

abbvie

KALETRA®

(lopinavir + ritonavir)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

COMPRIMIDOS REVESTIDOS

200 MG + 50 MG

100 MG + 25 MG

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

+55 11 3598.6651
abbvie.com

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

+55 11 4573.5600
abbvie.com

**MODELO DE BULA PARA O PACIENTE
(VENDA AO COMÉRCIO)**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KALETRA®
lopinavir/ritonavir

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos revestidos para uso via oral:

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

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE*

(* crianças capazes de deglutiir comprimidos)

COMPOSIÇÃO

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

lopinavir 200 mg

ritonavir 50 mg

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

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

lopinavir 100 mg

ritonavir 25 mg

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é destinado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, ao tratamento da infecção pelo HIV. A indicação é baseada em análises dos níveis no plasma de RNA HIV (carga viral do HIV no sangue) e células CD4. Até o momento, não há estudos avaliando o efeito do KALETRA® na progressão da infecção pelo HIV.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um medicamento, pertencente à classe dos inibidores de protease, que contém lopinavir e ritonavir e, em combinação com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento de infecção por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana).

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não cura a infecção por HIV. O medicamento tem por objetivo controlar a quantidade de vírus e promover a melhora do sistema de defesa imunológica do organismo. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) reduz a quantidade de HIV no sangue e aumenta o número de células de defesa do organismo.

Durante o tratamento, outras infecções podem se desenvolver, as chamadas oportunistas, ou mesmo outras complicações associadas à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

O mecanismo de ação do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é inibir a multiplicação do HIV dentro das células, impedindo a ação da enzima protease. A inibiçao da protease leva à formação de um vírus imaturo, não infeccioso, ou seja, que não é capaz de entrar em outra célula para se multiplicar.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um medicamento de uso contínuo e, portanto, assim que atingida a concentração indicada no organismo, o medicamento permanecerá em constante ação.

Estudos clínicos demonstraram que a administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes adultos duas vezes ao dia ou uma única vez ao dia proporcionam eficácia antiviral semelhante. A escolha entre o intervalo entre as tomadas deve ser orientada pelo médico.

A administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) na apresentação de 100 mg + 25 mg uma única vez ao dia não foi estudada em pacientes pediátricos.

3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado, ou seja, não deve ser usado, em pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao lopinavir/ ritonavir ou a qualquer componente presente na formulação.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado em combinação a outros medicamentos cujo mecanismo de eliminação seja o mesmo que o seu e cuja alta concentração no sangue esteja associada a reações adversas graves.

Os medicamentos que não devem ser administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) são os seguintes: antagonistas alfa1 - adrenoceptores (cloridrato de alfuzosina), antibióticos (ácido fusídico), benzodiazepínicos (midazolam, triazolam); derivados do ergot (ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina); neurolépticos (pimozida); agentes que atuam na motilidade gastrintestinal (cisaprida); anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), antipsicóticos (blonanserina), produto herbais (erva de São João – *Hypericum perforatum*), inibidores de HMG-CoA redutase (lovastatina, simvastatina), agonistas de longa duração de beta-adrenoceptores (salmeterol), inibidores da enzima PDE5 (sildenafil* - somente quando utilizada para tratamento da hipertensão arterial pulmonar).

* Ver seção O que devo saber antes de usar este medicamento? para uso da sildenafil em pacientes com disfunção erétil.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais:

Atualmente não há dados demonstrando que a terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) possa reduzir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas pelo contato sexual.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser utilizado com certos tipos de medicamentos, pois podem ocorrer efeitos colaterais sérios que podem levar a morte.

Para se prevenir a transmissão do HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), você deve usar corretamente a camisinha nas relações sexuais e apenas agulhas e seringas descartáveis.

Para evitar que o HIV se transmita da mãe para o filho, todas as gestantes devem começar o pré-natal o mais cedo possível e fazer o teste para o HIV.

Interações Medicamentosas:

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

A coadministração de bedaquilina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bedaquilina. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

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

corticosteróides: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela enzima CYP3A4, como budesonida, não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O uso concomitante de propionato de fluticasona e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar a concentração de propionato de fluticasona e reduzir os níveis sanguíneos de cortisol. Efeitos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram reportados quando houve a administração combinada a propionato de fluticasona ou budesonida inalatória ou intranasal.

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

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

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

Deve-se ter cautela ao utilizar inibidores de protease, como KALETRA® (lopinavir/ritonavir), juntamente a rosuvastatina ou outros inibidores de HMG-CoA redutase, tais como a atorvastatina, já que esta combinação pode aumentar o potencial para reações graves, como a miopatia, incluindo rabdomiólise (destruição muscular).

tipranavir: a administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e tipranavir com baixa dose de ritonavir não é recomendada.

Diabetes mellitus/hiperglicemias (excesso de glicose no sangue):

Foi relatado aparecimento ou piora de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemias em pacientes infectados por HIV. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou de medicamentos para controlar a taxa de açúcar no sangue (hipoglicemiantes orais) para o tratamento destes efeitos adversos. Nos pacientes que descontinuaram a terapia com inibidores de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Deve-se considerar a monitoração da glicemia.

Pancreatite:

Foi observada pancreatite (inflamação no pâncreas) em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Foram observados alguns casos de óbito. A elevação acentuada de triglicírides (gordura no sangue) é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite. Pacientes com doença

avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite, e pacientes com história de pancreatite podem apresentar risco aumentado de ter pancreatite novamente.

Insuficiência hepática (do fígado):

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é transformado, para posterior eliminação, principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cuidado quando este produto é administrado a pacientes com falha no funcionamento do fígado. Há relatos pós comercialização do produto de disfunção do fígado, incluindo algumas mortes, geralmente ocorridas em pacientes com AIDS em fase avançada, utilizando múltiplos medicamentos concomitantemente e em vigência de hepatite crônica ou cirrose. Não foi estabelecida uma relação causal com a terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Foram relatadas aumento das enzimas do fígado, com ou sem níveis elevados de bilirrubina, após 07 dias do início da terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em conjunto com outros agentes antirretrovirais. Em alguns casos, a disfunção do fígado foi grave; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal definitiva com a terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Deve ser considerado um monitoramento frequente de enzimas do fígado nestes pacientes, principalmente nos primeiros meses de tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Resistência cruzada:

Foram observados vários graus de resistência cruzada entre inibidores de protease, que é a classe de medicamentos a qual pertence o KALETRA® (lopinavir/ritonavir). O efeito do tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) sobre a eficácia de outros inibidores de protease administrados conjuntamente está sendo investigado.

Hemofilia (distúrbio na coagulação do sangue):

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

Efeitos no eletrocardiograma:

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) mostrou causar discreta alteração no eletrocardiograma em alguns pacientes. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e alterações do ritmo cardíaco.

Redistribuição de gordura:

Foi observado redistribuição ou acúmulo de gordura no corpo, incluindo obesidade central, aumento de gordura dorso cervical, emagrecimento das extremidades e da face e aumento das mamas e aparência cushingóide (face arredondada) em pacientes que receberam medicamento para tratar o HIV (terapia antirretroviral). O mecanismo e as consequências destes eventos a longo prazo são desconhecidos até o presente. Não foi estabelecida uma relação causal.

Elevação de lipídeos:

O tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em aumentos da concentração de colesterol total e triglicérides (gordura no sangue). Devem ser realizados testes de colesterol e triglicérides antes de iniciar a terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e periodicamente durante o tratamento. Veja na seção Inibidores da HMG-CoA redutase (como pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina e simvastatina), informações adicionais sobre interações medicamentosas potenciais de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com esse grupo de medicamentos.

Síndrome da Reconstituição Imunológica:

Tal síndrome foi relatada em pacientes infectados por HIV tratados com terapia antirretroviral com diversos medicamentos, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico reage, os pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci pneumonia*, ou tuberculose), podendo necessitar de avaliação e tratamentos adicionais.

Alterações autoimunes [como Doença de Graves (doença que afeta o funcionamento da tireoide), polimiosite (doença inflamatória que afeta os músculos) e Síndrome de Guillain-Barré (doença aguda associada à fraqueza muscular e paralisia)] também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em crianças: os perfis de segurança e ação do medicamento não foram estabelecidos para pacientes com menos de 6 meses de idade. Em pacientes infectados pelo HIV com idades entre 6 meses e 18 anos, o perfil de reações adversas observado durante um estudo clínico foi semelhante ao observado em pacientes adultos. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma vez ao dia na população pediátrica.

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

Gravidez, fertilidade e reprodução: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser usado durante a gravidez somente quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos.

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

Uso na lactação: por causa do potencial de transmissão do HIV e possíveis reações adversas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), as mães devem ser instruídas a não amamentar enquanto estiverem recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É desconhecido se o lopinavir é excretado no leite humano.

Uso em pacientes com insuficiência renal: lopinavir não foi estudado em pacientes com insuficiência renal (dos rins), entretanto, não são esperadas alterações nesta população de pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: doses múltiplas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes coportadores de HIV e HCV com insuficiência hepática (do fígado) leve a moderada, resultaram em aumento de lopinavir no sangue quando comparados com pacientes portadores de HIV com função hepática normal. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Interações medicamentosas:

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é metabolizado (transformado) no fígado por uma enzima chamada CYP3A. Quando outros medicamentos são também metabolizados da mesma forma, podem ocorrer efeitos colaterais decorrentes do aumento ou diminuição dos níveis do fármaco. Exemplos de medicamentos metabolizados pela enzima CYP3A: bloqueadores de canal de cálcio derivados da diidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossupressores e inibidores da enzima PDE5 (sildenafil, tadalafil e vardenafila).

A) Medicamentos com importante potencial de interação

atorvastatina: quando a administração em conjunto com atorvastatina estiver indicada, deve-se utilizar a menor dose possível. As interações com pravastatina e fluvastatina não são esperadas. Se houver indicação de tratamento combinado de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

bedaquilina: a administração de bedaquilina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar a concentração de bedaquilina no sangue. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

boceprevir (inibidor da protease do HCV): a administração concomitante de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou na diminuição de boceprevir e lopinavir no sangue. A coadministração de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendada.

lovastatina e simvastatina: os inibidores da HMG-CoA redutase, medicamentos que atuam na redução do colesterol, tais como a lovastatina e simvastatina, podem apresentar um aumento acentuado de suas concentrações plasmáticas quando administrados juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar alterações nos músculos, incluindo a destruição muscular, a combinação desses medicamentos com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicada.

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

propionato de fluticasona: o uso concomitante de propionato de fluticasona, ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela CYP3A4, como a budesonida, e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendado a menos que na opinião do médico, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticoides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O médico deve considerar medicamentos alternativos ao propionato de fluticasona, particularmente quando o uso for prolongado.

fosamprenavir: a administração conjunta de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fosamprenavir diminui a concentração de amprenavir e lopinavir.

rifampicina: não deve ser utilizada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir. O uso de rifampicina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode levar a uma perda da resposta virológica e possivelmente resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir), à classe dos inibidores de protease ou a outros agentes antirretrovirais coadministrados. Se a coadministração for considerada, KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser iniciado com doses padronizadas por aproximadamente 10 dias antes da adição da rifampicina. Somente então a dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser titulada. A função hepática deve ser monitorada com atenção.

sildenafil: o uso de sildenafil em combinação a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

produtos fitoterápicos: erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Portanto, esta combinação é contraindicada.

voriconazol: a combinação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e voriconazol deve ser evitada, a não ser que o risco-benefício justifique o uso de voriconazol.

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

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

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

agentes vasodilatadores: a coadministração de bosentana e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração de bosentana no sangue. Remeter à bula de bosentana para informações de prescrição.

amprenavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações no sangue de amprenavir. A administração em combinação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e amprenavir resulta em redução nas concentrações de lopinavir no sangue. Pode ser necessário um aumento de dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) durante a coadministração de amprenavir, particularmente em pacientes com larga experiência de uso de inibidores de protease ou com evidências de perda significante de sensibilidade para o lopinavir.

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

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

digoxina: a coadministração de ritonavir e digoxina resulta em um aumento significativo dos níveis de digoxina. Atenção especial deve ser dada quando houver administração combinada destas substâncias, com monitoramento dos níveis sanguíneos de digoxina.

anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital e fenitoína podem reduzir as concentrações de lopinavir. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina.

A administração combinada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fenitoína pode resultar em diminuição moderada nas concentrações de fenitoína.

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

claritromicina: para pacientes com insuficiência renal ou hepática (falha no rim ou fígado), deve ser considerada a redução na dose de claritromicina.

nevirapina e efavirenz: a nevirapina pode reduzir os níveis no sangue de lopinavir. Para pacientes que fizeram uso prévio de inibidores de protease ou com perda significante de sensibilidade ao lopinavir, pode ser considerado um aumento de dose do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) quando administrado em combinação a nevirapina ou efavirenz.

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

fentanila: é esperado um aumento da concentração plasmática de fentanila quando administrada com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Monitoramento cuidadoso da terapia e eventos adversos (incluindo depressão respiratória) pelo médico são recomendados quando fentanila é administrada concomitantemente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

imunossupressores: as concentrações de ciclosporina, tacrolimo e sirolimo (rapamicina) podem aumentar quando administradas juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

indinavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de indinavir. Pode ser necessário diminuir a dose de indinavir durante a administração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com indinavir.

cetoconazol/itraconazol: o cetoconazol e o itraconazol podem apresentar concentrações sanguíneas aumentadas pelo KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

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

maraviroque (antagonistas de CCR5): a administração concomitante de maraviroque com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta os níveis plasmáticos de maraviroque. A dose de maraviroque deve ser diminuída durante a coadministração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Para mais detalhes, veja as informações de prescrição de maraviroque.

metadona: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) apresentou redução das concentrações plasmáticas da metadona e, por isso, recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

nelfinavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de nelfinavir e que esta combinação resulte em uma diminuição das concentrações de lopinavir.

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

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

rifabutina: recomenda-se uma redução da dose da rifabutina quando houver indicação de uso concomitante a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Poderá ser necessária posterior redução da dose de rifabutina.

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

simeprevir: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e simeprevir pode resultar um um aumento da concentração de simeprevir no sangue. Não é recomendado coadministrar KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e simeprevir.

saquinavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de saquinavir. Pode ser necessária uma diminuição da dose de saquinavir quando administrado em combinação a KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

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

inibidores de PDE5: recomenda-se cautela no uso de sildenafil, tadalafil e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É esperado que essa associação aumente substancialmente as concentrações destas substâncias no sangue, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão (pressão baixa) e ereção persistente.

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

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

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

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

telaprevir (inibidor da protease do HCV): a coadministração de telaprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em uma redução da concentração de telaprevir, enquanto que para lopinavir, não foi afetado.

tenofovir: um estudo mostrou que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração de tenofovir. Pacientes utilizando esta combinação devem ser monitorados em relação aos eventos adversos associados ao tenofovir.

trazodona: o uso concomitante de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Efeitos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão (pressão baixa) e desmaio foram observados. A combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

varfarina: a concentração de varfarina pode ser afetada quando administrada em combinação a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

C) Outras Interações Medicamentosas

bupropiona: a administração conjunta de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e bupropiona diminui a concentração sanguínea da bupropiona.

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

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

dexametasona: pode reduzir as concentrações de lopinavir.

ritonavir: quando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi coadministrado a mais 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia, os níveis de lopinavir aumentaram no sangue.

etravirina: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com etravirina causa uma diminuição na concentração de etravirina no sangue porém, não é necessário ajuste de dose pelo médico. Remeter à bula de etravirina para informações de prescrição.

rilpivirina: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com rilpivirina causa um aumento na concentração de rilpivirina no sangue porém, não é necessário ajuste de dose pelo médico. Remeter à bula de rilpivirina para informações de prescrição.

inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (ITRNs): aumento dos níveis séricos de CPK no sangue (exame laboratorial), dor muscular, inflamação muscular e raramente rabdomiólise (destruição muscular) foram relatados com inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs

- **zidovudina e abacavir:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) apresenta potencial para reduzir as concentrações sanguíneas de zidovudina e abacavir.

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

D) Interação Medicamentosa com significado clínico não esperado

Estudos de interações medicamentosas revelaram que não há interação clinicamente significativa com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e desipramina, omeprazol ou ranitidina.

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

Não são esperadas interações medicamentosas significativas entre KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fluvastatina, dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol em pacientes com funções normais de rim e fígado.

Para qualquer interação com outros medicamentos mencionada nesta bula, alterações na dose recomendada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) somente deverão ser efetuadas pelo médico.

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

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Características físicas e organolépticas

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos revestidos podem ser tomados com ou sem alimentação.

Posologia para adultos:

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

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

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

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

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

Portanto, o médico decidirá se você deve tomar a dose recomendada por ele uma vez ao dia ou dividí-la em duas tomadas diárias.

- Terapia combinada - efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir:

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

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir.

A administração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg uma única vez ao dia em combinação com indinavir e saquinavir não foi estudada.

Posologia para pacientes pediátricos:

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

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma vez ao dia em pacientes pediátricos. A dose para adultos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) comprimidos revestidos duas vezes ao dia sem administração combinada com efavirenz, nevirapina ou nelfinavir pode ser usada em crianças com 35 kg ou mais, ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC) maior ou igual a 1,4 m². Para crianças pesando menos que 35 kg ou com ASC entre 0,6 e 1,4 m² e capazes de engolir comprimidos, seguir tabelas abaixo para definição da dose a ser administrada. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral está disponível para crianças com ASC menor que 0,6 m² e para aquelas incapazes de engolir comprimidos.

- Área de Superfície Corporal

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

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

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

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

Terapia combinada - efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir:

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

Guia para doses pediátricas com uso juntamente com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir	
Área de Superfície Corporal (m²)	Número de comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia
≥ 0,6 a < 0,8	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,8 a < 1,2	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,2 a < 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1,4	5 comprimidos (500/125 mg)

- Peso

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

Guia para doses pediátricas	
Peso (Kg)	Número de comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia
7 a < 15 Kg	Não é recomendada a administração de comprimidos. Utilizar solução oral
15 a < 22 Kg	2 comprimidos
≥ 22 a 35 Kg	3 comprimidos
> 35 Kg	4 comprimidos *

* Como alternativa, dois comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg podem ser administrados a estes pacientes.

Terapia concomitante - efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir:

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

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

> 45 Kg	5 comprimidos
* Como alternativa, dois comprimidos de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) 200 mg + 50 mg podem ser administrados a estes pacientes.	

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de tomar uma dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), tome-a tão logo se lembre. Se estiver próximo à dose seguinte, espere e tome a dose no horário previsto. Não duplique a dose seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Adultos:

O evento adverso mais comum associado ao uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi a diarréia, geralmente de leve a moderada intensidade.

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório superior.

Alterações gastrintestinais: diarreia, náusea.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório inferior, infecções de pele incluindo celulites (infecção/inflamação da pele), foliculites (infecção dos folículos pilosos causadas por bactérias) e furunculose (aparecimento recorrente de furúnculos).

Alterações no sangue e sistema linfático: anemia, leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos) e neutropenia (quantidade de neutrófilos diminuída no sangue), linfadenopatia (aumento dos gânglios linfáticos).

Alterações no sistema imunológico: hipersensibilidade, incluindo urticária (alergia de pele) e angioedema (inchaço similar à urticária, porém, por baixo da pele).

Alterações na nutrição e metabolismo: alterações na glicose sanguínea, incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia (aumento do triglicídeos no sangue), hipercolesterolemia (alto nível de colesterol no sangue), diminuição do peso e diminuição do apetite.

Alterações psiquiátricas: ansiedade.

Alterações no sistema nervoso: cefaléia (dor de cabeça), incluindo enxaqueca, neuropatia, incluindo neuropatia periférica (inflamação dos nervos periféricos), vertigem, insônia.

Alterações vasculares: hipertensão (pressão alta).

Alterações gastrintestinais: vômito, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), gastroenterite (infecção estomacal e intestinal) e colite (inflamação no intestino), dor abdominal (superior e inferior),

distensão abdominal, pancreatite (inflamação do pâncreas), dispepsia (indigestão), hemorróidas e flatulência (gases intestinais).

Alterações hepatobiliares: hepatite (inflamação no fígado), incluindo aumentos das enzimas do fígado AST, ALT e GGT.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: lipodistrofia adquirida (alteração na distribuição de gordura), incluindo emagrecimento facial, rash, incluindo rash maculopapular (vermelhidão na pele), dermatite/rash, incluindo eczema (pele áspera) e dermatite seborreica (doença de pele que ataca principalmente o couro cabeludo), suores noturnos, prurido (coceira).

Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético: mialgia (dor nos músculos), dor musculoesquelética, incluindo artralgia (dor nas articulações) e dor nas costas, alterações musculares como fraqueza e espasmos.

Alterações renais e urinárias: insuficiência renal (mau funcionamento dos rins).

Alterações no sistema reprodutivo e mamas: disfunção erétil, alterações menstruais como amenorréia (ausência de menstruação), menorrhagia (menstruação extremamente abundante ou prolongada).

Alterações gerais e nas condições de administração: fadiga, incluindo astenia (fraqueza).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Alterações no sistema imunológico: síndrome da reconstituição imune.

Alterações endócrinas: hipogonadismo (secreção inadequada de testosterona pelos testículos), síndrome de Cushing.

Alterações na nutrição e metabolismo: aumento de peso, aumento de apetite, acidose láctica, desidratação, anorexia (perda do apetite).

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

Alterações no sistema nervoso: evento cerebrovascular, convulsão, ageusia (ausência ou diminuição do paladar), tremor, parestesia (sensações cutâneas subjetivas) .

Alterações nos olhos: deficiência visual.

Alterações no ouvido e labirinto: tinnitus, tontura.

Alterações cardíacas: aterosclerose (formação de placas na parede das artérias do coração), como infarto do miocárdio, bloqueio atrioventricular, insuficiência da válvula tricúspide.

Alterações vasculares: trombose venosa profunda, angiopatia (doença dos vasos sanguíneos).

Alterações gastrointestinais: hemorragia gastrointestinal, incluindo hemorragia retal, úlcera gastrointestinal, duodenite (inflamação do duodeno) e gastrite, estomatite (inflamação da boca ou gengivas) e úlceras na boca, incontinência fecal, constipação (prisão de ventre), boca seca, alterações nas fezes.

Alterações hepatobiliares: esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado), colangite (inflamação das vias biliares).

Alterações na pele e tecido subcutâneo: acne, alopecia (queda de cabelo), capilarite (inflamação dos vasos capilares), vasculite (inflamação nos vasos sanguíneos).

Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético: rhabdomiólise (destruição muscular), osteonecrose (necrose do osso).

Alterações renais e urinárias: nefrite (inflamação nos rins), hematúria (sangue na urina).

Investigação: aumento das concentrações do medicamento.

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

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Infecções e infestações: gripe, otite média (inflamação nos ouvidos), abscesso perineal (abscessos próximos a regiões genitais), sialadenite (inflamação nas glândulas salivares), infecção viral e infecção bacteriana.

Alterações no sangue e sistema linfático: esplenomegalia (aumento do volume do baço).

Alterações endócrinas: hipotireoidismo (diminuição de funcionamento da tireoide).

Alterações na nutrição e metabolismo: hiperuricemia (presença de níveis altos de ácido úrico no sangue), hipocolesterolemia (presença de baixo nível de colesterol no sangue), hipofosfatemia (nível baixo de fosfato no sangue), hipovitaminose (quantidade reduzida de vitaminas no sangue), lipomatose (excesso de tecido adiposo localizado em certas regiões do corpo).

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

Alterações no sistema nervoso: amnesia (perda da memória), ataxia (dificuldade para caminhar), encefalopatia (alterações cerebrais), paralisia facial, distúrbio extrapiramidal, discinesia (falta de coordenação motora), hipertonia (contratura muscular).

Alterações nos olhos: distúrbios visuais.

Alterações no ouvido e labirinto: hiperacusia (hipersensibilidade a certas faixas de som).

Alterações cardíacas: palpitação.

Alterações vasculares: veia varicosa e hipotensão ortostática (queda da pressão).

Alterações gastrintestinais: esofagite (inflamação do esôfago), disfagia (dificuldade de deglutição), eructação, periodontite (inflamação nas gengivas).

Alterações hepatobiliáres: colecistite (inflamação da vesícula biliar) e “amolecimento” do fígado.

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

Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético: osteoartrite (doença degenerativa das articulações), artropatia.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, dispneia (falta de ar), tosse e edema pulmonar.

Alterações renais e urinárias: litíase renal (pedra nos rins), alteração na urina, odor anormal da urina.

Alterações no sistema reprodutivo: aumento das mamas, ginecomastia (crescimento das mamas nos homens).

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

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

Pacientes pediátricos:

Em crianças com 02 anos de idade ou mais, o perfil de eventos adversos vistos durante o estudo clínico em pacientes pediátricos foi similar àqueles apresentados pelos pacientes adultos.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção por vírus, disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar), constipação (prisão de ventre), vômito, pancreatite (inflamação do pâncreas), hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado), rash, pele seca e febre.

Experiência pós-comercialização:

Hepatite (inflamação do fígado) e raramente icterícia (coloração amarela da pele e olhos) foram relatadas em pacientes que utilizaram KALETRA® (lopinavir/ritonavir) na presença ou ausência de fatores de risco para hepatite.



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

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

A experiência em casos de superdosagem de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é limitada.

Em caso de superdosagem, cuidados médicos são primordiais. O tratamento envolve medidas médicas de suporte, como monitoramento dos sinais vitais (pulso, pressão, respiração) e observação do paciente. Não há antídoto específico para estes casos.

Se indicado, pode ser recomendada lavagem gástrica ou indução de vômitos.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS n° 1.9860.0010

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

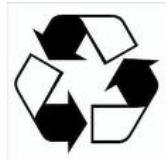
Fabricado por: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Ludwigshafen – Alemanha

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

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



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br





BU16

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

abbvie

KALETRA®

(lopinavir + ritonavir)

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

SOLUÇÃO ORAL

80 MG /ML + 20 MG/ML

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

+55 11 3598.6651
abbvie.com

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

+55 11 4573.5600
abbvie.com

**MODELO DE BULA PARA O PACIENTE
(VENDA AO COMÉRCIO)**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KALETRA®
lopinavir/ritonavir

APRESENTAÇÕES:

Solução Oral:

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

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 06 MESES DE IDADE

COMPOSIÇÃO

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral:

Cada mL de solução contém:

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

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

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

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é destinado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, ao tratamento da infecção pelo HIV. A indicação é baseada em análises dos níveis no plasma de RNA HIV (carga viral do HIV no sangue) e células CD4. Até o momento, não há estudos avaliando o efeito do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) na progressão da infecção pelo HIV.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um medicamento, pertencente à classe dos inibidores de protease, que contém lopinavir e ritonavir e, em combinação com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento de infecção por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana).

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não cura a infecção por HIV. O medicamento tem por objetivo controlar a quantidade de vírus e promover a melhora do sistema de defesa imunológica do organismo. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) reduz a quantidade de HIV no sangue e aumenta o número de células de defesa do organismo.

Durante o tratamento, outras infecções podem se desenvolver, as chamadas oportunistas, ou mesmo outras complicações associadas com a AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

O mecanismo de ação do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é inibir a multiplicação do HIV dentro das células, impedindo a ação da enzima protease. A inibição da protease leva à formação de um vírus imaturo, não infeccioso, ou seja, que não é capaz de entrar em outra célula para se multiplicar. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é um medicamento de uso contínuo e, portanto, assim que atingida a concentração indicada no organismo, o medicamento permanecerá em constante ação.

3. QUANDO NÃO DEVO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicado, ou seja, não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao lopinavir, ritonavir ou a qualquer componente presente na formulação.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado em combinação a outros medicamentos cujo mecanismo de eliminação seja o mesmo que o seu e cuja alta concentração no sangue esteja associada a reações adversas graves.

Os medicamentos que não devem ser administrados com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) são os seguintes: antagonista alfa1-adrenoceptor (cloridrato de alfuzosina), antibióticos (ácido fusídico), benzodiazepínicos (midazolam, triazolam); derivados do ergot (ergotamina, diidroergotamina, ergonovina e metilergonovina); neurolépticos (pimozida); agentes que atuam na motilidade gastrintestinal (cisaprida); anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), antipsicóticos (blonanserina), produto herbais (erva de São João – *Hypericum perforatum*), inibidores de HMG-CoA redutase (lovastatina, simvastatina), agonistas de longa duração de beta-adrenoceptores (salmeterol), inibidores da enzima PDE5 (sildenafil* - somente quando utilizada para tratamento da hipertensão arterial pulmonar).

* Ver seção O que devo saber antes de usar este medicamento? para uso da sildenafil em pacientes com disfunção erétil.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Gerais:

Atualmente não há dados demonstrando que a terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) possa reduzir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas pelo contato sexual.

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser utilizado com certos tipos de medicamentos, pois podem ocorrer efeitos colaterais sérios que podem levar a morte.

Para se prevenir a transmissão do HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), você deve usar corretamente a camisinha nas relações sexuais e apenas agulhas e seringas descartáveis.

Para evitar que o HIV se transmita da mãe para o filho, todas as gestantes devem começar o pré-natal o mais cedo possível e fazer o teste para o HIV.

Interações Medicamentosas:

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

A coadministração de bedaquilina e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bedaquilina. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

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

corticosteróides: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fluticasona ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela enzima CYP3A4, como budesonida, não é recomendado a

menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O uso concomitante de propionato de fluticasona e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar a concentração de propionato de fluticasona e reduzir os níveis sanguíneos de cortisol. Efeitos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram reportados quando houve a administração combinada a propionato de fluticasona ou budesonida inalatória ou intranasal.

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

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

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

Deve-se ter cautela ao utilizar inibidores de protease, como KALETRA® (lopinavir/ritonavir), juntamente a rosuvastatina ou outros inibidores de HMG-CoA redutase, tais como a atorvastatina, já que esta combinação pode aumentar o potencial para reações graves, como a miopia, incluindo rabdomiólise (destruição muscular).

tipranavir: a administração concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e tipranavir com baixa dose de ritonavir não é recomendada.

Toxicidade em recém-nascidos prematuros

Uma dose segura e eficaz de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral na população de recém-nascidos prematuros não foi estabelecida. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral contém o excipiente álcool (42,4% v/v) e propilenoglicol (15,3% p/v). KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral não deve ser utilizado por recém-nascidos prematuros no período imediato ao pós-natal devido à possibilidade de toxicidade. O etanol inibe competitivamente o metabolismo do propilenoglicol podendo levar a concentrações elevadas de propilenoglicol. Recém-nascidos prematuros podem apresentar um risco aumentado de reações adversas associadas ao propilenoglicol. Para todos os medicamentos, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral, as quantidades totais de álcool e propilenoglicol que são dadas a crianças, devem ser levadas em consideração, para evitar a toxicidade destes excipientes. As crianças devem ser cuidadosamente monitoradas para aumentos da osmolalidade sérica e creatinina sérica, e para a toxicidade relacionada ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral, incluindo: hiperosmolalidade, com ou sem acidose láctica (acúmulo de ácido láctico no corpo), toxicidade renal (dos rins), depressão do SNC (incluindo adormecimento, coma e apneia (ausência de entrada de ar)), convulsões, hipotonía (flacidez muscular), arritmias cardíacas e alterações no ECG, e hemólise (destruição dos glóbulos vermelhos). Casos de risco à vida na pós-comercialização foram relatados como toxicidade cardíaca (incluindo bloqueio AV total, bradicardia (frequência cardíaca diminuída) e cardiomiopatia (doença do músculo cardíaco), acidose láctica, insuficiência renal aguda, depressão do SNC e complicações respiratórias levando a morte, predominantemente em recém-nascidos prematuros, recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral.

Diabetes mellitus/hiperglicemia (excesso de glicose no sangue):

Foi relatado aparecimento ou piora de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia em pacientes infectados por HIV. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou de medicamentos para controlar a taxa de açúcar no sangue (hipoglicemiantes orais) para o tratamento destes efeitos adversos. Em alguns casos ocorreu cetoacidose diabética. Nos pacientes que descontinuaram a terapia com inibidores de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Deve-se considerar a monitoração da glicemia.

Pancreatite:

Foi observada pancreatite (inflamação no pâncreas) em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Foram observados alguns casos de óbito. A elevação acentuada de triglicérides (gordura no sangue) é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite e pacientes com história de pancreatite podem apresentar risco aumentado de ter pancreatite novamente.

Insuficiência hepática (do fígado):

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é transformado, para posterior eliminação, principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cuidado quando este produto é administrado a pacientes com falha no funcionamento do fígado. Há relatos pós comercialização do produto de disfunção do fígado, incluindo algumas mortes. De um modo geral, esses eventos ocorreram em pacientes portadores de HIV com a doença avançada, utilizando múltiplos medicamentos concomitantemente e sob tratamento de hepatite (inflamação do fígado) crônica ou cirrose. Não foi estabelecida uma ligação causal com a terapia de KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

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

Deve ser considerado um monitoramento frequente de enzimas do fígado nestes pacientes, principalmente nos primeiros meses de tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Resistência cruzada:

Foram observados vários graus de resistência cruzada entre inibidores de protease, que é a classe de medicamentos a qual pertence o KALETRA® (lopinavir/ritonavir). O efeito do tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) sobre a eficácia de outros inibidores de protease administrados conjuntamente está sendo investigado.

Hemofilia (distúrbio na coagulação do sangue):

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

Efeitos no eletrocardiograma:

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) mostrou causar discreta alteração no eletrocardiograma em alguns pacientes. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e alterações do ritmo cardíaco.

Redistribuição de gordura:

Foi observado redistribuição ou acúmulo de gordura no corpo, incluindo obesidade central, aumento de gordura dorso cervical, emagrecimento das extremidades e da face, aumento das mamas e aparência cushingóide (face arredondada) em pacientes que receberam medicamento para tratar o HIV (terapia antirretroviral). O mecanismo e as consequências destes eventos a longo prazo são desconhecidos até o presente. Não foi estabelecida uma relação causal.

Elevação de lipídeos:

O tratamento com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em aumentos da concentração de colesterol total e triglicérides (gordura no sangue). Devem ser realizados testes de colesterol e triglicérides antes de iniciar a terapia com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e periodicamente durante o tratamento. Veja na seção Inibidores da HMG-CoA redutase (como pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina e simvastatina), informações adicionais sobre interações medicamentosas potenciais de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com esse grupo de medicamentos.

Síndrome de Reconstituição Imunológica:

Tal síndrome foi relatada em pacientes infectados por HIV tratados com terapia antirretroviral com diversos medicamentos, incluindo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico reage, os pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci pneumonia* ou tuberculose), podendo necessitar de avaliação e tratamentos adicionais.

Alterações autoimunes [como Doença de Graves (doença que afeta o funcionamento da tireoide), polimiosite (doença inflamatória que afeta os músculos) e Síndrome de Guillain-Barré (doença aguda associada à fraqueza muscular e paralisia)] também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Cuidados e advertências para populações especiais

Uso em crianças: os perfis de segurança e ação do medicamento não foram estabelecidos para pacientes com menos de 6 meses de idade. Para uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral na pediatria, veja seções: O que devo saber antes de usar este medicamento?; Como devo usar este medicamento? e O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Em pacientes infectados pelo HIV com idades entre 6 meses e 18 anos, o perfil de reações adversas observado durante um estudo clínico foi semelhante ao observado em pacientes adultos. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma vez ao dia na população pediátrica.

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

Gravidez, fertilidade e reprodução: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser usado durante a gravidez somente quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos.

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

Uso na lactação: por causa do potencial de transmissão do HIV e possíveis reações adversas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), as mães devem ser instruídas a não amamentar enquanto estiverem recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É desconhecido se o lopinavir é excretado no leite humano.

Uso em pacientes com insuficiência renal: lopinavir não foi estudado em pacientes com insuficiência renal (dos rins), entretanto, não são esperadas alterações nesta população de pacientes.

Uso em pacientes com insuficiência hepática: doses múltiplas de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em pacientes coportadores de HIV e HCV com insuficiência hepática (do fígado) leve a moderada, resultaram em aumento de lopinavir no sangue quando comparados com pacientes portadores de HIV com função hepática normal. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

Interações medicamentosas:

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é metabolizado (transformado) no fígado por uma enzima chamada CYP3A. Quando outros medicamentos são também metabolizados da mesma forma, podem ocorrer efeitos colaterais decorrentes do aumento ou diminuição dos níveis do fármaco. Exemplos de medicamentos metabolizados pela enzima CYP3A: bloqueadores de canal de cálcio derivados da diidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossupressores e inibidores da enzima PDE5 (sildenafil, tadalafil e vardenafila).

A) Medicamentos com importante potencial de interação

atorvastatina: quando a administração em conjunto com atorvastatina estiver indicada, deve-se utilizar a menor dose possível. As interações com pravastatina e fluvastatina não são esperadas. Se houver indicação de tratamento combinado de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

bedaquilina: a administração de bedaquilina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode aumentar a concentração de bedaquilina no sangue. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir), ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.**boceprevir (inibidor da protease do HCV):** a administração concomitante de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou na diminuição de boceprevir e lopinavir no sangue. A coadministração de boceprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendada.

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

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

propionato de fluticasona: o uso concomitante de propionato de fluticasona, ou outro glicocorticóide que é metabolizado pela CYP3A4, como a budesonida, e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não é recomendado a menos que na opinião do médico, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticoides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O médico deve

considerar medicamentos alternativos ao propionato de fluticasona, particularmente quando o uso for prolongado.

fosamprenavir: a administração conjunta de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fosamprenavir diminui a concentração de amprenavir e lopinavir.

lovastatina e simvastatina: os inibidores da HMG-CoA redutase, medicamentos que atuam na redução do colesterol, tais como a lovastatina e simvastatina, podem apresentar um aumento acentuado de suas concentrações plasmáticas quando administrados juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar alterações nos músculos, incluindo a destruição muscular, a combinação desses medicamentos com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é contraindicada.

rifampicina: não deve ser utilizada concomitantemente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir. O uso de rifampicina com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) pode levar a uma perda da resposta virológica e possivelmente resistência ao KALETRA® (lopinavir/ritonavir), à classe dos inibidores de protease ou a outros agentes antirretrovirais coadministrados. Se a coadministração for considerada, KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser iniciado com doses padronizadas por aproximadamente 10 dias antes da adição da rifampicina. Somente então a dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) deve ser titulada. A função hepática deve ser monitorada com atenção.

sildenafil: o uso de sildenafil em combinação a KALETRA® (lopinavir/ritonavir) em casos de hipertensão arterial pulmonar é contraindicado.

produtos fitoterápicos: erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Portanto, esta combinação é contraindicada.

voriconazol: a combinação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e voriconazol deve ser evitada, a não ser que o risco-benefício justifique o uso de voriconazol.

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

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

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

agentes vasodilatadores: a coadministração de bosentana e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração de bosentana no sangue. Remeter à bula de bosentana para informações de prescrição.

amprenavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações no sangue de amprenavir. A administração em combinação de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e amprenavir resulta em redução nas concentrações de lopinavir no sangue.

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

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

digoxina: a coadministração de ritonavir e digoxina resulta em um aumento significativo dos níveis de digoxina. Atenção especial deve ser dada quando houver administração combinada destas substâncias, com monitoramento dos níveis sanguíneos de digoxina.

anticonvulsivantes: carbamazepina, fenobarbital e fenitoína podem reduzir as concentrações de lopinavir. KALETRA® (lopinavir/ritonavir) não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina.

A administração combinada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fenitoína pode resultar em diminuição moderada nas concentrações de fenitoína.

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

claritromicina: para pacientes com insuficiência renal ou hepática (falha no rim ou fígado), deve ser considerada a redução na dose de claritromicina.

nevirapina e efavirenz: a nevirapina pode reduzir os níveis no sangue de lopinavir. Para pacientes que fizeram uso prévio de inibidores de protease ou com perda significante de sensibilidade ao lopinavir, pode ser considerado um aumento de dose do KALETRA® (lopinavir/ritonavir) quando administrado em combinação a nevirapina ou efavirenz.

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

fentanila: é esperado um aumento da concentração plasmática de fentanila quando administrada com KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Monitoramento cuidadoso da terapia e eventos adversos (incluindo depressão respiratória) pelo médico são recomendados quando fentanila é administrada concomitantemente com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

imunossupressores: as concentrações de ciclosporina, tacrolimo e sirolimo (rapamicina) podem aumentar quando administradas juntamente a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

indinavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de indinavir. Pode ser necessário diminuir a dose de indinavir durante a administração com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com indinavir.

cetoconazol/itraconazol: o cetoconazol e o itraconazol podem apresentar concentrações sanguíneas aumentadas pelo KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

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

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

metadona: KALETRA® (lopinavir/ritonavir) apresentou redução das concentrações plasmáticas da metadona e, por isso, recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

nelfinavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de nelfinavir e que esta combinação resulte em uma diminuição das concentrações de lopinavir.

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

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

rifabutina: recomenda-se uma redução da dose da rifabutina quando houver indicação de uso concomitante a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Poderá ser necessária posterior redução da dose de rifabutina.

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

saquinavir: espera-se que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumente as concentrações de saquinavir. Pode ser necessária uma diminuição da dose de saquinavir quando administrado em combinação a KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

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

simeprevir: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e simeprevir pode resultar em um aumento da concentração de simeprevir no sangue. Não é recomendado coadministrar KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e simeprevir.

inibidores de PDE5: recomenda-se cautela no uso de sildenafil, tadalafil e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo KALETRA® (lopinavir/ritonavir). É esperado que essa associação aumente substancialmente as concentrações destas substâncias no sangue, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão (pressão baixa) e ereção persistente.

- **avanafil:** a coadministração de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com avanafil pode resultar em um grande aumento na exposição à avanafil, logo, essa coadministração não é recomendada.-**sildenafil:** a sildenafil, para tratamento da disfunção erétil, deve ser utilizada com cautela, em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas com monitoramento dos eventos adversos.

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

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

telaprevir (inibidor da protease do HCV): a coadministração de telaprevir e KALETRA® (lopinavir/ritonavir) resultou em uma redução da concentração de telaprevir, enquanto que para lopinavir, não foi afetado.

tenofovir: um estudo mostrou que KALETRA® (lopinavir/ritonavir) aumenta a concentração de tenofovir. Pacientes utilizando esta combinação devem ser monitorados em relação aos eventos adversos associados ao tenofovir.

trazodona: o uso concomitante de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Efeitos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão e desmaio foram observados. A combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

varfarina: a concentração de varfarina pode ser afetada quando administrada em combinação a KALETRA® (lopinavir/ritonavir). Recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

C) Outras Interações Medicamentosas

bupropiona: a administração conjunta de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e bupropiona diminui a concentração sanguínea da bupropiona.

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

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

dexametasona: pode reduzir as concentrações de lopinavir.

etravirina: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com etravirina causa uma diminuição na concentração de etravirina no sangue porém, não é necessário ajuste de dose pelo médico. Remeter à bula de etravirina para informações de prescrição.

rilpivirina: o uso concomitante de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) com rilpivirina causa um aumento na concentração de rilpivirina no sangue porém, não é necessário ajuste de dose pelo médico. Remeter à bula de rilpivirina para informações de prescrição.

ritonavir: quando KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi coadministrado a mais 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia, os níveis de lopinavir aumentaram no sangue.

inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNs): aumento dos níveis séricos de CPK no sangue (exame laboratorial), dor muscular, inflamação muscular e raramente rabdomiólise (destruição muscular) foram relatados com inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs.

- **zidovudina e abacavir:** KALETRA® (lopinavir/ritonavir) apresenta potencial para reduzir as concentrações sanguíneas de zidovudina e abacavir.

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

D) Interação Medicamentosa com significado clínico não esperado

Estudos de interações medicamentosas revelaram que não há interação clinicamente significativa com KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e desipramina, omeprazol ou ranitidina.

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

Não são esperadas interações medicamentosas significativas entre KALETRA® (lopinavir/ritonavir) e fluvastatina, dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol em pacientes com funções normais de rim e fígado.

Para qualquer interação com outros medicamentos mencionada nesta bula, alterações na dose recomendada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) somente deverão ser efetuadas pelo médico.

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

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

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

Características físicas e organolépticas

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Posologia para adultos:

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

- Tratamento concomitante - efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir: um aumento da dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) para 533/133 mg (6,5 mL de solução oral) duas vezes ao dia, administrados com alimentos, deve ser considerado quando usado em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir.

Posologia para crianças (6 meses a 12 anos) – esquema posológico empregando peso do paciente:

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

Em crianças de 6 meses a 12 anos de idade, a dose recomendada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral é 12/3 mg/kg para as crianças entre 7 kg e 15 kg e de 10/2,5 mg/kg para aquelas com 15 a 40 kg, administrada duas vezes ao dia, com alimentos, até a dose máxima de 400/100 mg em crianças acima de 40 kg (5,0 mL de solução oral) duas vezes ao dia.

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

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

- Tratamento concomitante - efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir: um aumento da dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral para 13/3,25 mg/kg para as crianças com peso entre 7 e 15 kg, e para 11/2,75 mg/kg para aquelas com 15 a 45 kg, duas vezes ao dia, administrada com alimentos, até a dose máxima de 533/133 mg em crianças com mais de 45 kg, duas vezes ao dia, deve ser considerado quando usado em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir em crianças.

Guia de doses pediátricas baseado no peso com terapia concomitante (efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir)		
Peso (kg)	Dose (mg/kg)*	Volume de solução oral 2 vezes ao dia (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por mL)
7 a < 15 kg	13/3,25 mg/kg 2 X dia	
7 a 10 kg		1,50 mL
>10 a <15 kg		2,00 mL
15 a 45 kg	11/2,75 mg/kg 2 X dia	
15 a 20 kg		2,50 mL
> 20 a 25kg		3,25 mL
> 25 a 30 kg		4,00 mL
> 30 a 35 kg		4,50 mL
> 35 a 40 kg		5,0 mL
> 40 a 45 kg		5,75 mL
Acima de 45 kg	Dose do adulto	6,5 mL

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

Posologia para crianças (6 meses a 12 anos) - esquema posológico empregando a área de superfície corporal (m²):

A dose recomendada de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral para crianças (com 6 meses de idade e acima) é de 230/57,5 mg/m² duas vezes ao dia, com alimentação, até uma dose máxima de 400/100 mg (5,0 mL) duas vezes ao dia. A dose de 230/57,5 mg/m² pode ser insuficiente em algumas crianças quando houver administração concomitante a nevirapina, efavirenz, nelfinavir ou amprenavir. Um aumento da dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) solução oral para 300/75 mg/m² deve ser considerado nesses pacientes. Quando possível, a dose deve ser administrada utilizando uma seringa de dosagem oral calibrada.

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

Guia de doses pediátrica baseado na área de superfície corporal sem terapia concomitante	
Área de superfície corporal (m²)*	Dose (duas vezes ao dia) (230/57,5 mg/m²)
0,25	0,7 mL (57,5/14,4 mg)
0,50	1,4 mL (115/28,8 mg)

0,75	2,2 mL (72,5/43,1 mg)
1,00	2,9 mL (230/57,5 mg)
1,25	3,6 mL (287,5/71,9 mg)
1,50	4,3 mL (345/86,3 mg)
1,75	5,0 mL (402,5/100,6 mg)

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

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de tomar uma dose de KALETRA® (lopinavir/ritonavir), tome-a tão logo se lembre. Se estiver próximo à dose seguinte, espere e tome a dose no horário previsto. Não duplique a dose seguinte.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Adultos:

O evento adverso mais comum associado ao uso de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) foi a diarréia, geralmente de leve a moderada intensidade.

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

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório superior

Alterações gastrintestinais: diarréia, náusea.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

Infecções e infestações: infecção no trato respiratório inferior, infecções de pele incluindo celulites (infecção/inflamação da pele), foliculites (infecção dos folículos pilosos causadas por bactérias) e furunculose (aparecimento recorrente de furúnculos).

Alterações no sangue e sistema linfático: anemia, leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos) e neutropenia (quantidade de neutrófilos diminuída no sangue), linfadenopatia (aumento dos gânglios linfáticos).

Alterações no sistema imunológico: hipersensibilidade, incluindo urticária (alergia de pele) e angioedema (inchaço similar à urticária, porém, por baixo da pele).

Alterações na nutrição e metabolismo: alterações na glicose sanguínea, incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia (aumento do triglicérides no sangue), hipercolesterolemia (alto nível de colesterol no sangue), diminuição do peso e diminuição do apetite.

Alterações psiquiátricas: ansiedade

Alterações no sistema nervoso: cefaléia (dor de cabeça), incluindo enxaqueca, neuropatia, incluindo neuropatia periférica (inflamação dos nervos periféricos), vertigem, insônia.

Alterações vasculares: hipertensão (pressão alta).

Alterações gastrintestinais: vômito, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), gastroenterite (infecção estomacal e intestinal) e colite (inflamação no intestino), dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, pancreatite (inflamação do pâncreas), dispepsia (indigestão), hemorróidas e flatulência (gases intestinais).

Alterações hepatobiliárias: hepatite (inflamação no fígado), incluindo aumentos das enzimas do fígado AST, ALT e GGT.

Alterações na pele e tecido subcutâneo: lipodistrofia adquirida (alteração na distribuição de gordura), incluindo emagrecimento facial, rash, incluindo rash maculopapular (vermelhidão na pele), dermatite/rash, incluindo eczema (pele áspera) e dermatite seborreúica (doença de pele que ataca principalmente o couro cabeludo), suores noturnos, prurido (coceira).

Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético: mialgia (dor nos músculos), dor musculoesquelética, incluindo artralgia (dor nas articulações) e dor nas costas, alterações musculares como fraqueza e espasmos.

Alterações renais e urinárias: insuficiência renal (mau funcionamento dos rins).

Alterações no sistema reprodutivo e mamas: disfunção erétil, alterações menstruais como amenorreia (ausência de menstruação), menorrhagia (menstruação extremamente abundante ou prolongada).

Alterações gerais e nas condições de administração: fadiga, incluindo astenia (fraqueza).

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Alterações no sistema imunológico: síndrome da reconstituição imune.

Alterações endócrinas: hipogonadismo (secreção inadequada de testosterona pelos testículos), síndrome de Cushing.

Alterações na nutrição e metabolismo: aumento de peso, aumento de apetite, acidose láctica, desidratação, anorexia (perda do apetite).

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

Alterações no sistema nervoso: evento cerebrovascular, convulsão, ageusia (ausência ou diminuição do paladar), tremor, parestesia (sensações cutâneas subjetivas).

Alterações nos olhos: deficiência visual.

Alterações no ouvido e labirinto: tinnitus, tontura.

Alterações cardíacas: aterosclerose (formação de placas na parede das artérias do coração), como infarto do miocárdio, bloqueio atrioventricular, insuficiência da válvula tricúspide.

Alterações vasculares: trombose venosa profunda, angiopatia (doença dos vasos sanguíneos).

Alterações gastrintestinais: hemorragia gastrointestinal, incluindo hemorragia retal, úlcera gastrointestinal, duodenite (inflamação do duodeno) e gastrite, estomatite (inflamação da boca ou gengivas) e úlceras na boca, incontinência fecal, constipação (prisão de ventre), boca seca, alterações nas fezes.

Alterações hepatobiliárias: esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado), colangite (inflamação das vias biliares).

Alterações na pele e tecido subcutâneo: acne, alopecia (queda de cabelo), capilarite (inflamação dos vasos capilares), vasculite (inflamação nos vasos sanguíneos)

Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético: rabdomiólise (destruição muscular), osteonecrose (necrose do osso).

Alterações renais e urinárias: nefrite (inflamação nos rins), hematúria (sangue na urina).

Investigação: aumento das concentrações do medicamento.

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

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Infecções e infestações: gripe, otite média (inflamação nos ouvidos), abscesso perineal (abscessos próximos a regiões genitais), sialadenite (inflamação nas glândulas salivares), infecção viral e infecção bacteriana.

Alterações no sangue e sistema linfático: esplenomegalia (aumento do volume do baço).

Alterações endócrinas: hipotireoidismo (diminuição de funcionamento da tireoide)

Alterações na nutrição e metabolismo: hiperuricemia (presença de níveis altos de ácido úrico no sangue), hipocolesterolemia (presença de baixo nível de colesterol no sangue), hipofosfatemia (nível baixo de fosfato no sangue), hipovitaminose (quantidade reduzida de vitaminas no sangue), lipomatose (excesso de tecido adiposo localizado em certas regiões do corpo).

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

Alterações no sistema nervoso: amnésia (perda da memória), ataxia (dificuldade para caminhar), encefalopatia (alterações cerebrais), parálisia facial, distúrbio extrapiramidal, discinesia (falta de coordenação motora), hipertonia (contratura muscular).

Alterações nos olhos: distúrbios visuais.

Alterações no ouvido e labirinto: hiperacusia (hipersensibilidade a certas faixas de som).

Alterações cardíacas: palpitação.

Alterações vasculares: veia varicosa e hipotensão ortostática (queda da pressão).

Alterações gastrintestinais: esofagite (inflamação do esôfago), disfagia (dificuldade de deglutição), eructação, periodontite (inflamação nas gengivas).

Alterações hepatobiliáres: colecistite (inflamação da vesícula biliar), “amolecimento” do fígado.

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

Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético: osteoartrite (doença degenerativa das articulações), artropatia.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: asma, dispneia (falta de ar), tosse e edema pulmonar.

Alterações renais e urinárias: litíase renal (pedra nos rins), alteração na urina, odor anormal da urina.

Alterações no sistema reprodutivo: aumento das mamas, ginecomastia (crescimento das mamas nos homens).

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

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

Pacientes pediátricos:

Em crianças com 02 anos de idade ou mais, o perfil de eventos adversos vistos durante o estudo clínico em pacientes pediátricos foi similar àqueles apresentados pelos pacientes adultos.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecção por vírus, disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar), constipação (prisão de ventre), vômito, pancreatite (inflamação do pâncreas), hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado), rash, pele seca e febre.

Experiência pós-comercialização:

Hepatite (inflamação do fígado) e raramente icterícia (coloração amarela da pele e olhos) foram relatadas em pacientes que utilizaram KALETRA® (lopinavir/ritonavir) na presença ou ausência de fatores de risco para hepatite.



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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

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

A experiência em casos de superdosagem de KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é limitada.

Em caso de superdosagem, cuidados médicos são primordiais. O tratamento envolve medidas médicas de suporte, como monitoramento dos sinais vitais (pulso, pressão, respiração) e observação do paciente. Não há antídoto específico para estes casos.

Se indicado, pode ser recomendada lavagem gástrica ou indução de vômitos.

Como KALETRA® (lopinavir/ritonavir) é altamente ligado a proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica para a remoção significante do fármaco. Entretanto, diálise pode remover tanto álcool como propilenoglicol em casos de superdosagem com KALETRA® (lopinavir/ritonavir).

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS n° 1.9860.0010

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

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

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

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

abbvie



AbbVie Line
Central de Relacionamento
0800 022 2843
www.abbvie.com.br



BU14

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



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

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

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

+55 11 3598.6651
abbvie.com

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

+55 11 4573.5600
abbvie.com



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

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

+55 11 3598.6651
abbvie.com

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

+55 11 4573.5600
abbvie.com



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

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

+55 11 3598.6651
abbvie.com

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

+55 11 4573.5600
abbvie.com