, de forma que o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir com esses medicamentos não é recomendado devido ao maior risco de miopatia, inclusive rabdomiólise.

- **atorvastatina:** ELODIUS/ritonavir eleva as concentrações plasmáticas de atorvastatina em aproximadamente 8-10 vezes e reduz as AUCs dos metabólitos hidroxílicos em aproximadamente 85%. A atorvastatina não modifica significativamente a AUC, a  $C_{max}$  ou a  $C_{min}$  de tipranavir e é metabolizada em menor extensão pelo CYP3A4. A coadministração de atorvastatina e ELODIUS/ritonavir não é recomendada. Nos casos em que é necessária a coadministração, a dose de 10 mg de atorvastatina por dia não deve ser excedida. Recomenda-se iniciar o tratamento com a menor dose possível de atorvastatina, com cuidadoso monitoramento clínico, ou considerar outros inibidores da HMG-CoA redutase, tais como pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

- **rosuvastatina e pravastatina:** ELODIUS/ritonavir aumenta a AUC (37%) e  $C_{max}$  (123%) da rosuvastatina. A coadministração de ELODIUS/ritonavir deve ser iniciada com a menor dose de rosuvastatina (5 mg/dia), titulada até obter resposta terapêutica e acompanhada de monitoração clínica cuidadosa quanto aos sintomas associados à rosuvastatina, conforme descrito na bula da rosuvastatina. Com base nas similaridades das eliminações de pravastatina e rosuvastatina, também se recomenda iniciar a pravastatina com a menor dose possível (10 mg/dia), acompanhada de monitoração cuidadosa quanto aos sintomas associados à pravastatina, conforme descrito na bula da pravastatina.

#### **Beta- agonistas inalados**

- **salmeterol:** a administração concomitante com ELODIUS/ritonavir não é recomendada. A combinação pode ocasionar alto risco de eventos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, inclusive o

prolongamento do QT, palpitações e taquicardia sinusal.

#### Indutores das isoenzimas CYP:

- **rifabutina:** ELODIUS/ritonavir eleva as concentrações plasmáticas de rifabutina em até 3 vezes, e as do seu metabólito ativo 25-O-desacetil-rifabutina em até 20 vezes. A rifabutina eleva a  $C_{min}$  de tipranavir em 16%. Recomenda-se a redução das doses de rifabutina em pelo menos 75% dos 300 mg/dia usuais (p. ex. 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Pacientes tratados com rifabutina e ELODIUS/ritonavir devem ser estreitamente monitorados com vistas à ocorrência de eventos adversos associados com a terapia de rifabutina. Poderá haver necessidade de mais reduções de dose.

- **rifampicina:** o uso concomitante de ELODIUS e rifampicina é contraindicado. Quando se coadministra inibidores de protease, incluindo ELODIUS, com rifampicina, espera-se uma diminuição substancial nas concentrações do inibidor de protease, o que pode resultar em níveis sub-ótimos de tipranavir, perda da resposta virológica e possível resistência ao ELODIUS ou outros inibidores de protease.

#### Inibidores das isoenzimas CYP:

- **claritromicina:** ELODIUS/ritonavir aumenta a AUC e a  $C_{min}$  de claritromicina em 19% e 68%, respectivamente, e reduz em mais de 95% a AUC do metabólito ativo 14-hidroxi. Essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. A claritromicina aumenta a  $C_{min}$  de tipranavir em mais de 100%. Esse grande aumento na  $C_{min}$  pode ser clinicamente relevante. Pacientes em uso de claritromicina em doses superiores a 500 mg 2x/dia devem ser atentamente monitorados quanto a sinais de toxicidade. Em pacientes com insuficiência renal devem-se considerar os seguintes ajustes de dose: em pacientes com  $CL_{CR}$  30 a 60 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%. Em pacientes com  $CL_{CR}$  <30 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%. Não há necessidade de ajustes de dose em pacientes com função renal normal.

- **cobicistato e produtos contendo cobicistato:** ELODIUS/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com cobicistato ou produtos contendo cobicistato. O cobicistato inibe significativamente as enzimas hepáticas, bem como outras vias metabólicas. Quando coadministrado, as exposições de tipranavir e cobicistato são marcadamente menores em relação à de tipranavir quando potencializado com baixa dose de ritonavir.

#### Inibidores da polimerase de DNA análogo de nucleosídeo:

- **valaciclovir:** a coadministração de valaciclovir, ELODIUS e ritonavir não foi associada a efeitos farmacocinéticos clinicamente relevantes. Portanto, estes agentes podem ser administrados concomitantemente sem ajuste de dose.

#### Anticoncepcionais orais/estrogênios:

ELODIUS/ritonavir reduz em 50% a AUC e a  $C_{max}$  de **etinilestradiol**, mas não altera significativamente o comportamento farmacocinético da **noretindrona**. Requerem-se medidas anticoncepcionais alternativas ou adicionais quando se administram anticoncepcionais orais à base de estrogênio com ELODIUS e baixa dose de ritonavir, pois esta associação reduz os níveis destes hormônios. Pacientes em tratamento com estrogênios como terapia de reposição hormonal devem submeter-se a monitoramento clínico de sinais de deficiência estrogênica. Mulheres em tratamento com estrogênios correm risco aumentado de *rash* não-sério.

Cabe notar que outros compostos substratos do CYP3A poderão apresentar concentrações plasmáticas elevadas quando administrados com tipranavir e baixa dose de ritonavir.

#### Inibidores do PDE-5:

Cuidado particular é necessário na prescrição de inibidores da fosfodiesterase (PDE5) (p. ex. **sildenafil**, **varденаfila** ou **tadalafila**) a pacientes em tratamento com ELODIUS coadministrado com baixa dose de ritonavir, pois podem resultar em aumento de forma substancial da concentração destes inibidores de fosfodiesterase e em um aumento dos eventos adversos relacionados, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo.

- **tadalafila:** o uso concomitante de ELODIUS com baixas doses de ritonavir e tadalafila resultou em aumento de 2,3 vezes na exposição de tadalafila com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir e nenhuma

mudança na exposição de tadalafila no estado de equilíbrio de tipranavir/ritonavir.

Se a tadalafila for usada dentro dos primeiros dias do tratamento com ELODIUS/ritonavir, deve ser administrada a dose mais baixa. Entretanto, após 7 – 10 dias de tratamento com ELODIUS/ritonavir, o estado de equilíbrio para tipranavir e ritonavir é alcançado e a dose de tadalafila pode ser aumentada, conforme clinicamente necessário.

- **sildenafil:** uma dose segura e eficaz não foi estabelecida quando administrada com ELODIUS/ritonavir. Existe um potencial crescente para eventos adversos relacionados a sildenafil (que incluem distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). A coadministração de ELODIUS/ritonavir com sildenafil, quando usada para tratar a hipertensão pulmonar arterial, é contraindicada.

#### Inibidores da bomba de prótons

- **omeprazol:** ELODIUS/ritonavir diminui a AUC e  $C_{max}$  de omeprazol respectivamente em 71% e 73%. Não foram observadas alterações clinicamente importantes no estado de equilíbrio de tipranavir e ritonavir. Pode ser necessário aumentar a dose de omeprazol quando o medicamento é coadministrado com ELODIUS e ritonavir.

#### Fitoterápicos

Os fitoterápicos contendo **erva de São João** não devem ser combinados com ELODIUS/ritonavir. Quando se coadministra inibidores de protease, incluindo ELODIUS, com erva de São João, espera-se uma diminuição substancial nas concentrações do inibidor de protease, o que pode resultar em níveis sub-ótimos de tipranavir, perda da resposta virológica e possível resistência ao ELODIUS ou outros inibidores de protease.

#### Outros medicamentos

- **trazodona:** o tratamento concomitante com trazodona e ELODIUS/ritonavir pode elevar as concentrações plasmáticas de trazodona. Observaram-se eventos adversos tais como náusea, tontura, hipotensão e síncope subsequentes à coadministração de trazodona e ritonavir. Se a trazodona for utilizada com ELODIUS/ritonavir, a combinação deve ser adotada com cautela e considerando-se uma dose mais baixa de trazodona.

- **analgésicos narcóticos:** a coadministração de ELODIUS e baixa dose de ritonavir com dose única de **metadona** resultam em aproximadamente 50% de redução nas concentrações de metadona (AUC e  $C_{max}$ ). Portanto, em tais casos os pacientes devem ser monitorados com vistas à síndrome da abstinência de opiáceos. Poderá ser necessário aumentar a dose de metadona. O ELODIUS/ritonavir poderá reduzir as concentrações de **meperidina** e elevar as concentrações do metabólito normeperidina. Não se recomenda o aumento da dose e o tratamento prolongado com meperidina em conjunto com ELODIUS/ritonavir por causa da elevação das concentrações do metabólito normeperidina, que tem ação tanto analgésica como estimulante do SNC (p. ex. convulsões).

- **propionato de fluticasona:** um estudo de interação farmacológica em voluntários sadios demonstrou que o ritonavir eleva significativamente as exposições plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando em significativo decréscimo das concentrações séricas de cortisol. O tratamento concomitante com ELODIUS/ritonavir e propionato de fluticasona pode produzir os mesmos efeitos. Há relatos de farmacovigilância de efeitos sistêmicos de corticosteroides, inclusive de síndrome de *Cushing* e supressão adrenal, em utilização por pacientes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona inalado ou administrado por via intranasal. Portanto, não se recomenda a coadministração de propionato de fluticasona e ELODIUS/ritonavir a não ser que o potencial benefício para o paciente compense o risco de eventos adversos sistêmicos do corticosteroide.

- **dissulfiram e metronidazol:** as cápsulas moles de ELODIUS contêm álcool, que pode causar reações do tipo dissulfiram quando coadministradas com dissulfiram ou outras drogas que produzam essa reação (p. ex. metronidazol).

- **buprenorfina/naloxona:** a coadministração de buprenorfina/naloxona com ELODIUS/ritonavir não resultou em alterações dos efeitos clínicos de buprenorfina/naloxona. Quando comparada aos controles históricos, a  $C_{min}$  de tipranavir foi diminuída em 39% com esta combinação. Desconhece-se a relevância

clínica desta alteração na concentração plasmática de tipranavir.

- **bupropiona:** a coadministração de ELODIUS/ritonavir no estado de equilíbrio resultou em uma diminuição em aproximadamente 50% nas  $C_{max}$  e AUC de bupropiona. Recomenda-se monitoração clínica cuidadosa quando estes três fármacos forem combinados.
- **midazolam:** o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir e midazolam oral é contraindicado. O ritonavir é um potente inibidor de CYP3A e, portanto, afetará fármacos metabolizados por esta enzima. As concentrações de dose única de midazolam administrado por via endovenosa foram aumentadas em 2,8 vezes ( $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ ) quando coadministradas com ELODIUS/ritonavir em estado de equilíbrio. Se ELODIUS/ritonavir for coadministrado com midazolam parenteral, deve ser considerada a instituição de monitoramento estrito quanto a depressão respiratória e/ou sedação prolongada, e deve ser considerado um ajuste na dose.
- **imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, sirolimo):** os efeitos da coadministração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir em um substrato de CYP3A4/5 demonstrou potente inibição com a primeira dose e no estado de equilíbrio de ELODIUS/ritonavir. Quando ELODIUS com baixa dose de ritonavir foi coadministrado com um substrato de P-gp, ocorreu moderada inibição de P-gp com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir, porém não ocorreu qualquer efeito sobre a P-gp com ELODIUS/ritonavir em estado de equilíbrio. É previsto que se observarão efeitos similares com estes imunossupressores. Recomenda-se monitorar as concentrações destes imunossupressores quando estes medicamentos forem combinados com ELODIUS/ritonavir.
- **varfarina e outros anticoagulantes orais:** os efeitos da coadministração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir na S-varfarina resultaram em um aumento de 18% na exposição a S-varfarina com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir, e 12% de diminuição na exposição a S-varfarina no estado de equilíbrio de ELODIUS/ritonavir. Recomenda-se monitoramento clínico e biológico (medição de INR- International Normalized Ratio) quando estes medicamentos forem combinados.
- **teofilina:** presume-se que ELODIUS/ritonavir reduza as concentrações de teofilina. Poderá haver necessidade de se elevar a dose de teofilina, devendo-se considerar monitoramento terapêutico.
- **desipramina:** presume-se que ELODIUS/ritonavir eleve as concentrações de desipramina. Recomenda-se reduzir as doses de desipramina e monitorar as concentrações.
- **loperamida:** um estudo farmacodinâmico em voluntários sadios demonstrou que a administração de loperamida e de ELODIUS/ritonavir não causa nenhuma alteração clinicamente relevante na resposta respiratória ao dióxido de carbono. A análise farmacocinética mostrou que tanto a AUC como a  $C_{max}$  da loperamida são reduzidas em 51% e 61%, respectivamente, e a  $C_{min}$  de tipranavir em 26%. Não se conhece a relevância clínica dessas alterações.
- **antiácidos contendo alumínio e magnésio:** quando se administrou ELODIUS com baixa dose de ritonavir e 20 ml de antiácido líquido à base de alumínio e magnésio, a  $AUC_{12h}$ , a  $C_{max}$  e a  $C_{12h}$  reduziram-se em 25-29%. Deve-se considerar que as administrações de ELODIUS/ritonavir e antiácidos devem ser feitas em separado a fim de impedir a redução da absorção de tipranavir.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### ELODIUS cápsulas:

Mantenha sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Após abertura do frasco, mantenha em temperatura abaixo de 30 °C.

Prazo de validade de ELODIUS cápsulas é de 24 meses após a data de fabricação. Após aberto, válido por 60 dias.

As cápsulas são moles, em formato alongado e ovalado de cor rosa, impressa em preto “TPV 250”.

### ELODIUS solução oral:

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Não refrigere nem congele.

O prazo de validade de ELODIUS solução oral é de 18 meses após a data de fabricação. Após aberto, válido por 60 dias.

A solução oral é límpida, amarela, viscosa e com sabor adocicado.

**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.**

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adultos:** a dose recomendada de ELODIUS é de 500 mg (duas cápsulas de 250 mg), coadministrados com 200 mg de ritonavir (baixa dose de ritonavir), 2 vezes ao dia.

**ELODIUS cápsulas não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Crianças a partir de 2 anos de idade:**

A dosagem de ELODIUS é baseada no peso corporal ou área de superfície corporal.

O médico deverá calcular a dose adequada de ELODIUS para cada criança com base no peso corporal (kg) ou área de superfície corporal (ASC, m<sup>2</sup>) e não deve exceder a dose recomendada para adultos. Antes de prescrever ELODIUS 250 mg cápsulas, deve ser avaliado se a criança tem capacidade de engolir as cápsulas, caso ela não tenha capacidade de engolir a cápsula com segurança, deve-se prescrever ELODIUS solução oral.

A dose recomendada de ELODIUS para crianças é 14 mg/kg com 6 mg/kg de ritonavir (ou 375 mg/m<sup>2</sup> coadministrado com ritonavir 150 mg/m<sup>2</sup>) 2 vezes ao dia para não exceder a dose máxima de 500 mg de ELODIUS coadministrado com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia.

Para calcular a área da superfície corporal em m<sup>2</sup> pode-se usar a seguinte fórmula:

$$ASC = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3.600}}$$

### **Modo de usar**



Para abrir o frasco, é preciso pressionar a tampa para baixo e girar ao mesmo tempo, mantendo-a pressionada. Fechar firmemente o frasco após o uso.

ELODIUS é um medicamento de uso contínuo e deve ser coadministrado com baixa dose de ritonavir para assegurar seu efeito terapêutico (potencializador farmacocinético) e em combinação com pelo menos dois agentes antirretrovirais adicionais. Consulte também a bula de ritonavir para contraindicações, advertências, efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas, antes de iniciar a terapia com ELODIUS/ritonavir.

Orientar os pacientes a ingerir ELODIUS/ritonavir com alimentos para melhorar a tolerabilidade do ritonavir. Após a terapia ter sido iniciada, os pacientes também devem ser orientados a não alterar a dose nem descontinuar a terapia sem a orientação do médico.

### **Conduta em caso de esquecimento de dose**

Os pacientes devem ser alertados sobre a necessidade de tomar ELODIUS todos os dias, conforme a prescrição. Se o paciente não tomar uma das doses, não deve dobrar a dose seguinte de modo a compensar a dose omitida, porém tomar a próxima dose de ELODIUS, juntamente com ritonavir, o mais rápido possível.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **Adultos:**

ELODIUS/ritonavir foi estudado em forma de terapia combinada em estudos clínicos em mais de 6.300 adultos HIV-positivos. Nos estudos clínicos, mais de 900 adultos, incluindo 541 nos estudos-piloto de fase III RESIST-1 e RESIST-2, foram tratados com 500 mg/200 mg 2x/dia, por pelo menos, 48 semanas. No grupo ELODIUS/ritonavir dos estudos RESIST-1 e RESIST-2, os eventos adversos mais frequentes foram diarreia, náusea, cefaleia, febre, vômito, fadiga e dor abdominal. Os índices de *Kaplan-Meier* de 48 semanas de eventos adversos que levaram a descontinuação foram de 13,3% para pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir e de 10,8% dos pacientes do grupo comparativo.

As seguintes ocorrências de segurança clínica (hepatotoxicidade, hiperlipidemia) foram observadas com maior frequência em pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir que nos pacientes dos grupos comparativos tratados nos estudos RESIST.

Hepatotoxicidade: em pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir, a frequência de anormalidades ALT e/ou AST de Grau 3 ou 4 foi maior que nos pacientes dos grupos comparativos. Análises multivariadas mostraram que ALT ou AST basal acima de DAIDS Grau 1 e co-infecção com hepatite B ou C foram fatores de risco para essas elevações.

Hiperlipidemia: houve ocorrência mais frequente de elevações de triglicérides e colesterol de Grau 3 ou 4 no grupo de ELODIUS/ritonavir do que no grupo comparativo. A significância clínica dessas observações não está plenamente estabelecida.

As reações adversas clinicamente relevantes de qualquer intensidade (Graus 1 a 4) de pacientes adultos em todos os estudos de fase II e III, tratados com doses de 500 mg/200 mg de tipranavir/ritonavir 2x/dia (n=1397) estão listados abaixo por frequência:

- Reações muito comuns (> 1/10): diarreia, náusea.
- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, diminuição do apetite, cefaleia, vômito, flatulência, distensão e dor abdominal, dispepsia, *rash*, fadiga.
- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipersensibilidade, perda de peso, hiperamilasemia, hipercolesterolemia, *diabetes mellitus*, hiperglicemia, insônia, distúrbios do sono, tontura, neuropatia periférica, sonolência, dispneia, hemorragia intracraniana\*, doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite, elevação de enzimas hepáticas, testes anormais de função hepática, hepatite tóxica, hepatite, prurido, exantema, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipo-hipertrofia, espasmos musculares, mialgia, falência renal, doença do tipo gripal, mal estar, pirexia.
- Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): desidratação, emaciação facial, elevação da lipase sérica, falência hepática (inclusive com desfecho fatal, esteatose hepática, hiperbilirrubinemia).

Nos estudos RESIST observaram-se reativações de infecções pelos vírus *Herpes simplex* e *Varicella zoster*.

### **Anormalidades laboratoriais**

Nos estudos clínicos de fase III (RESIST-1 e RESIST-2), após 48 semanas, as frequências de anormalidades laboratoriais clínicas acentuadas (Graus 3 ou 4) relatadas em pelo menos 2% dos pacientes dos grupos ELODIUS/ritonavir foram elevação de AST (6,1%), elevação de ALT (9,6%), elevação de amilase (6,0%), elevação de colesterol (4,2%), elevação de triglicérides (24,9%) e decréscimo da contagem de leucócitos (5,7%).

Nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, com extensão para até 96 semanas, a proporção de pacientes que desenvolveram elevações Grau 2-4 de AST e/ou ALT aumentou de 26% na Semana 48 para 29,3% na semana 96 com ELODIUS/ritonavir e de 13,7% na semana 48 para 14,6% na semana 96 com inibidor de protease comparador/ritonavir, demonstrando que o risco de desenvolvimento de elevações de transaminases durante o segundo ano de tratamento é mais baixo do que durante o primeiro ano. Elevações Grau 3/4 de ALT e/ou AST com ELODIUS/ritonavir continuaram a aumentar de 10,0% na semana 48 para 14,7% na semana 96, e para o inibidor de protease comparador/ritonavir de 3,4% para 4,5% nas semanas 48 e 96, respectivamente.

### **Pacientes pediátricos:**

No estudo clínico 1182.14, ELODIUS/ritonavir foi estudado em 115 pacientes pediátricos infectados por HIV com idades entre 2 e 18 anos. Durante as primeiras 48 semanas de tratamento, 58 pacientes

pediátricos foram randomizados para a dose de tipranavir/ritonavir de 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia, e 57 foram randomizados para a dose de tipranavir/ ritonavir de 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia. Todos pacientes pediátricos, exceto três, já haviam sido previamente tratados.

As reações adversas mais frequentes foram similares às descritas em adultos, e a frequência da maior parte das reações adversas tendeu a ser menor em pacientes pediátricos. Vômitos e *rash* foram mais frequentes em crianças do que em adultos.

As anormalidades laboratoriais mais frequentes que surgiram com o tratamento foram semelhantes às observadas em adultos.

**Atenção: este produto é um medicamento novo 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 [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não se conhece antídoto para superdoses de tipranavir. O tratamento da superdosagem de tipranavir deve consistir de medidas gerais de suporte.

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

MS 1.0367.0162

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

#### **Importado por:**

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

**Indústria Brasileira**

SAC 0800 701 6633

#### **Fabricado por:**

Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.

Columbus – Estados Unidos

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



20130927

SC13-01

**ELODIUS<sup>®</sup>**

**tipranavir**

Cápsulas – 250 mg

Solução oral – 100 mg/ ml

MINISTÉRIO DA SAÚDE

## Elodius<sup>®</sup> tipranavir

### APRESENTAÇÕES

Cápsulas de 250 mg: frasco contendo 120 cápsulas.

Solução oral de 100 mg/ml: frascos contendo 95 ml acompanhado de seringa dosadora.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

### COMPOSIÇÃO

#### Cápsulas

Cada cápsula de ELODIUS contém 250 mg de tipranavir.

Excipientes: álcool etílico, propilenoglicol, ricinoleato de macroglicerila, mono/diglicerídeos de ácido caprílico/cáprico, trometamol, água purificada e galato de propila.

Invólucro da cápsula: gelatina, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol, água purificada, mistura especial de sorbitol e glicerol e dióxido de titânio.

Tinta preta de impressão: álcool SDA 35, propilenoglicol, acetato de etila, óxido de ferro negro, acetato-ftalato de polivinila, água purificada, álcool isopropílico, macrogol e hidróxido de amônio.

#### Solução oral

Cada 1 ml da solução oral contém 100 mg de tipranavir.

Excipientes: macrogol, succinato de polietilenoglicol, vitamina E, água purificada, propilenoglicol, mono/diglicerídeos de ácido caprílico/cáprico, sucralose, essência de menta, essência de caramelo, ácido ascórbico.

### 1. INDICAÇÕES

ELODIUS coadministrado com baixa dose de ritonavir (ELODIUS/ritonavir) é indicado para o tratamento antirretroviral combinado de pacientes acima dos 2 anos de idade infectados por HIV-1 que tenham sido previamente submetidos a tratamento extensivo e portadores de infecção por cepas de HIV-1 resistentes a mais de um inibidor da protease.

Na decisão por um novo esquema para pacientes em que um esquema antirretroviral tenha falhado, deve-se considerar cuidadosamente o histórico de tratamento do paciente e os padrões de mutações associados com as diferentes drogas. Quando disponível, realizar o teste de resistência pode ser apropriado.

Não existem dados suficientes em doentes pediátricos com menos de 2 anos de idade e, portanto, o tratamento de crianças com ELODIUS não é recomendado.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Descrição dos estudos clínicos:

##### Pacientes adultos previamente tratados<sup>1, 2</sup>

Estudos RESIST-1 e RESIST-2: ELODIUS/ritonavir 500/200 mg 2x/dia + esquema otimizado de base (OBR) vs. IP (inibidor de protease)/ritonavir comparativo 2x/dia + OBR.

Os dados de estudos clínicos abaixo derivam de análises de dados de 48 semanas obtidos dos estudos RESIST-1 e RESIST-2 para medição dos níveis plasmáticos de HIV-1 RNA e de contagens de células CD4. Atualmente não há resultados de estudos controlados para avaliação dos efeitos de ELODIUS sobre a progressão clínica do HIV.

O RESIST-1 e o RESIST-2 são estudos randomizados, abertos e multicêntricos em pacientes HIV-positivos previamente tratados com três classes de antirretrovirais, para avaliação do tratamento com ELODIUS/ritonavir mais um OBR definido individualmente para cada paciente com base em testes de resistência genotípica e no histórico do paciente. O esquema comparativo inclui um IP reforçado com ritonavir (CPI/r também definido individualmente) mais um OBR. Escolheu-se o IP reforçado com

**ELODIUS PROFISSIONAL - INSTITUCIONAL**

ritonavir entre saquinavir, amprenavir, indinavir e lopinavir/ritonavir. Por ocasião do ingresso no estudo, todos os pacientes haviam sido tratados, com falha prévia a pelo menos dois esquemas antirretrovirais à base de IP.

Teria de haver pelo menos uma mutação basal de gene da protease dentre as seguintes: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, com não mais do que duas mutações nos códons 33, 82, 84 ou 90. Após a semana 8, os pacientes no grupo comparativo que se enquadraram nos critérios de falha inicial de resposta virológica definidos no protocolo tiveram a opção de interromper o tratamento e de receber ELODIUS/ritonavir em um estudo de transferência separado. Foram incluídos na análise primária dos estudos RESIST combinados 1483 pacientes (ELODIUS/ritonavir n = 746; CPI/r n = 737). Os grupos de pacientes tiveram médias de idade de 43 anos (faixa de 17-80 anos) e 42 anos (faixa de 21-72) para ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir, respectivamente.

Os pacientes eram 84% e 88% masculinos, 77% e 74% brancos, 12,6% e 13,3% negros e 0,7% e 1,2% asiáticos, respectivamente para os grupos ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir. Nos grupos ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir, as contagens basais de células CD4 foram de 158 e 166 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente (faixas entre quartis (IQRs) de 66-285 e 53-280 células/mm<sup>3</sup>); os níveis plasmáticos medianos de RNA de HIV-1 foram de 4,79 e 4,80 log<sub>10</sub> cópias/ml, respectivamente (IQRs: 4,32-5,24 e 4,25-5,27 log<sub>10</sub> cópias/ml).

A resposta terapêutica e desfechos do tratamento randomizado na semana 48 são apresentados na tabela abaixo:

**Resultados de tratamentos randomizados na semana 48 (estudos RESIST-1 e RESIST-2 agrupados, em pacientes previamente tratados)**

	<b>ELODIUS/RTV (500/200 mg 2x/dia) + OBR N=746</b>	<b>IP/RTV comparativo*** + OBR N=737</b>
Resposta ao tratamento*	34,2 %	15,5 %
- com nova enfuvirtida	60,5 % (N=75/124)	22,7 % (N=22/97)
- sem enfuvirtida	29,5 % (N=170/576)	14,3 % (N=86/602)
Varição mediana da carga viral (CV) de HIV (log <sub>10</sub> cópias/ml)	-0,64	-0,22
CV de HIV <400 cópias/ml	30,3 %	13,6 %
CV de HIV <50 cópias/ml	22,7 %	10,2 %
Aumento mediano da contagem de células CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	23	4
Falha de tratamento	65,8 %	84,5 %
Razões para falha de tratamento		
Óbito	1,6 %	0,7 %
Descontinuação da droga em estudo ou troca de OBR por falta de eficácia	12,5 %	45,9 %
Rebote virológico	23,1 %	18,3 %
Resposta virológica não confirmada	49,5 %	69,9 %
Descontinuação por qualquer evento adverso	8,7 %	4,7 %
Descontinuação por outros motivos **	6,0 %	9,2 %

\*Desfecho composto definido como pacientes com queda de 1 log<sub>10</sub> cópias de RNA em relação ao basal e sem evidência de falha do tratamento

\*\*Perda de acompanhamento, falta de aderência ao protocolo, retirada do consentimento ou outras razões

\*\*\*IP/RTV comparativo: LPV/r 400/100 mg 2x/dia, IDV/r 800/100 mg 2x/dia, SQV/r 1000/100 mg 2x/dia ou 800/200 mg 2x/dia, APV/r 600/100 mg 2x/dia

Os dados do RESIST também demonstram que ELODIUS/ritonavir exibiu melhor resposta ao tratamento em 48 semanas quando o OBR continha agentes antirretrovirais genotipicamente disponíveis (p. ex. enfuvirtida).

Durante as 96 semanas de tratamento, o tempo mediano até falha terapêutica foi de 115 dias entre os pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir, e 0 dia entre os pacientes tratados com CPI/ritonavir. Nos pacientes que receberam nova enfuvirtida (definido como uso de enfuvirtida pela primeira vez), o tempo

mediano até a falha terapêutica foi de 587 dias entre os pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir e 60 dias entre os tratados com CPI/ritonavir.

#### Análises de resistência a tipranavir em pacientes previamente tratados

Os índices de resposta de ELODIUS/ritonavir foram avaliados por meio de genotipagem e fenotipagem de tipranavir realizados na avaliação basal. Foi avaliado o relacionamento entre a suscetibilidade fenotípica a tipranavir, mutações de resistência associadas ao tipranavir e resposta ao tratamento com ELODIUS/ritonavir.

#### Mutações de resistência associadas ao tipranavir:

A resposta virológica e a resposta terapêutica a ELODIUS/ritonavir (TPV/r) foram avaliadas utilizando o índice (ou escore) de mutações associadas a tipranavir com base no genótipo basal dos pacientes nos estudos RESIST-1 e RESIST-2. Este índice (que conta os 16 aminoácidos que foram associados com redução da suscetibilidade a tipranavir e/ou diminuição da resposta da carga viral: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V) foi aplicado as sequências de proteases virais basais. Estabeleceu-se uma correlação entre o índice de mutações relativas a tipranavir e a resposta ao tratamento com ELODIUS/ritonavir nas semanas 2 e 48.

Na semana 48 uma maior proporção de pacientes em uso de ELODIUS/ritonavir obteve resposta terapêutica em comparação com o inibidor de protease comparador/ritonavir para quase todas as possíveis combinações de mutações de resistência genotípica (Tabela 1).

Tabela 1. Proporção de pacientes que obtiveram resposta terapêutica na Semana 48 (confirmação de diminuição  $\geq 1 \log_{10}$  cópias/ml na carga viral em comparação com o basal), segundo o índice basal de mutações referentes à tipranavir e uso de ENF nos pacientes dos estudos RESIST.

Índice de mutações referentes à tipranavir	Nova ENF		Sem nova ENF <sup>1</sup>	
	TPV/r	CPI/r	TPV/r	CPI/r
0,1	73%	21%	53%	25%
2	61%	43%	33%	17%
3	75%	23%	27%	14%
4	59%	19%	23%	8%
$\geq 5$	47%	15%	13%	13%
Todos pacientes	61%	23%	29%	14%

<sup>1</sup> Inclui pacientes que não receberam ENF e os que foram previamente tratados com ENF e continuaram

Foram observadas diminuições sustentadas de RNA de HIV-1 até a Semana 48 (Tabela 2) principalmente em pacientes que receberam ELODIUS/ritonavir e nova ENF. Quando os pacientes não receberam ELODIUS/ritonavir com nova ENF, foi observada diminuição das respostas terapêuticas na semana 48, relativamente a novo uso de ENF.

Tabela 2. Diminuição média na carga viral desde o basal até a Semana 48 conforme o índice basal de mutações relativas a tipranavir e uso de ENF em pacientes dos estudos RESIST.

Índice de mutações relativas a tipranavir	Nova ENF		Sem nova ENF <sup>1</sup>	
	TPV/r	CPI/r	TPV/r	CPI/r
0, 1	-2,3	-1,5	-1,6	-0,6
2	-2,1	-1,4	-1,1	-0,6
3	-2,4	-1,0	-0,9	-0,5
4	-1,7	-0,7	-0,8	-0,3
$\geq 5$	-1,9	-0,6	-0,6	-0,4
Todos pacientes	-2,0	-1,0	-1,0	-0,5

<sup>1</sup> Inclui pacientes que não receberam ENF e os que foram previamente tratados com ENF e continuaram

– Mutações na protease nas posições 33, 82, 84 e 90:

Mutações em duas, três ou mais dessas posições resultaram em diminuição da suscetibilidade a ELODIUS/ritonavir e quatro mutações resultaram em resistência.

#### – Resistência fenotípica ao tipranavir:

Aumentos no número de vezes da modificação fenotípica referente à tipranavir nos isolados se correlacionaram com diminuições na resposta virológica. Isolados com variação basal de 0 a 3 vezes foram considerados suscetíveis; isolados com alteração >3 a 10 vezes tiveram diminuição da suscetibilidade; isolados com alterações >10 vezes foram resistentes.

As conclusões referentes à relevância de mutações em particular ou padrões de mutação estão sujeitas a mudanças com os dados adicionais, e recomenda-se sempre consultar os sistemas atuais de interpretação para análise dos resultados dos exames de resistência.

### **Pacientes pediátricos**<sup>3,4</sup>

As informações clínicas sobre pacientes pediátricos derivam das análises dos dados de 48 semanas do estudo 1182.14, que avalia os efeitos de ELODIUS, coadministrado com baixa dose de ritonavir, sobre os níveis plasmáticos de RNA HIV-1 e contagem das células CD4+ e percentual de CD4. O estudo 1182.14 foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com pacientes pediátricos HIV-positivos, entre 2 e 18 anos de idade, aos quais era requerido que tivessem uma concentração basal de RNA HIV-1 de, no mínimo, 1500 cópias/ml. Os pacientes foram estratificados por idade (2 a <6 anos, 6 a <12 anos e 12 a 18 anos) e randomizados para receber ELODIUS/ritonavir em uma das doses: 375mg/m<sup>2</sup> / 150mg/m<sup>2</sup>, comparado com 290mg/m<sup>2</sup> / 115 mg/m<sup>2</sup>, além de terapia anterior com pelo menos 2 antirretrovirais não-inibidores de protease, otimizados utilizando-se o teste de resistência genotípica basal. Todos os pacientes receberam inicialmente ELODIUS solução oral. Os pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos e que recebiam a dose máxima de 500/200 mg duas vezes ao dia puderam substituir pelo ELODIUS cápsulas no dia 28. O estudo primariamente comparou as duas doses quanto à segurança e tolerabilidade com base nas reações adversas e achados laboratoriais e secundariamente avaliou a farmacocinética, as respostas virológica e imunológica e o tempo até a falha terapêutica em 48 semanas.

As características basais e demográficas foram equilibradas entre os grupos com ELODIUS/ritonavir. Todos os pacientes, com exceção de 3, foram previamente tratados. Os 115 pacientes pediátricos randomizados tinham idade média de 11,5 anos (faixa de 2 a 18 anos), 56,5% eram do sexo masculino, 69,6% brancos, 28,7% negros e 1,7% asiáticos. A concentração plasmática mediana basal de RNA HIV-1 foi 4,7 log<sub>10</sub> cópias/ml (valores entre 3,0 e 6,8); a contagem mediana basal de células CD4+ foi de 379 células/mm<sup>3</sup> (valores entre 2 e 2578) e o percentual de CD4 foi de 20,1% (valores entre 0,6 e 44,0).

De maneira geral, 37,4% dos pacientes tinham uma concentração basal de RNA HIV-1 >100.000 cópias/ml; 28,7% tinham uma contagem basal de CD4+ ≤200 células/mm<sup>3</sup> e 48% tinham apresentado previamente um evento definidor de AIDS Classe C. Os pacientes foram expostos previamente a uma média de 4 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, 1 inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa e 2 inibidores de protease.

Em 48 semanas, 42,7% dos pacientes tinham uma carga viral <400 cópias/ml. A proporção de pacientes com carga viral <400 cópias/ml tendeu a ser maior nos pacientes mais jovens (71,8%), que tinham uma resistência viral basal menor, em comparação com o grupo de pacientes com idade maior (36,9% e 32,7%). Dentre estes, que tinham uma resistência viral basal maior, aqueles que receberam a dose de 375mg/m<sup>2</sup>/150mg/m<sup>2</sup> tenderam a ter uma probabilidade maior de alcançar a carga viral <400 cópias/ml em 48 semanas, em comparação com o grupo de dose de 290mg/m<sup>2</sup>/115mg/m<sup>2</sup>. Em 48 semanas, para os grupos de dose 375mg/m<sup>2</sup> / 150mg/m<sup>2</sup> e 290mg/m<sup>2</sup>/115mg/m<sup>2</sup>, a alteração média da carga viral basal foi de -1,24 e -0,8 cópias/ml respectivamente; a alteração média na contagem de células CD4+ foi de 59 e 100 células/mm<sup>3</sup> e no percentual de CD4 foi de 3 e 5% respectivamente.

1. MUKWAYA G, DOHNANYI C, SABO J, YANNUZZI R, COUNSILMAN J. Randomized, open-label, comparative safety and efficacy study of tipranavir boosted with low-dose ritonavir (TPV/RTV) versus genotypically-defined protease inhibitor/ritonavir (PI/RTV) in multiple antiretroviral drug-experienced patients (RESIST 1: Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug Resistant Patients with tipranavir), July 23, 2004 (1182.12)
2. VILLACIAN J, PUERTA JL, SIEMER A, SABO JP. Randomized, open-label, comparative safety and efficacy study of tipranavir boosted with low-dose ritonavir (TPV/RTV) versus genotypically-defined protease inhibitor/ritonavir (PI/RTV) in multiple antiretroviral drug-experienced patients (RESIST 1: Randomized Evaluation of Strategic Intervention in Multi-Drug Resistant Patients with tipranavir), August 12, 2004 (1182.48)

3. JELASKA A, MIKL J, SABO JP. Multiple-dose, open-label, randomized, safety and pharmacokinetic study of tipranavir in combination with low-dose ritonavir in HIV-infected pediatric patients – 48 week report 1182.14. 27 June 2006

4. ZEGARELLI E, MIKL J, SABO JP. Multiple-dose, open-label, randomized, safety and pharmacokinetic study of tipranavir in combination with low-dose ritonavir in HIV-infected pediatric patients – 100-week analysis 1182.14. 14 November 2007

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Grupo farmacoterapêutico**

#### **Antivirais para uso sistêmico, inibidores da protease.**

**Mecanismo de ação:** o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) codifica uma aspartilprotease essencial para a clivagem e a maturação dos precursores das proteínas virais. O tipranavir é um inibidor não-peptídico da protease do HIV-1 que inibe a replicação viral impedindo a maturação das partículas virais.

**Atividade antiviral *in vitro*:** o tipranavir inibe a replicação de cepas laboratoriais do HIV-1 e de isolados clínicos em modelos agudos de infecção de células T. Suas concentrações de 50% de eficácia (CE<sub>50</sub>) variam entre 0,03 e 0,07 µM (18-42 ng/ml). O tipranavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados de HIV-1 de subtipos não-B do grupo M (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Isolados do grupo O e de HIV-2 tiveram a susceptibilidade reduzida *in vitro* a tipranavir com valores de CE<sub>50</sub> variando respectivamente entre 0,164-1 µM e 0,233-0,522 µM. Estudos de ligação proteica demonstraram que a atividade antiviral de tipranavir decresce em média 3,75 vezes na presença de soro humano.

Quando utilizada com outros agentes antirretrovirais *in vitro*, a combinação de tipranavir foi aditiva a antagonista a outros inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, e saquinavir) e em geral aditiva aos INNTRs (delavirdina, efavirenz e nevirapina) e aos INTRs (abacavir, didanosina, entricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir e zidovudina).

O ELODIUS foi sinérgico com o inibidor da fusão de HIV enfuvirtida. Não houve antagonismo das combinações *in vitro* de tipranavir com adefovir ou ribavirina utilizados no tratamento de hepatite viral.

**Resistência:** o desenvolvimento de resistência ao tipranavir *in vitro* é lento e complexo. Em um determinado experimento de resistência *in vitro*, selecionou-se após 9 meses um isolado de HIV-1 com resistência de 87 vezes a tipranavir contendo 10 mutações na protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, bem como uma mutação no sítio de clivagem da poliproteína gag CA/P2. Experimentos genéticos reversos mostraram a necessidade da presença de 6 mutações na protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) para conferir uma resistência >10 vezes ao tipranavir, enquanto o genótipo pleno de 10 mutações confere uma resistência de 69 vezes ao tipranavir. *In vitro* ocorre uma correlação inversa entre o grau de resistência ao tipranavir e a capacidade de replicação dos vírus. Vírus recombinantes com resistência ao tipranavir ≥3 vezes crescem a menos de 1% da taxa detectada para HIV-1 de tipo selvagem nas mesmas condições.

Uma série de análises regressivas múltiplas escalonadas dos genótipos basais e em tratamento de todos os estudos clínicos permitiu associar 16 aminoácidos com susceptibilidade reduzida ao tipranavir e/ou resposta de carga viral reduzida em 24 semanas: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Os isolados clínicos que exibiram diminuição de susceptibilidade ≥10 vezes ao tipranavir abrigavam oito ou mais mutações associadas ao tipranavir.

Nos estudos clínicos de fase II e III, 276 pacientes com genótipos em tratamento demonstraram que as mutações predominantes emergentes do tratamento com ELODIUS são L33F/I, V82T/L e I84V. Normalmente se requer a combinação das três para ocorrer queda de susceptibilidade. As mutações na posição 82 ocorrem por duas vias: uma da mutação 82A preexistente que seleciona para 82T, e outra de uma 82V selvagem que seleciona para 82L. Em estudos com pacientes virgens de tratamento, o desenvolvimento de resistência à protease foi investigado em pacientes que tiveram rebote virológico após administração de um regime contendo ELODIUS/ritonavir. Dentre os dezessete pacientes avaliados com vírus basal sem mutações para IP pré-existent, nenhum vírus desenvolveu resistência a inibidores de protease.

Dentre os 28 pacientes pediátricos do estudo clínico 1182.14 que tiveram falha virológica ou terapêutica,

as substituições de aminoácido que surgiram foram similares às aquelas observadas em adultos. Assim como nos adultos, a suscetibilidade reduzida ao tipranavir nos pacientes pediátricos foi associada com o aparecimento de mutações.

**Resistência cruzada:** o tipranavir conserva uma significativa atividade antiviral (resistência <4 vezes) contra a maioria dos isolados clínicos de HIV-1 que apresentam queda de susceptibilidade pós-tratamento aos inibidores da protease aprovados até então, a saber: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir.

Uma resistência ao tipranavir superior a 10 vezes é incomum (<2,5% dos isolados examinados) em vírus obtidos de pacientes submetidos a extenso tratamento prévio que tenham recebido vários inibidores da protease peptídicos.

Vírus resistentes ao tipranavir emergentes *in vitro* de HIV-1 do tipo selvagem apresentaram susceptibilidade reduzida aos inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir e ritonavir, mas permaneceram sensíveis a saquinavir.

#### **Avaliação por eletrocardiograma**

Prolongamento do QT: ELODIUS/ritonavir em doses terapêuticas não prolongou os intervalos QTc nem induziu o prolongamento do QT. As doses terapêuticas de ELODIUS/ritonavir não induziram a efeitos clinicamente relevantes em eletrocardiogramas.

**Farmacocinética em pacientes adultos:** para se obter concentrações plasmáticas de tipranavir eficazes em um esquema posológico de 2x/dia, a coadministração de ELODIUS/ritonavir 2x/dia é essencial. O ritonavir atua como inibidor do citocromo hepático P450 CYP3A, da bomba de efluxo intestinal de glicoproteína P (P-gp) e possivelmente também do citocromo P450 CYP3A intestinal. Conforme demonstrado em uma avaliação de ajuste de dose em 113 voluntários sadios HIV-negativos de ambos os sexos, o ritonavir eleva a  $AUC_{0-12h}$ , a  $C_{max}$  e a  $C_{min}$  de tipranavir e reduz sua depuração (*clearance*). O ELODIUS/ritonavir (500 mg/200 mg 2x/dia) associa-se com um aumento de 29 vezes da média geométrica das concentrações plasmáticas matutinas médias no estado de equilíbrio comparadas ao ELODIUS 500 mg 2x/dia sem ritonavir.

Estudos realizados em pacientes com infecção por HIV avaliou a farmacocinética e a segurança de ELODIUS/ritonavir 500 mg/200 mg administrados com e sem lopinavir, amprenavir ou saquinavir em comparação com ritonavir 100 mg administrado com lopinavir, amprenavir, ou saquinavir. A concentração sistêmica média de ritonavir quando 200 mg de ritonavir foram administrados com ELODIUS foi similar à concentração observada quando 100 mg foram administrados com outros inibidores da protease.

**Absorção:** a absorção de tipranavir em humanos é limitada e ainda não existe disponibilidade de uma quantificação absoluta da absorção. O tipranavir é um substrato da P-gp. As concentrações plasmáticas máximas (pico) são atingidas em 1 a 5 horas após a administração da dose, dependendo da dose utilizada. Com doses repetidas, as concentrações plasmáticas de tipranavir são inferiores às previstas em função dos dados de administração única, provavelmente por causa da indução do transportador e das enzimas hepáticas. O estado de equilíbrio é atingido após 7 dias de administração na maioria dos pacientes. ELODIUS/ritonavir exibe farmacocinética linear em estado de equilíbrio.

A administração de ELODIUS 500 mg concomitantemente com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia por 2 a 4 semanas sem restrições alimentares produziu uma média de concentração plasmática máxima (pico) de tipranavir ( $C_{max}$ ) de  $94,8 \pm 22,8 \mu M$  em pacientes do sexo feminino (n=14) e  $77,6 \pm 16,6 \mu M$  em pacientes do sexo masculino (n=106), ocorrendo aproximadamente 3 horas após a administração.

As concentrações mínimas (vale) médias antes da dose matutina foram de  $41,6 \pm 24,3 \mu M$  em pacientes do sexo feminino e de  $35,6 \pm 16,7 \mu M$  para pacientes do sexo masculino. A AUC de tipranavir num intervalo posológico de 12 horas foi em média de  $851 \pm 309 \mu M \cdot h$  (CL = 1,15 l/h) em pacientes do sexo feminino e de  $710 \pm 207 \mu M \cdot h$  (CL = 1,27 l/h) em pacientes do sexo masculino. A meia-vida média foi de 5,5 (mulheres) ou de 6,0 horas (homens).

**Efeitos de alimentos sobre a absorção oral:** quando ELODIUS em cápsulas ou solução oral foi coadministrado com ritonavir no estado de equilíbrio, não foram observadas alterações clinicamente significantes em  $C_{max}$ ,  $C_{p12h}$  e AUC ao comparar os estados de jejum e alimentado (500-682 kcal, 23-25% das calorias como gorduras). Tendo em vista a melhor tolerabilidade de ritonavir quando administrado com alimentos e a importância de se administrar ELODIUS e ritonavir em conjunto, ELODIUS/ritonavir

devem ser administrados com alimentos.

Quando se administrou ELODIUS/ritonavir e 20 ml de antiácido líquido à base de alumínio e magnésio, a  $AUC_{12h}$ , a  $C_{max}$  e a  $C_{12h}$  reduziram-se em 25-29%. Deve-se considerar que as administrações de ELODIUS/ritonavir e antiácidos devem ser feitas em separado a fim de impedir a redução da absorção de tipranavir.

**Distribuição:** o tipranavir liga-se extensamente às proteínas plasmáticas (>99,9%). Em amostras clínicas de voluntários sadios e de indivíduos HIV-positivos aos quais se administrou ELODIUS sem ritonavir, a fração média não ligada de tipranavir plasmático foi similar em ambas as populações (voluntários sadios:  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; indivíduos HIV-positivos:  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). As concentrações plasmáticas totais de tipranavir nessas amostras variaram entre 9 e 82  $\mu M$ . A fração não ligada de tipranavir pareceu ser independente da concentração medicamentosa total neste intervalo de concentrações.

Não se realizaram estudos para determinar a distribuição de tipranavir no líquido ou no sêmen humano.

**Metabolismo:** estudos de metabolismo *in vitro* com microsossomos hepáticos humanos indicaram que o CYP3A4 é a isoforma de CYP predominante implicada no metabolismo de tipranavir.

A depuração oral de tipranavir diminuiu após a adição de ritonavir, o que pode indicar uma redução da depuração de primeira passagem da droga pelo trato gastrointestinal e também pelo fígado.

O metabolismo de tipranavir é mínimo na presença de baixa dose de ritonavir. Em um estudo de tipranavir em humanos com  $^{14}C$  (tipranavir  $^{14}C$ /ritonavir, 500 mg/200 mg 2x/dia) predominou o tipranavir inalterado, respondendo por 98,4% ou mais da radioatividade plasmática total circulante no prazo de 3, 8 ou 12 h após a administração. Apenas alguns poucos metabólitos foram encontrados no plasma, todos em nível de traços (0,2% ou menos da radioatividade plasmática). Nas fezes, o tipranavir inalterado respondeu pela maior parte da radioatividade fecal (79,9% da radioatividade fecal). O metabólito fecal mais abundante, com 4,9% da radioatividade fecal (3,2% da dose) foi um metabólito hidroxilado do tipranavir. Na urina encontraram-se traços de tipranavir inalterado (0,5% da radioatividade urinária). O metabólito urinário mais abundante, com 11,0% da radioatividade urinária (0,5% da dose) foi um conjugado glucuronídeo de tipranavir.

**Eliminação:** a administração de tipranavir  $^{14}C$  a indivíduos (n=8) tratados com ELODIUS/ritonavir/r 500 mg/200 mg 2x/dia até o estado de equilíbrio demonstrou que a maior parte da radioatividade (mediana: 82,3%) foi excretada nas fezes, com apenas uma mediana de 4,4% da dose radioativa administrada recuperada na urina. Além disso, a maior parte da radioatividade (56,3%) foi excretada entre 24 e 96 horas após a administração. A efetiva meia-vida de eliminação de tipranavir/ritonavir em voluntários sadios (n=67) e em pacientes adultos infectados por HIV (n=120) em estado de equilíbrio após duas doses diárias de 500/200 mg com uma refeição leve foi de 4,8 e 6,0 horas, respectivamente.

#### **Populações especiais:**

**Diferenças farmacocinéticas relacionadas com a idade:** avaliações das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir em estado de equilíbrio nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, 10-14 h após a administração, demonstraram não ocorrer variação nas concentrações medianas de tipranavir em ambos os sexos com o avanço da idade até os 65 anos de idade. Nos dois estudos, o número de mulheres com mais de 65 anos foi insuficiente para a avaliação dos idosos, mas houve sustentação para a tendência de consistência das concentrações-vale de tipranavir com avanço da idade até 80 anos em homens.

**Diferenças farmacocinéticas relacionadas com o sexo:** avaliações das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir em estado de equilíbrio nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, 10-14 h após a administração, demonstraram que as mulheres, em geral, apresentaram concentrações de tipranavir mais elevadas que os homens. Após 4 semanas de ELODIUS/ritonavir 500 mg/200 mg 2x/dia, as concentrações plasmáticas-vale medianas de tipranavir foram de 43,9  $\mu M$  em mulheres e de 31,1  $\mu M$  em homens. Esta diferença de concentração não justifica um ajuste de dose.

**Diferenças farmacocinéticas relacionadas com a raça:** avaliações das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir em estado de equilíbrio nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, realizadas 10-14 h após a administração, demonstraram em geral maior variabilidade das concentrações de tipranavir em homens brancos que em negros, mas a concentração mediana e o intervalo correspondente à maioria dos dados são comparáveis entre as raças. As mulheres de ambas as raças tinham, em geral, concentrações de

tipranavir mais elevadas que os homens.

**Disfunção renal:** não se estudou a farmacocinética de tipranavir em pacientes com disfunção renal. Todavia, como a depuração renal de tipranavir é desprezível, não se espera uma redução da depuração corporal total em pacientes com insuficiência renal.

**Disfunção hepática:** em um estudo comparativo de 9 pacientes com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*) com 9 controles, a disposição farmacocinética de doses únicas e múltiplas de tipranavir e ritonavir aumentou em pacientes com insuficiência hepática, mas ainda dentro da faixa observada nos estudos clínicos. Não há necessidade de ajustes de doses em pacientes com insuficiência hepática leve. Não se avaliou a influência de insuficiência hepática moderada (*Child Pugh B*) sobre a farmacocinética de dose múltipla de tipranavir ou ritonavir. ELODIUS é contraindicado na insuficiência hepática moderada ou grave.

**Farmacocinética em pacientes pediátricos:** dentre os pacientes pediátricos do estudo 1182.14, as concentrações plasmáticas-vale no estado de equilíbrio foram alcançadas 10 a 14 horas após a administração. A média geométrica das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir avaliada em 50 pacientes que utilizaram uma dose de 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia esteve entre 46,9 e 61,3 µM. A média geométrica das concentrações plasmáticas-vale em crianças maiores tendeu a ser maior do que em pacientes pediátricos mais novos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

ELODIUS é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade a qualquer componente da fórmula;
- intolerância hereditária rara à frutose;
- insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C de *Child-Pugh*).

A coadministração de ELODIUS/ritonavir é contraindicada com fármacos altamente dependentes de CYP3A para depuração e para as quais concentrações elevadas no sangue são associadas com eventos sérios e/ou potencialmente fatais como: antiarrítmicos (como amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina), anti-histamínicos (como astemizol, terfenadina), derivados de ergot (como di-hidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), procinéticos (como cisaprida), antipsicóticos (como pimozida e quetiapina) e sedativos/hipnóticos (como midazolam e triazolam administrados por via oral) e antagonista do adrenoceptor alfa-1 (alfuzosina e a sildenafila) quando usado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar. A combinação de rifampicina com ELODIUS/ritonavir é contraindicada.

Fitoterápicos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser administrados durante o uso de ELODIUS/ritonavir devido ao risco de diminuição das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos de tipranavir.

A administração concomitante de colchicina com ELODIUS/ritonavir é contraindicada em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ELODIUS deve ser administrado com baixa dose de ritonavir para assegurar seu efeito terapêutico.

Se ELODIUS não for corretamente administrado com ritonavir, os níveis plasmáticos de ELODIUS permanecerão baixos e poderão ser insuficientes para atingir o efeito antiviral desejado. Os pacientes devem ser instruídos.

**ATENÇÃO: O USO INCORRETO CAUSA RESISTÊNCIA DO VÍRUS DA AIDS E FALHA NO TRATAMENTO.**

ELODIUS não constitui cura para a infecção por HIV-1 ou AIDS. Os pacientes tratados com tipranavir ou qualquer outro agente antirretroviral poderão continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV-1. A terapia com ELODIUS não demonstrou reduzir o risco de

**ELODIUS PROFISSIONAL - INSTITUCIONAL**

transmissão de HIV-1 a outras pessoas; devem ser adotadas precauções apropriadas para evitar a transmissão do HIV.

Os estudos clínicos de ELODIUS não incluíram um número suficiente de pacientes com 65 anos ou mais para determinar se responderiam de forma diferente que indivíduos mais jovens. Em geral requer-se cautela na administração e no monitoramento de ELODIUS a pacientes idosos, tendo em vista a maior frequência de diminuição nas funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou terapias com outras drogas.

Os dados sobre pacientes pediátricos menores de 2 anos de idade são insuficientes, de modo que não se recomenda o tratamento com ELODIUS em crianças nesta faixa etária.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de ELODIUS/ritonavir sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, tonturas, sonolência e fadiga têm sido relatadas em alguns pacientes e, portanto, recomenda-se precaução ao dirigir um carro ou operar máquinas. Se os pacientes sentirem cansaço, tonturas ou sonolência devem evitar tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

ELODIUS cápsulas contém até 50,4 mg de sorbitol por dose diária máxima recomendada. Pacientes com condição hereditária rara de intolerância a frutose não devem tomar este medicamento.

ELODIUS cápsulas contém 7% de etanol (v/v). Isso deve ser levado em consideração em mulheres grávidas ou em fase de amamentação, crianças e em grupos de alto risco, como aqueles com doença hepática ou epilepsia. O etanol pode ser prejudicial para aqueles que sofrem de alcoolismo.

**Insuficiência e toxicidade hepática:**

ELODIUS/ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo alguns óbitos.

ELODIUS deve ser adotado com cautela e com monitoramento clínico e laboratorial mais intenso em pacientes co-infectados com hepatite B ou C.

Devem-se realizar exames laboratoriais apropriados antes do início da terapia com ELODIUS/ritonavir, e frequentemente durante o tratamento. Deve-se considerar um monitoramento mais intenso quando se administra ELODIUS/ritonavir a pacientes com níveis basais elevados de AST e ALT (enzimas hepáticas, ou transaminases TGO e TGP, respectivamente) ou com hepatite B ou C ativa, uma vez que os pacientes com hepatite B ou C subjacente ou com elevações acentuadas das transaminases antes do tratamento podem estar sob risco elevado de desenvolver mais elevações das transaminases ou descompensação hepática.

Se ocorrerem elevações assintomáticas da AST ou ALT maiores do que 10x o limite superior do normal, o tratamento com ELODIUS deve ser descontinuado.

- Se for identificada outra causa (p. ex. hepatite aguda A, B ou C por vírus, doenças da vesícula biliar, outros medicamentos), ou se o potencial benefício superar o risco, então poderá ser considerada a reintrodução de ELODIUS quando a AST/ALT tiver retornado aos valores basais.

Caso ocorra hepatite sintomática, ELODIUS deve ser descontinuado.

- Se for identificada outra causa (p. ex. hepatite aguda A, B ou C por vírus, doenças vesicular, outras medicações), então poderá ser considerada a reintrodução de ELODIUS quando a AST/ALT tiver retornado aos valores basais.

ELODIUS/ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo alguns óbitos. Em geral estes ocorreram em pacientes com doença por HIV em estágio avançado, usuários de várias medicações concomitantes. Não foi possível estabelecer uma relação causal de ELODIUS/ritonavir. Pacientes com sinais ou sintomas de hepatite devem suspender o tratamento com ELODIUS e procurar avaliação médica. Requer-se cautela na administração de ELODIUS a pacientes com anormalidades de enzimas hepáticas ou histórico de hepatite.

O tipranavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cautela quando administrar essa droga a pacientes com insuficiência hepática, pois as concentrações de tipranavir podem estar aumentadas.

ELODIUS é contraindicado a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C de *Child-Pugh*).

**Pacientes virgens de tratamento:** em um estudo realizado com pacientes virgens de tratamento, 16,2% dos pacientes tiveram elevações de ALT grau 3 ou 4 enquanto recebiam ELODIUS/ritonavir até a semana 48. O uso de ELODIUS/ritonavir não é recomendado em pacientes virgens de tratamento infectados com vírus tipo selvagem.

**Insuficiência renal:** em pacientes com disfunção renal não é esperado um aumento na concentração plasmática, visto que a depuração renal do tipranavir é insignificante.

**Hemofilia:** em pacientes com hemofilia de tipo A e B tratados com inibidores da protease há relatos de aumento de sangramento, inclusive de hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose. Em alguns pacientes acrescentou-se fator VIII ao tratamento. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores da protease foi mantido ou reiniciado em caso de ter sido interrompido. Não se estabeleceu uma relação causal entre inibidores da protease e estes eventos.

**Hemorragia intracraniana:** hemorragia intracraniana (HIC) fatal e não-fatal foi associada ao uso de ELODIUS/ritonavir em alguns pacientes, muitos dos quais portadores de outras doenças ou que estavam em uso de medicações concomitantes que poderiam ter causado ou contribuído para esses eventos. Não foi observado qualquer padrão de anormalidade de parâmetros de coagulação nos pacientes em geral, ou precedendo o desenvolvimento de HIC.

Um aumento no risco de HIC foi previamente observado em pacientes com doença por HIV/AIDS avançada, assim como os tratados com ELODIUS em estudos clínicos. Não foi estabelecida uma relação entre ELODIUS e HIC.

**Efeitos sobre a agregação plaquetária e coagulação:** ELODIUS/ritonavir deve ser utilizado com cautela em pacientes que podem ter risco de maior sangramento por traumatismo, cirurgia ou outras condições clínicas, ou que estejam recebendo medicações que são conhecidas por aumentarem o risco de hemorragias como agentes antiplaquetários e anticoagulantes, ou suplementos com altas doses de vitamina E. Pacientes em uso de solução oral de ELODIUS devem ser orientados a não tomar suplementação de vitamina E superior aos multivitamínicos padrão, já que a solução oral de ELODIUS contém 116 UI de vitamina E por ml, que é maior do que a Ingestão Diária de Referência (adultos 30 UI, crianças aproximadamente 10 UI).

Em ratos, a coadministração de um derivado de vitamina E aumentou os efeitos do sangramento de tipranavir. Entretanto, análises de plasma armazenado de adultos tratados com ELODIUS em cápsulas com baixa dose de ritonavir e de pacientes pediátricos tratados com ELODIUS cápsulas ou solução oral (que contém um derivado da vitamina E) com baixa dose de ritonavir demonstraram que com soluções orais, contendo ou não derivado de vitamina E, não houve qualquer efeito do tipranavir sobre os fatores de coagulação dependentes da vitamina K (Fator II e Fator VII), Fator V, ou sobre o tempo de protrombina ou tempo parcial de tromboplastina ativada.

Em experimentos *in vitro* observou-se que o tipranavir inibe a agregação plaquetária humana em níveis coerentes com as exposições observadas em pacientes em uso de ELODIUS/ritonavir.

**Diabetes mellitus/hiperglicemia:** em pacientes infectados com HIV em tratamento com inibidores da protease há relatos de farmacovigilância pós-comercialização de novos surgimentos de *diabetes mellitus*, exacerbações de *diabetes mellitus* pré-existente e hiperglicemia. Alguns pacientes podem necessitar iniciar ou ajustar a dose de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais para tratamento desses eventos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética. Em alguns dos pacientes que interromperam a terapia com inibidor da protease, a hiperglicemia persistiu. Como estes eventos foram voluntariamente relatados durante a prática clínica, não se pode fazer estimativas da frequência. Não se estabeleceu uma relação causal entre inibidores da protease e esses eventos.

**Elevações de lipídios:** o tratamento com ELODIUS/ritonavir e também com outros agentes antirretrovirais tem resultado em elevações plasmáticas de triglicérides e colesterol totais. Portanto os

pacientes devem realizar exames de triglicérides e colesterol antes de iniciar o tratamento com ELODIUS e durante a terapia. As elevações lipídicas relacionadas ao tratamento devem ser controladas conforme conveniência clínica.

**Redistribuição de gordura:** em pacientes infectados com HIV foi constatada uma associação entre terapia antirretroviral combinada e a redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia). Ainda não se sabem as consequências em longo prazo desses eventos. O conhecimento a respeito do mecanismo é incompleto. Foi levantada uma hipótese de conexão entre lipomatose visceral e inibidores de protease e lipodistrofia e inibidores da transcriptase reversa. Fatores individuais tais como idade avançada e fatores medicamentosos tais como duração mais prolongada do tratamento antirretroviral e distúrbios metabólicos associados, têm sido relacionados a um risco maior de lipodistrofia. Portanto, o exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a dosagem de lipídios séricos e glicemia em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser controlados segundo a conveniência clínica.

**Síndrome da reativação imune:** há relatos de síndrome da reativação imune em pacientes tratados com terapia antirretroviral combinada, inclusive com ELODIUS. Os pacientes que apresentam resposta imunológica durante a fase inicial do tratamento antirretroviral combinado podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia pneumocística, tuberculose ou reativação de Herpes simplex e Herpes zoster), que poderão requerer avaliação adicional e tratamento. Distúrbios autoimunes (tais como a doença de Graves) também têm sido relatados e ocorrem no estabelecimento da reativação imunológica; entretanto, o tempo relatado para início é muito variável e esses eventos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

#### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas sobre o tratamento da infecção por HIV-1. ELODIUS só deve ser administrado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Não foi detectada teratogenicidade nos estudos pré-clínicos de reprodução com tipranavir.

Dados clínicos sobre fertilidade não estão disponíveis para tipranavir. Estudos pré-clínicos realizados com tipranavir não evidenciaram efeito adverso na fertilidade.

Coerentemente com a recomendação de que mães infectadas com o HIV-1 não devem amamentar seus bebês a fim de evitar riscos de transmissão pós-natal do HIV, as mães em tratamento com ELODIUS devem suspender a amamentação.

**ELODIUS está classificado na categoria B de risco na gravidez.**

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

ELODIUS administrado com ritonavir pode alterar a exposição plasmática de outras drogas e outras drogas podem alterar a exposição plasmática de tipranavir e ritonavir.

O tipranavir é um substrato, um indutor e um inibidor do citocromo P450 CYP3A. Todavia, quando coadministrado com ritonavir na dose recomendada, ocorre como efeito resultante a inibição do citocromo P450 CYP3A. A coadministração de ELODIUS e de baixas doses de ritonavir com agentes metabolizados primariamente pelo CYP3A pode resultar em alteração das concentrações plasmáticas de tipranavir ou dos outros agentes, o que pode modificar seus efeitos terapêuticos e adversos. Os agentes especificamente contraindicados em vista da esperada magnitude de interação e de potencial de eventos adversos sérios constam em contraindicações.

Um estudo de combinação fenotípica de ARVs foi conduzido com 16 voluntários sadios para quantificação da influência de 10 dias de administração de ELODIUS/ritonavir em cápsulas na atividade hepática de CYP 1A2 (caféina), 2C9 (varfarina), 2C19 (omeprazol), 2D6 (dextrometorfano) e a atividade intestinal e hepática de CYP3A4/5 (midazolam) e glicoproteína P (P-gp) (digoxina). Este estudo determinou os efeitos da primeira dose e estado de equilíbrio de ELODIUS 500 mg coadministrado com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia na forma de cápsulas. ELODIUS em solução oral coadministrado com cápsulas de ritonavir demonstrou efeitos similares aos de ELODIUS em cápsulas coadministradas

com ritonavir.

Não houve efeito resultante no CYP2C9 ou P-gp hepática com a primeira dose ou no estado de equilíbrio. Não houve efeito resultante após a primeira dose em CYP1A2, mas houve indução moderada no estado de equilíbrio. Ocorreu uma ligeira inibição após a primeira dose no CYP2C19 e indução moderada no estado de equilíbrio. Foi observada inibição potente de CYP2D6 e nas atividades hepática e intestinal de CYP3A4/5 após a primeira dose e no estado de equilíbrio. A atividade de P-gp foi inibida após a primeira dose, mas não houve efeito resultante no estado de equilíbrio.

ELODIUS é metabolizado pela CYP3A e é um substrato de P-gp. A coadministração de tipranavir e de agentes indutores do CYP3A e/ou P-gp pode reduzir as concentrações de tipranavir e reduzir seus efeitos terapêuticos. A coadministração de ELODIUS e de medicamentos inibidores de P-gp pode elevar as concentrações plasmáticas de tipranavir.

#### **Inibidores da fusão**

- **enfuvirtida:** a coadministração de enfuvirtida com ELODIUS e baixa dose de ritonavir, se associa a um aumento das concentrações plasmáticas-vale de tipranavir no estado de equilíbrio para a população do estudo em aproximadamente 45%. Foram também observados aumentos similares para as concentrações plasmáticas-vale de lopinavir (23%) e saquinavir (63%) após combinação com enfuvirtida. O mecanismo para esta interação não é conhecido. Não se recomenda ajuste de dose de tipranavir ou de ritonavir.

#### **Inibidor da integrase (inibidor de transferência da fita de DNA)**

- **raltegravir:** doses múltiplas de ELODIUS não tiveram um efeito significativo nas concentrações de raltegravir. Dados de eficácia favoráveis coletados nos estudos de fase III mostram que ELODIUS/ritonavir pode ser coadministrado com raltegravir sem ajuste de dose.

#### **Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa**

- **zidovudina:** ELODIUS/ritonavir reduz a AUC de zidovudina em aproximadamente 35%. Não há impacto sobre os níveis de ZDV glucuronidada. Não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis plasmáticos de zidovudina, não se podendo atualmente recomendar um ajuste de dose de zidovudina.

- **didanosina:** ELODIUS/ritonavir causa uma redução da AUC de didanosina. Não se estabeleceu a relevância clínica dos níveis plasmáticos reduzidos de didanosina. As administrações de didanosina com revestimento entérico e de ELODIUS/ritonavir devem ser separadas em pelo menos duas horas a fim de evitar incompatibilidade de formulação.

- **Lamivudina, estavudina e entricitabina:** ELODIUS/ritonavir não causa alterações significativas na AUC de lamivudina, estavudina ou entricitabina. Não se recomenda ajuste de dose de lamivudina, estavudina ou entricitabina.

- **abacavir:** ELODIUS/ritonavir reduz a AUC de abacavir em aproximadamente 40%. Não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis de abacavir, não podendo atualmente recomendar um ajuste da dose de abacavir.

#### **Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa**

- **tenofovir:** ELODIUS/ritonavir não causa alterações significativas nas concentrações plasmáticas de tenofovir. Não se recomenda ajuste de dose de tenofovir.

#### **Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa**

- **nevirapina:** não se observou qualquer interação significativa entre ELODIUS/ritonavir e nevirapina. Portanto, não é necessário qualquer ajuste posológico.

- **efavirenz:** 600 mg de efavirenz ao dia em estado de equilíbrio coadministrado com ELODIUS em estado de equilíbrio com baixa dose de ritonavir (500/200 mg 2x/dia) não teve qualquer impacto sobre a AUC e  $C_{max}$  de tipranavir (2,9% e 8,3% de redução, respectivamente) e resultou em um aumento sem importância clínica na  $C_{p12h}$  (19,2%). ELODIUS/ritonavir não tem impacto significativo na AUC e  $C_{min}$  de efavirenz

- **etravirina:** ELODIUS/ritonavir causou uma diminuição de 76% da AUC da etravirina fato que poderia

prejudicar significativamente a resposta virológica à etravirina. A administração concomitante de etravirina e ELODIUS/ritonavir não é recomendada.

- **rilpivirina:** A utilização de rilpivirina coadministrada com ELODIUS/ritonavir não foi estudada. O uso concomitante de rilpivirina com lopinavir ou darunavir potencializados com ritonavir demonstrou um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina, mas nenhum ajuste da dose é recomendado. Se ELODIUS/ritonavir for coadministrado com rilpivirina, uma monitorização rígida e/ou ajuste de dose de cada medicamento pode ser necessário.

#### **Inibidores da protease**

**amprenavir, atazanavir, lopinavir, saquinavir:** em um estudo clínico de terapia combinada com dois inibidores da protease em adultos HIV-positivos com experiência múltipla de tratamento, ELODIUS coadministrado com baixa dose de ritonavir, resulta em significativas reduções das concentrações plasmáticas desses inibidores da protease, causando reduções de 55%, 70% e 78% na  $C_{min}$  de amprenavir, lopinavir e saquinavir, respectivamente. Observou-se de maneira similar uma redução de 81% na  $C_{min}$  de atazanavir em um estudo de interação em voluntários sadios. Portanto, não se recomenda a administração concomitante de ELODIUS/ritonavir e amprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir ou saquinavir/ritonavir, uma vez que não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos seus níveis. Se a administração concomitante for considerada absolutamente necessária, não há como recomendar ajustes de dose atualmente.

Os pacientes tratados com combinações de ELODIUS/amprenavir, ambos com baixa dose de ritonavir, podem correr risco aumentado de elevações das transaminases hepáticas de Grau 3/4.

Não existem atualmente dados disponíveis sobre interações de ELODIUS/ritonavir e inibidores da protease além das constantes acima.

#### **Antagonista do adrenoreceptor alfa- 1**

- **alfuzosina:** administração conjunta de tipranavir e alfuzosina resulta em altas concentrações de alfuzosina e pode resultar em hipotensão.

#### **Anticonvulsivantes**

- **carbamazepina, fenobarbital e fenitoína:** devem ser utilizados com cautela em combinação com ELODIUS/ritonavir. O uso concomitante de carbamazepina em uma dose de 200 mg 2x/dia resultou em aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina (em aproximadamente 23% em uma média geométrica da  $C_{min}$  para carbamazepina total e carbamazepina-10,11-epóxido; ambas são porções farmacologicamente ativas), e uma diminuição na  $C_{min}$  de tipranavir (de aproximadamente 61% em comparação com controles históricos). Sendo assim, ELODIUS pode ser menos eficaz devido à diminuição da concentração plasmática de tipranavir.

#### **Antipsicóticos**

- **pimozida, sertindol e quetiapina:** A coadministração de ELODIUS/ritonavir com pimozida, sertindol ou quetiapina é contraindicada devido à inibição da CYP3A por ELODIUS/ritonavir, o que pode levar a eventos sérios com risco de vida, incluindo coma.

#### **Antifúngicos**

- **fluconazol:** ELODIUS/ritonavir não afeta substancialmente a farmacocinética de fluconazol em estado de equilíbrio. O fluconazol aumenta a AUC e a  $C_{min}$  de tipranavir em 56% e 104%, respectivamente, em comparação com dados históricos. Não se recomendam ajustes de dose. Desaconselham-se doses de fluconazol >200 mg/dia.

- **itraconazol e cetoconazol:** com base em considerações teóricas, prevê-se que ELODIUS/ritonavir aumente as concentrações de itraconazol e cetoconazol. O itraconazol e cetoconazol devem ser utilizados com cautela (desaconselham-se doses >200 mg/dia).

- **voriconazol:** como há vários sistemas CYP isoenzimáticos implicados no metabolismo de voriconazol, é difícil prever a interação com ELODIUS coadministrado com baixas doses de ritonavir.

#### **Antigota**

**colchicina:** A colchicina é um substrato da CYP3A4 e P-gp. Em combinação com ELODIUS/ritonavir é

recomendada a redução da dose de colchicina ou a interrupção do tratamento com colchicina em pacientes com função renal e hepática normais. Para o tratamento de episódios agudos de gota, a dose recomendada de colchicina em pacientes que receberam ELODIUS/ritonavir é de 0,6 mg (1 comprimido), seguido de 0,3 mg (metade de um comprimido) 1 hora mais tarde. A próxima dose de colchicina (0,6 mg, 1 comprimido) deve ser tomada com pelo menos 72 horas de intervalo. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a administração concomitante de colchicina e ELODIUS/ritonavir é contraindicada.

**Os agentes anti –HCV**

- **boceprevir:** Em um estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, boceprevir diminuiu a exposição delopinavir potenciado com ritonavir, atazanavir potenciado com ritonavir e darunavir potenciado com ritonavir. A exposição de boceprevir foi reduzida em 45% e 32% quando administrado concomitantemente com lopinavir potencializado com ritonavir e darunavir potencializado com ritonavir, respectivamente. Estas interações medicamentosas podem reduzir a eficácia dos inibidores de protease do HIV e/ou do boceprevir quando coadministrados, por conseguinte não é recomendado coadministrar boceprevir com ELODIUS/ritonavir.

- **telaprevir:** A administração concomitante de ELODIUS/ritonavir® e telaprevir não foi estudada. O telaprevir é metabolizada no fígado pela CYP3A e é um substrato de glicoproteína P (P-gp), mas outras enzimas podem estar envolvidas no metabolismo. Quando coadministrados com telaprevir, existe um efeito heterogêneo nos níveis plasmáticos tanto de telaprevir quanto do medicamento inibidor de protease potencializado por ritonavir, dependendo do inibidor de protease. Portanto, não é recomendada a coadministrar telaprevir com APTIVUS®/ritonavir.

**Antagonistas do receptor de endotelina**

- **bosentana:** Em pacientes que estão tomando ELODIUS/ritonavir por pelo menos 10 dias, recomenda-se iniciar o tratamento com 62,5 mg de bosentana, 1x/dia ou em dias alternados, dependendo da tolerabilidade de cada paciente.

Em pacientes que atualmente não estão em tratamento com ELODIUS/ritonavir: interromper o uso de bosentana pelo menos 36 horas antes de se iniciar o tratamento com ELODIUS/ritonavir. Após pelo menos 10 dias do início do tratamento com ELODIUS/ritonavir, reiniciar o tratamento com 62,5 mg de bosentana 1x/dia ou em dias alternados, dependendo da tolerabilidade do paciente.

**Inibidores da HMG-CoA Redutase**

- **sinvastatina e lovastatina** são altamente dependentes de CYP3A4 para seu metabolismo, de forma que o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir com esses medicamentos não é recomendado devido ao maior risco de miopatia, inclusive rabdomiólise.

- **atorvastatina:** ELODIUS/ritonavir eleva as concentrações plasmáticas de atorvastatina em aproximadamente 8-10 vezes e reduz as AUCs dos metabólitos hidroxílicos em aproximadamente 85%. A atorvastatina não modifica significativamente a AUC, a  $C_{max}$  ou a  $C_{min}$  de tipranavir e é metabolizada em menor extensão pelo CYP3A4. A coadministração de atorvastatina e ELODIUS/ritonavir não é recomendada. Nos casos em que é necessária a coadministração, a dose de 10 mg de atorvastatina por dia não deve ser excedida. Recomenda-se iniciar o tratamento com a menor dose possível de atorvastatina, com cuidadoso monitoramento clínico, ou considerar outros inibidores da HMG-CoA redutase, tais como pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

- **rosuvastatina e pravastatina:** ELODIUS/ritonavir aumenta a AUC (37%) e  $C_{max}$  (123%) da rosuvastatina. A coadministração de ELODIUS/ritonavir deve ser iniciada com a menor dose de rosuvastatina (5 mg/dia), titulada até obter resposta terapêutica e acompanhada de monitoração clínica cuidadosa quanto aos sintomas associados à rosuvastatina, conforme descrito na bula da rosuvastatina. Com base nas similaridades das eliminações de pravastatina e rosuvastatina, também se recomenda iniciar a pravastatina com a menor dose possível (10 mg/dia), acompanhada de monitoração cuidadosa quanto aos sintomas associados à pravastatina, conforme descrito na bula da pravastatina.

**Beta- agonistas inalados**

- **salmeterol:** a administração concomitante com ELODIUS/ritonavir não é recomendada. A combinação pode ocasionar alto risco de eventos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, inclusive o

prolongamento do QT, palpitações e taquicardia sinusal.

#### Indutores das isoenzimas CYP:

- **rifabutina:** ELODIUS/ritonavir eleva as concentrações plasmáticas de rifabutina em até 3 vezes, e as do seu metabólito ativo 25-O-desacetil-rifabutina em até 20 vezes. A rifabutina eleva a  $C_{min}$  de tipranavir em 16%. Recomenda-se a redução das doses de rifabutina em pelo menos 75% dos 300 mg/dia usuais (p. ex. 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Pacientes tratados com rifabutina e ELODIUS/ritonavir devem ser estreitamente monitorados com vistas à ocorrência de eventos adversos associados com a terapia de rifabutina. Poderá haver necessidade de mais reduções de dose.

- **rifampicina:** o uso concomitante de ELODIUS e rifampicina é contraindicado. Quando se coadministra inibidores de protease, incluindo ELODIUS, com rifampicina, espera-se uma diminuição substancial nas concentrações do inibidor de protease, o que pode resultar em níveis sub-ótimos de tipranavir, perda da resposta virológica e possível resistência ao ELODIUS ou outros inibidores de protease.

#### Inibidores das isoenzimas CYP:

- **claritromicina:** ELODIUS/ritonavir aumenta a AUC e a  $C_{min}$  de claritromicina em 19% e 68%, respectivamente, e reduz em mais de 95% a AUC do metabólito ativo 14-hidroxi. Essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. A claritromicina aumenta a  $C_{min}$  de tipranavir em mais de 100%. Esse grande aumento na  $C_{min}$  pode ser clinicamente relevante. Pacientes em uso de claritromicina em doses superiores a 500 mg 2x/dia devem ser atentamente monitorados quanto a sinais de toxicidade. Em pacientes com insuficiência renal devem-se considerar os seguintes ajustes de dose: em pacientes com  $CL_{CR}$  30 a 60 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%. Em pacientes com  $CL_{CR}$  <30 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%. Não há necessidade de ajustes de dose em pacientes com função renal normal.

- **cobicistato e produtos contendo cobicistato:** ELODIUS/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com cobicistato ou produtos contendo cobicistato. O cobicistato inibe significativamente as enzimas hepáticas, bem como outras vias metabólicas. Quando coadministrado, as exposições de tipranavir e cobicistato são marcadamente menores em relação à de tipranavir quando potencializado com baixa dose de ritonavir.

#### Inibidores da polimerase de DNA análogo de nucleosídeo:

- **valaciclovir:** a coadministração de valaciclovir, ELODIUS e ritonavir não foi associada a efeitos farmacocinéticos clinicamente relevantes. Portanto, estes agentes podem ser administrados concomitantemente sem ajuste de dose.

#### Anticoncepcionais orais/estrogênios:

ELODIUS/ritonavir reduz em 50% a AUC e a  $C_{max}$  de **etinilestradiol**, mas não altera significativamente o comportamento farmacocinético da **noretindrona**. Requerem-se medidas anticoncepcionais alternativas ou adicionais quando se administram anticoncepcionais orais à base de estrogênio com ELODIUS e baixa dose de ritonavir, pois esta associação reduz os níveis destes hormônios. Pacientes em tratamento com estrogênios como terapia de reposição hormonal devem submeter-se a monitoramento clínico de sinais de deficiência estrogênica. Mulheres em tratamento com estrogênios correm risco aumentado de *rash* não-sério.

Cabe notar que outros compostos substratos do CYP3A poderão apresentar concentrações plasmáticas elevadas quando administrados com tipranavir e baixa dose de ritonavir.

#### Inibidores do PDE-5:

Cuidado particular é necessário na prescrição de inibidores da fosfodiesterase (PDE5) (p. ex. **sildenafil**, **varденаfila** ou **tadalafila**) a pacientes em tratamento com ELODIUS coadministrado com baixa dose de ritonavir, pois podem resultar em aumento de forma substancial da concentração destes inibidores de fosfodiesterase e em um aumento dos eventos adversos relacionados, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo.

- **tadalafila:** o uso concomitante de ELODIUS com baixas doses de ritonavir e tadalafila resultou em aumento de 2,3 vezes na exposição de tadalafila com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir e nenhuma

mudança na exposição de tadalafila no estado de equilíbrio de tipranavir/ritonavir.

Se a tadalafila for usada dentro dos primeiros dias do tratamento com ELODIUS/ritonavir, deve ser administrada a dose mais baixa. Entretanto, após 7 – 10 dias de tratamento com ELODIUS/ritonavir, o estado de equilíbrio para tipranavir e ritonavir é alcançado e a dose de tadalafila pode ser aumentada, conforme clinicamente necessário.

- **sildenafil:** uma dose segura e eficaz não foi estabelecida quando administrada com ELODIUS/ritonavir. Existe um potencial crescente para eventos adversos relacionados a sildenafil (que incluem distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope). A coadministração de ELODIUS/ritonavir com sildenafil, quando usada para tratar a hipertensão pulmonar arterial, é contraindicada.

#### **Inibidores da bomba de prótons**

- **omeprazol:** ELODIUS/ritonavir diminui a AUC e  $C_{max}$  de omeprazol respectivamente em 71% e 73%. Não foram observadas alterações clinicamente importantes no estado de equilíbrio de tipranavir e ritonavir. Pode ser necessário aumentar a dose de omeprazol quando o medicamento é coadministrado com ELODIUS e ritonavir.

#### **Fitoterápicos**

Os fitoterápicos contendo **erva de São João** não devem ser combinados com ELODIUS/ritonavir. Quando se coadministra inibidores de protease, incluindo ELODIUS, com erva de São João, espera-se uma diminuição substancial nas concentrações do inibidor de protease, o que pode resultar em níveis sub-ótimos de tipranavir, perda da resposta virológica e possível resistência ao ELODIUS ou outros inibidores de protease.

#### **Outros medicamentos**

- **trazodona:** o tratamento concomitante com trazodona e ELODIUS/ritonavir pode elevar as concentrações plasmáticas de trazodona. Observaram-se eventos adversos tais como náusea, tontura, hipotensão e síncope subsequentes à coadministração de trazodona e ritonavir. Se a trazodona for utilizada com ELODIUS/ritonavir, a combinação deve ser adotada com cautela e considerando-se uma dose mais baixa de trazodona.

- **analgésicos narcóticos:** a coadministração de ELODIUS e baixa dose de ritonavir com dose única de **metadona** resultam em aproximadamente 50% de redução nas concentrações de metadona (AUC e  $C_{max}$ ). Portanto, em tais casos os pacientes devem ser monitorados com vistas à síndrome da abstinência de opiáceos. Poderá ser necessário aumentar a dose de metadona. O ELODIUS/ritonavir poderá reduzir as concentrações de **meperidina** e elevar as concentrações do metabólito normeperidina. Não se recomenda o aumento da dose e o tratamento prolongado com meperidina em conjunto com ELODIUS/ritonavir por causa da elevação das concentrações do metabólito normeperidina, que tem ação tanto analgésica como estimulante do SNC (p. ex. convulsões).

- **propionato de fluticasona:** um estudo de interação farmacológica em voluntários sadios demonstrou que o ritonavir eleva significativamente as exposições plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando em significativo decréscimo das concentrações séricas de cortisol. O tratamento concomitante com ELODIUS/ritonavir e propionato de fluticasona pode produzir os mesmos efeitos. Há relatos de farmacovigilância de efeitos sistêmicos de corticosteroides, inclusive de síndrome de *Cushing* e supressão adrenal, em utilização por pacientes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona inalado ou administrado por via intranasal. Portanto, não se recomenda a coadministração de propionato de fluticasona e ELODIUS/ritonavir a não ser que o potencial benefício para o paciente compense o risco de eventos adversos sistêmicos do corticosteroide.

- **dissulfiram e metronidazol:** as cápsulas moles de ELODIUS contêm álcool, que pode causar reações do tipo dissulfiram quando coadministradas com dissulfiram ou outras drogas que produzam essa reação (p. ex. metronidazol).

- **buprenorfina/naloxona:** a coadministração de buprenorfina/naloxona com ELODIUS/ritonavir não resultou em alterações dos efeitos clínicos de buprenorfina/naloxona. Quando comparada aos controles históricos, a  $C_{min}$  de tipranavir foi diminuída em 39% com esta combinação. Desconhece-se a relevância

clínica desta alteração na concentração plasmática de tipranavir.

- **bupropiona:** a coadministração de ELODIUS/ritonavir no estado de equilíbrio resultou em uma diminuição em aproximadamente 50% nas  $C_{max}$  e AUC de bupropiona. Recomenda-se monitoração clínica cuidadosa quando estes três fármacos forem combinados.
- **midazolam:** o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir e midazolam oral é contraindicado. O ritonavir é um potente inibidor de CYP3A e, portanto afetará fármacos metabolizados por esta enzima. As concentrações de dose única de midazolam administrado por via endovenosa foram aumentadas em 2,8 vezes ( $AUC_{0-24 \text{ horas}}$ ) quando coadministradas com ELODIUS/ritonavir em estado de equilíbrio. Se ELODIUS/ritonavir for coadministrado com midazolam parenteral, deve ser considerada a instituição de monitoramento estrito quanto a depressão respiratória e/ou sedação prolongada. e deve ser considerado um ajuste na dose.
- **imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, sirolimo):** os efeitos da coadministração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir em um substrato de CYP3A4/5 demonstrou potente inibição com a primeira dose e no estado de equilíbrio de ELODIUS/ritonavir. Quando ELODIUS com baixa dose de ritonavir foi coadministrado com um substrato de P-gp, ocorreu moderada inibição de P-gp com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir, porém não ocorreu qualquer efeito sobre a P-gp com ELODIUS/ritonavir em estado de equilíbrio. É previsto que se observarão efeitos similares com estes imunossupressores. Recomenda-se monitorar as concentrações destes imunossupressores quando estes medicamentos forem combinados com ELODIUS/ritonavir.
- **varfarina e outros anticoagulantes orais:** os efeitos da coadministração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir na S-varfarina resultaram em um aumento de 18% na exposição a S-varfarina com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir, e 12% de diminuição na exposição a S-varfarina no estado de equilíbrio de ELODIUS/ritonavir. Recomenda-se monitoramento clínico e biológico (medição de INR- International Normalized Ratio) quando estes medicamentos forem combinados.
- **teofilina:** presume-se que ELODIUS/ritonavir reduza as concentrações de teofilina. Poderá haver necessidade de se elevar a dose de teofilina, devendo-se considerar monitoramento terapêutico.
- **desipramina:** presume-se que ELODIUS/ritonavir eleve as concentrações de desipramina. Recomenda-se reduzir as doses de desipramina e monitorar as concentrações.
- **loperamida:** um estudo farmacodinâmico em voluntários sadios demonstrou que a administração de loperamida e de ELODIUS/ritonavir não causa nenhuma alteração clinicamente relevante na resposta respiratória ao dióxido de carbono. A análise farmacocinética mostrou que tanto a AUC como a  $C_{max}$  da loperamida são reduzidas em 51% e 61%, respectivamente, e a  $C_{min}$  de tipranavir em 26%. Não se conhece a relevância clínica dessas alterações.
- **antiácidos contendo alumínio e magnésio:** quando se administrou ELODIUS com baixa dose de ritonavir e 20 ml de antiácido líquido à base de alumínio e magnésio, a  $AUC_{12h}$ , a  $C_{max}$  e a  $C_{12h}$  reduziram-se em 25-29%. Deve-se considerar que as administrações de ELODIUS/ritonavir e antiácidos devem ser feitas em separado a fim de impedir a redução da absorção de tipranavir.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

### ELODIUS cápsulas:

Mantenha sob refrigeração (entre 2°C e 8°C). Após abertura do frasco, mantenha em temperatura abaixo de 30 °C.

Prazo de validade de ELODIUS cápsulas é de 24 meses após a data de fabricação. Após aberto, válido por 60 dias.

As cápsulas são moles, em formato alongado e ovalado de cor rosa, impressa em preto “TPV 250”.

### ELODIUS solução oral:

Mantenha em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Não refrigere nem congele.

O prazo de validade de ELODIUS solução oral é de 18 meses após a data de fabricação. Após aberto, válido por 60 dias.

A solução oral é límpida, amarela, viscosa e com sabor adocicado.

**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.**

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

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Adultos:** a dose recomendada de ELODIUS é de 500 mg (duas cápsulas de 250 mg), coadministrados com 200 mg de ritonavir (baixa dose de ritonavir), 2 vezes ao dia.

**ELODIUS cápsulas não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

### **Crianças a partir de 2 anos de idade:**

A dosagem de ELODIUS é baseada no peso corporal ou área de superfície corporal.

O médico deverá calcular a dose adequada de ELODIUS para cada criança com base no peso corporal (kg) ou área de superfície corporal (ASC, m<sup>2</sup>) e não deve exceder a dose recomendada para adultos. Antes de prescrever ELODIUS 250 mg cápsulas, deve ser avaliado se a criança tem capacidade de engolir as cápsulas, caso ela não tenha capacidade de engolir a cápsula com segurança, deve-se prescrever ELODIUS solução oral.

A dose recomendada de ELODIUS para crianças é 14 mg/kg com 6 mg/kg de ritonavir (ou 375 mg/m<sup>2</sup> coadministrado com ritonavir 150 mg/m<sup>2</sup>) 2 vezes ao dia para não exceder a dose máxima de 500 mg de ELODIUS coadministrado com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia.

Para calcular a área da superfície corporal em m<sup>2</sup> pode-se usar a seguinte fórmula:

$$ASC = \sqrt{\frac{Altura (cm) \times Peso (Kg)}{3.600}}$$

### **Modo de usar**



Para abrir o frasco, é preciso pressionar a tampa para baixo e girar ao mesmo tempo, mantendo-a pressionada. Fechar firmemente o frasco após o uso.

ELODIUS é um medicamento de uso contínuo e deve ser coadministrado com baixa dose de ritonavir para assegurar seu efeito terapêutico (potencializador farmacocinético) e em combinação com pelo menos dois agentes antirretrovirais adicionais. Consulte também a bula de ritonavir para contraindicações, advertências, efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas, antes de iniciar a terapia com ELODIUS/ritonavir.

Orientar os pacientes a ingerir ELODIUS/ritonavir com alimentos para melhorar a tolerabilidade do ritonavir. Após a terapia ter sido iniciada, os pacientes também devem ser orientados a não alterar a dose nem descontinuar a terapia sem a orientação do médico.

### **Conduta em caso de esquecimento de dose**

Os pacientes devem ser alertados sobre a necessidade de tomar ELODIUS todos os dias, conforme a prescrição. Se o paciente não tomar uma das doses, não deve dobrar a dose seguinte de modo a compensar a dose omitida, porém tomar a próxima dose de ELODIUS, juntamente com ritonavir, o mais rápido possível.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Adultos:

ELODIUS/ritonavir foi estudado em forma de terapia combinada em estudos clínicos em mais de 6.300 adultos HIV-positivos. Nos estudos clínicos, mais de 900 adultos, incluindo 541 nos estudos-piloto de fase III RESIST-1 e RESIST-2, foram tratados com 500 mg/200 mg 2x/dia, por pelo menos, 48 semanas. No grupo ELODIUS/ritonavir dos estudos RESIST-1 e RESIST-2, os eventos adversos mais frequentes foram diarreia, náusea, cefaleia, febre, vômito, fadiga e dor abdominal. Os índices de *Kaplan-Meier* de 48 semanas de eventos adversos que levaram a descontinuação foram de 13,3% para pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir e de 10,8% dos pacientes do grupo comparativo.

As seguintes ocorrências de segurança clínica (hepatotoxicidade, hiperlipidemia) foram observadas com maior frequência em pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir que nos pacientes dos grupos comparativos tratados nos estudos RESIST.

Hepatotoxicidade: em pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir, a frequência de anormalidades ALT e/ou AST de Grau 3 ou 4 foi maior que nos pacientes dos grupos comparativos. Análises multivariadas mostraram que ALT ou AST basal acima de DAIDS Grau 1 e co-infecção com hepatite B ou C foram fatores de risco para essas elevações.

Hiperlipidemia: houve ocorrência mais frequente de elevações de triglicérides e colesterol de Grau 3 ou 4 no grupo de ELODIUS/ritonavir do que no grupo comparativo. A significância clínica dessas observações não está plenamente estabelecida.

As reações adversas clinicamente relevantes de qualquer intensidade (Graus 1 a 4) de pacientes adultos em todos os estudos de fase II e III, tratados com doses de 500 mg/200 mg de tipranavir/ritonavir 2x/dia (n=1397) estão listados abaixo por frequência:

- Reações muito comuns (> 1/10): diarreia, náusea.
- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, diminuição do apetite, cefaleia, vômito, flatulência, distensão e dor abdominal, dispesia, *rash*, fadiga.
- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): anemia, neutropenia, trombocitopenia, hipersensibilidade, perda de peso, hiperamilasemia, hipercolesterolemia, *diabetes mellitus*, hiperglicemia, insônia, distúrbios do sono, tontura, neuropatia periférica, sonolência, dispneia, hemorragia intracraniana\*, doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite, elevação de enzimas hepáticas, testes anormais de função hepática, hepatite tóxica, hepatite, prurido, exantema, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipo-hipertrofia, espasmos musculares, mialgia, falência renal, doença do tipo gripal, mal estar, pirexia.
- Reações raras (> 1/10.000 e < 1/1.000): desidratação, emaciação facial, elevação da lipase sérica, falência hepática (inclusive com desfecho fatal, esteatose hepática, hiperbilirrubinemia).

Nos estudos RESIST observaram-se reativações de infecções pelos vírus *Herpes simplex* e *Varicella zoster*.

### Anormalidades laboratoriais

Nos estudos clínicos de fase III (RESIST-1 e RESIST-2), após 48 semanas, as frequências de anormalidades laboratoriais clínicas acentuadas (Graus 3 ou 4) relatadas em pelo menos 2% dos pacientes dos grupos ELODIUS/ritonavir foram elevação de AST (6,1%), elevação de ALT (9,6%), elevação de amilase (6,0%), elevação de colesterol (4,2%), elevação de triglicérides (24,9%) e decréscimo da contagem de leucócitos (5,7%).

Nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, com extensão para até 96 semanas, a proporção de pacientes que desenvolveram elevações Grau 2-4 de AST e/ou ALT aumentou de 26% na Semana 48 para 29,3% na semana 96 com ELODIUS/ritonavir e de 13,7% na semana 48 para 14,6% na semana 96 com inibidor de protease comparador/ritonavir, demonstrando que o risco de desenvolvimento de elevações de transaminases durante o segundo ano de tratamento é mais baixo do que durante o primeiro ano. Elevações Grau 3/4 de ALT e/ou AST com ELODIUS/ritonavir continuaram a aumentar de 10,0% na semana 48 para 14,7% na semana 96, e para o inibidor de protease comparador/ritonavir de 3,4% para 4,5% nas semanas 48 e 96, respectivamente.

### Pacientes pediátricos:

No estudo clínico 1182.14, ELODIUS/ritonavir foi estudado em 115 pacientes pediátricos infectados por HIV com idades entre 2 e 18 anos. Durante as primeiras 48 semanas de tratamento, 58 pacientes pediátricos foram randomizados para a dose de tipranavir/ritonavir de 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia, e 57

foram randomizados para a dose de tipranavir/ ritonavir de 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> 2x/dia. Todos pacientes pediátricos, exceto três, já haviam sido previamente tratados.

As reações adversas mais frequentes foram similares às descritas em adultos, e a frequência da maior parte das reações adversas tendeu a ser menor em pacientes pediátricos. Vômitos e *rash* foram mais frequentes em crianças do que em adultos.

As anormalidades laboratoriais mais frequentes que surgiram com o tratamento foram semelhantes às observadas em adultos.

**Atenção:** este produto é um medicamento novo 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 [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

#### 10. SUPERDOSE

Não se conhece antídoto para superdoses de tipranavir. O tratamento da superdosagem de tipranavir deve consistir de medidas gerais de suporte.

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

MS 1.0367.0162

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP 08828

#### Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapeverica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

**Indústria Brasileira**

SAC 0800 701 6633

#### Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.

Columbus – Estados Unidos

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - COM RETENÇÃO DA RECEITA.  
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.**



20130927

SC13-01

Histórico de alteração para a bula

Número do Expediente	Nome do Assunto	Data de Notificação/ Petição	Data de Aprovação da Petição	Itens alterados
0274657133	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula.
--	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2013	--	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS