

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml solução oral

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada 1 ml de Kaletra solução oral contém 80 mg de lopinavir coformulado com 20 mg de ritonavir, como potenciador farmacocinético.

### Excipientes com efeito conhecido:

Cada 1 ml contém 356,3 mg de álcool (42,4% v/v), 168,6 mg de xarope de milho de elevado teor em frutose, 152,7 mg de propilenoglicol (15,3% p/v) (ver secção 4.3), 10,2 mg de óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 e 4,1 mg de acessulfame potássio (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução oral

A solução é amarelo claro a cor de laranja.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Kaletra é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 14 dias com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

A escolha de Kaletra para tratar doentes infetados pelo VIH-1, que receberam anteriormente inibidores da protease, deve basear-se nos testes individuais de resistência viral e no historial de tratamento dos doentes (ver secções 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Kaletra deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

#### Posologia

##### *Adultos e adolescentes*

A posologia recomendada de Kaletra é de 5 ml de solução oral (400/100 mg), duas vezes ao dia, ingeridos com alimentos.

##### *População pediátrica com idade igual ou superior a 14 dias*

A formulação de solução oral é a opção recomendada para um doseamento mais preciso nas crianças, baseado na área de superfície corporal ou peso corporal. No entanto, se for considerado necessário utilizar a formulação oral sólida em crianças com peso inferior a 40 kg ou com uma ASC entre 0,5 e 1,4 m<sup>2</sup> e que conseguem engolir comprimidos, pode ser usado Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos. A dose no adulto de Kaletra comprimidos (400/100 mg, duas vezes ao dia) pode ser usada em crianças com peso igual ou superior a 40 kg ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC)\* superior a 1,4 m<sup>2</sup>. Os comprimidos de Kaletra são administrados por via oral e devem ser engolidos inteiros e não

devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película.

As quantidades totais de álcool e propilenoglicol de todos os medicamentos, incluindo Kaletra solução oral, que são administrados em crianças devem ser tidas em consideração de modo a evitar toxicidade causada por estes excipientes (ver secção 4.4).

*Posologia recomendada em doentes pediátricos com idade compreendida entre os 14 dias e os 6 meses*

<b>Orientações posológicas em Pediatria</b>		
<b>2 semanas a 6 meses</b>		
<b>Com base no peso corporal (mg/kg)</b>	<b>Com base na ASC (mg/m<sup>2</sup>)*</b>	<b>Frequência</b>
16/4 mg/kg (correspondente a 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m <sup>2</sup> (correspondente a 3,75 mg/m <sup>2</sup> )	2xdia com alimentos

\*A área de superfície corporal pode ser calculada de acordo com a seguinte equação:  
 $ASC (m^2) = \sqrt{(Altura (cm) \times Peso (kg) / 3600)}$

É recomendado que Kaletra não seja administrado em associação com efavirenz ou nevirapina em doentes com idade inferior a 6 meses.

*Posologia recomendada em doentes pediátricos com mais de 6 meses e menos de 18 anos de idade*

Sem associação com Efavirenz ou Nevirapina

As tabelas seguintes contêm orientações posológicas para Kaletra solução oral baseadas no peso corporal e ASC.

<b>Orientações posológicas em pediatria baseadas no peso corporal*</b>		
<b>&gt; 6 meses a 18 anos</b>		
<b>Peso corporal (kg)</b>	<b>Dose com solução oral, 2xdia (dose em mg/kg)</b>	<b>Volume de solução oral, 2xdia com alimentos (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir por ml)**</b>
<b>7 a &lt; 15 kg</b>	12/3 mg/kg	
7 a 10 kg		1,25 ml
> 10 a < 15 kg		1,75 ml
<b>≥15 a 40 kg</b>	10/2,5 mg/kg	
15 a 20 kg		2,25 ml
> 20 a 25 kg		2,75 ml
> 25 a 30 kg		3,50 ml
> 30 a 35 kg		4,00 ml
> 35 a 40 kg		4,75 ml
≥ 40 kg	Ver a posologia recomendada para adultos	

\*As recomendações de doseamento com base no peso baseiam-se em dados limitados

\*\*o volume (ml) de solução oral representa a dose média para o intervalo de peso

<b>Orientações posológicas em pediatria para a dose de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> &gt; 6 meses a &lt; 18 anos</b>	
<b>Área de superfície Corporal * (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose com solução oral, 2xdia (dose em mg)</b>
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

\*A área de superfície corporal pode ser calculada de acordo com a seguinte equação:

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

#### Terapêutica Concomitante: Efavirenz ou Nevirapina

A dose de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup> pode ser insuficiente para algumas crianças quando administrada em associação com nevirapina ou efavirenz. Nestes doentes é necessário um aumento da dose de Kaletra para 300/75 mg/m<sup>2</sup>. A dose recomendada de 533/133 mg ou 6,5 ml duas vezes ao dia não deve ser excedida.

#### *Crianças com menos de 14 dias de idade e recém-nascidos prematuros*

Kaletra solução oral não deve ser administrado a recém-nascidos antes de uma idade pós-menstrual (primeiro dia do último período menstrual da mãe até ao nascimento mais o tempo decorrido após o nascimento) de 42 semanas e de uma idade pós-natal de pelo menos 14 dias (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Em doentes infetados pelo VIH com compromisso hepático ligeiro a moderado, observou-se um aumento de aproximadamente 30% na exposição a lopinavir, mas não se espera que seja de relevância clínica (ver secção 5.2). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave. Kaletra não pode ser administrado nestes doentes (ver secção 4.3).

#### *Compromisso renal*

Dado que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas nos doentes com compromisso renal. Dado que lopinavir e ritonavir têm elevada ligação às proteínas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

#### Modo de administração

Kaletra é administrado por via oral e deve ser sempre tomado com alimentos (ver secção 5.2). A dose deverá ser administrada usando uma seringa oral calibrada de 2 ml ou 5 ml que melhor corresponda ao volume prescrito.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Insuficiência hepática grave.

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores da isoforma CYP3A do citocromo P450. Kaletra não deve ser administrado concomitantemente com fármacos que dependem grandemente da CYP3A para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estes medicamentos incluem:

<b>Classe de Medicamento</b>	<b>Medicamentos na classe</b>	<b>Fundamentação</b>
<b>Níveis aumentados do medicamento concomitante</b>		
Antagonistas dos recetores Alfa <sub>1</sub> -adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave. A administração concomitante com alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.5).
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, dronedarona	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona e dronedarona. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outras reações adversas graves (ver secção 4.5).
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico. A administração concomitante com ácido fusídico é contraindicada nas infeções dermatológicas (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinib que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.5).
Medicamentos antigota	Colquicina	Concentrações plasmáticas aumentadas de colquicina. Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos (ver secção 4.5).
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.5).

	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da cravagem do centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquémia (ver secção 4.5).
Modificadores da motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.5).
Antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C	Elbasvir/grazoprevir	Risco aumentado de elevação da alanina aminotransferase (ALT) (ver secção 4.5).
Agentes modificadores dos lípidos		
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte, aumentando o risco de miopatia incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP)	Lomitapida	Concentrações plasmáticas aumentadas de lomitapida (ver secção 4.5).
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentando o potencial para acontecimentos adversos associados ao sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5)
Sedativos/hipnóticos	Midazolam por via oral, triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5.

#### Níveis diminuídos do medicamento lopinavir/ritonavir

Preparações de plantas medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos de lopinavir e ritonavir (ver secção 4.5).
-----------------------------------	-----------	--

Kaletra solução oral está contraindicado em crianças com menos de 14 dias de idade, em mulheres grávidas, doentes com insuficiência renal ou hepática e em doentes tratados com dissulfiram ou metronidazol, devido ao potencial risco de toxicidade do excipiente propilenoglicol (ver secção 4.4).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### *Doentes com patologias subjacentes*

##### Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Kaletra não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas subjacentes significativas. Kaletra está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado para desenvolverem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o RCM destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica, apresentam uma frequência aumentada de anomalias na função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se existir evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve considerar-se a interrupção ou a suspensão do tratamento.

Foram descritas transaminases elevadas com ou sem níveis elevados de bilirrubina em doentes VIH-1 mono-infetados e em indivíduos tratados para a profilaxia pós-exposição, logo aos 7 dias após o início de lopinavir/ritonavir juntamente com outros fármacos antirretrovirais. Em alguns casos a disfunção hepática foi grave.

Devem efetuar-se análises laboratoriais adequadas antes do início do tratamento com lopinavir/ritonavir e efetuada monitorização cuidadosa durante o tratamento.

##### Compromisso renal

Visto que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas em doentes com compromisso renal. Dado que lopinavir e ritonavir possuem elevada ligação às proteínas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

##### Hemofilia

Em doentes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores de protease foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo aparecimento espontâneo de hematomas e hemartroses. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados foi possível continuar ou, caso tivesse sido interrompido, reintroduzir o tratamento com os inibidores da protease. Foi evocada uma relação de causalidade, embora o mecanismo de ação não esteja esclarecido. Deste modo os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

##### Pancreatite

Foram descritos casos de pancreatite em doentes tratados com Kaletra, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Na maioria destes casos os doentes tinham antecedentes de pancreatite e/ou tratamento concomitante com outros medicamentos associados à pancreatite. Aumentos consideráveis nos triglicéridos são um fator de risco para desenvolvimento de pancreatite. Doentes com doença por VIH avançada podem estar em risco de triglicéridos elevados e pancreatite.

Deve considerar-se a possibilidade de pancreatite no caso de sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou alterações nos valores laboratoriais (tais como valores séricos aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de ocorrência de pancreatite. Os doentes que apresentam estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e o tratamento com Kaletra suspenso, no caso de um diagnóstico de pancreatite (ver secção 4.8).

#### Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reconstituição imunológica; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

#### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### Prolongamento do intervalo PR

Lopinavir/ritonavir mostrou causar prolongamento do intervalo PR, modesto e assintomático, em alguns adultos saudáveis. Foram notificados casos raros de bloqueio aurículo-ventricular de 2º ou 3º grau em doentes tratados com lopinavir/ritonavir com doença cardíaca estrutural subjacente e anomalias preexistentes no sistema de condução, ou em doentes tratados com medicamentos com reconhecida capacidade para prolongarem o intervalo PR (por ex. verapamilo ou atazanavir). Kaletra deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### *Interações medicamentosas*

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores da isoforma CYP3A do P450. É provável que Kaletra aumente as concentrações plasmáticas dos medicamentos que são essencialmente metabolizados pela CYP3A. Estes aumentos nas concentrações plasmáticas dos medicamentos administrados concomitantemente podem aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e acontecimentos adversos (ver secções 4.3 e 4.5).

Inibidores potentes do CYP3A4, tais como os inibidores da protease, podem aumentar a exposição a bedaquilina, o que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina. Por conseguinte, a associação de bedaquilina com lopinavir/ritonavir deve ser evitada. No



entanto, se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com lopinavir/ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.5 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina).

A coadministração de delamanid com um inibidor potente do CYP3A (como lopinavir/ritonavir) pode aumentar a exposição ao metabolito de delamanid, que tem sido associado a prolongamento do intervalo QTc. Por conseguinte, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com lopinavir/ritonavir, recomenda-se a monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.5 e consultar o RCM de delamanid).

Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e inibidores fortes do CYP3A como ritonavir. A administração concomitante com colquicina é contraindicada em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.5).

A associação de Kaletra com:

- tadalafil, indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, não é recomendada (ver secção 4.5);
- riociguat não é recomendada (ver secção 4.5);
- ácido fusídico nas infeções osteo-articulares não é recomendada (ver secção 4.5);
- salmeterol não é recomendada (ver secção 4.5);
- rivaroxabano não é recomendada (ver secção 4.5).

Não é recomendada a associação de Kaletra com atorvastatina. Se o uso de atorvastatina for considerado absolutamente necessário, deverá ser administrada a dose mais baixa possível de atorvastatina com monitorização cuidadosa da segurança. Também tem de se ter precaução e deverá considerar-se uma redução nas doses, se Kaletra for usado concomitantemente com rosuvastatina. Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se a utilização de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

#### Inibidores da PDE5

Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes tratados com Kaletra. Espera-se que a administração concomitante de Kaletra com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em acontecimentos adversos associados como por exemplo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.5). Está contraindicado o uso concomitante de avanafil ou vardenafil e lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3). Está contraindicado o uso concomitante de sildenafil usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com Kaletra (ver secção 4.3).

Tem de se ter especial precaução ao prescrever Kaletra e medicamentos que se sabe induzirem prolongamento do intervalo QT, tais como: clorofenamina, quinidina, eritromicina, claritromicina. De facto, Kaletra pode aumentar as concentrações dos medicamentos administrados concomitantemente, o que pode resultar num aumento de reações adversas cardíacas associadas. Nos estudos pré-clínicos foram descritos efeitos adversos cardíacos com Kaletra; por conseguinte, os potenciais efeitos cardíacos de Kaletra não podem ser atualmente excluídos (ver secções 4.8 e 5.3).

A administração concomitante de Kaletra com rifampicina não é recomendada. A rifampicina usada em associação com Kaletra provoca grandes reduções nas concentrações de lopinavir que, por sua vez, pode diminuir significativamente o efeito terapêutico de lopinavir. Pode conseguir-se exposição adequada a lopinavir/ritonavir quando é usada uma dose mais elevada de Kaletra, mas esta está associada a um risco mais elevado de toxicidade hepática e gastrointestinal. Por conseguinte, esta administração concomitante deve ser evitada, a não ser quando considerada absolutamente necessária (ver secção 4.5).

Não se recomenda a utilização concomitante de Kaletra com fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, tal como budesonida e triamcinolona, a não ser que o benefício

potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (ver secção 4.5).

#### *Outros*

Os doentes tratados com solução oral, particularmente aqueles com insuficiência renal ou capacidade diminuída para metabolizar o propilenoglicol (por ex. os de origem Asiática), devem ser monitorizados para reações adversas potencialmente relacionadas com a toxicidade do propilenoglicol (isto é, convulsões, letargia, taquicardia, hiperosmolaridade, acidose láctica, toxicidade renal, hemólise) (ver secção 4.3).

Kaletra não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA. Os doentes tratados com Kaletra ainda podem desenvolver infeções ou outras doenças associadas ao VIH e SIDA.

Além do propilenoglicol, como descrito anteriormente, Kaletra solução oral contém álcool (42% v/v) que é potencialmente prejudicial para aqueles que sofrem de doença hepática, alcoolismo, epilepsia, lesão ou doença cerebral, assim como nas mulheres grávidas e crianças. Pode modificar ou aumentar os efeitos de outros medicamentos. Kaletra solução oral contém até 0,8 g de frutose por dose, quando administrado de acordo com as recomendações posológicas, o que pode ser inadequado na intolerância hereditária à frutose. Kaletra solução oral contém até 0,3 g de glicerol por dose. Apenas em doses elevadas inadvertidas pode causar cefaleias e indisposição gastrointestinal. Além disso, o óleo de ricino polioxol 40 hidrogenado e o potássio presentes em Kaletra solução oral podem causar indisposição gastrointestinal apenas em doses elevadas inadvertidas. Deverá usar-se precaução em doentes com uma dieta pobre em potássio.

#### Risco de toxicidade específica sobre a quantidade de álcool e propilenoglicol contida em Kaletra solução oral

Os profissionais de saúde devem estar alertados para o facto de que Kaletra solução oral é altamente concentrado e contém 42,4% álcool (v/v) e 15,3% de propilenoglicol (p/v). Cada 1 ml de Kaletra solução oral contém 356,3 mg de álcool e 152,7 mg de propilenoglicol.

Deve ser dada especial atenção para o cálculo exato da dose de Kaletra, transcrição da receita médica, informação na dispensa e instruções de posologia para minimizar o risco de erros de medicação e sobredosagem. Isto é particularmente importante nos lactentes e crianças jovens.

As quantidades totais de álcool e propilenoglicol de todos os medicamentos que são administrados em crianças devem ser tidas em consideração de modo a evitar toxicidade causada por estes excipientes. As crianças devem ser monitorizadas cuidadosamente relativamente à toxicidade de Kaletra solução oral incluindo: hiperosmolaridade, com ou sem acidose láctica, toxicidade renal, depressão do sistema nervoso central (SNC) (incluindo letargia, coma e apneia), convulsões, hipotonia, arritmias cardíacas e alterações no ECG, e hemólise. Na pós-comercialização foram notificados casos potencialmente fatais de toxicidade cardíaca (incluindo bloqueio auriculoventricular (AV) completo, bradicardia, e cardiomiopatia), acidose láctica, insuficiência renal aguda, depressão do SNC e complicações respiratórias que levaram à morte, predominantemente em recém-nascidos prematuros tratados com Kaletra solução oral (ver secções 4.3 e 4.9).

Com base nos resultados de um estudo pediátrico (as exposições observadas para a  $AUC_{12}$  e para o  $C_{min}$  foram aproximadamente 35% e 75% mais baixas do que nos adultos, respetivamente), as crianças dos 14 dias até aos 3 meses podem ter uma exposição sub-ótima com um potencial risco de supressão virológica inadequada e emergência de resistência (ver secção 5.2).

Uma vez que Kaletra solução oral contém álcool, não é recomendado para utilização com tubos de alimentação de poliuretano devido a potencial incompatibilidade.

#### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores *in vitro* da isoforma CYP3A do citocromo P450. A administração concomitante de Kaletra e medicamentos essencialmente metabolizados pela CYP3A pode originar aumento das concentrações plasmáticas do outro medicamento, que podem aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. Kaletra não inibe a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2, em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.3).

*In vivo*, Kaletra mostrou induzir o seu próprio metabolismo e aumentar a biotransformação de alguns fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo CYP2C9 e CYP2C19) e por glucuronidação. Isto pode originar diminuição das concentrações plasmáticas e potencial diminuição da eficácia dos medicamentos administrados concomitantemente.

Os medicamentos que estão especificamente contraindicados, por se esperar interação importante e potencial para o desenvolvimento de acontecimentos adversos graves, estão descritos na secção 4.3.

As interações conhecidas e teóricas com antirretrovirais específicos e medicamentos não antirretrovirais são descritas no quadro seguinte. Esta lista não se destina a ser inclusiva ou abrangente. Devem ser consultados os RCM individuais.

##### Quadro de interações

As interações entre Kaletra e medicamentos coadministrados estão descritas no quadro abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, uma vez ao dia como “QD”, duas vezes ao dia como “BID” e três vezes ao dia como “TID”).

Salvo indicado em contrário, os estudos descritos abaixo foram efetuados com a posologia recomendada de lopinavir/ritonavir (isto é, 400/100 mg, duas vezes ao dia)

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>  Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Kaletra
<b>Fármacos Antirretrovirais</b>		
<i>Inibidores Nucleósidos/Nucleótidos da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
Lamivudina	Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: As concentrações podem estar diminuídas devido ao aumento da glucuronidação pelo lopinavir/ritonavir.	Desconhece-se o significado clínico das concentrações diminuídas de abacavir e zidovudina.
Tenofovir disoproxil fumarato (DF), 300 mg QD  (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose. Concentrações mais elevadas de tenofovir podem potenciar os acontecimentos adversos de tenofovir, incluindo alterações renais.

<i>Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Ver secção 4.2 para recomendações posológicas de Kaletra ou considerar terapêutica alternativa.
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Ver secção 4.2 para recomendações posológicas de Kaletra ou considerar terapêutica alternativa.
Etravirina  (Lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Rilpivirina  (Lopinavir/ritonavir cápsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inibição das enzimas da CYP3A)	O uso concomitante de Kaletra com rilpivirina causa um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina mas não é necessário ajuste da dose.
<i>Antagonistas do CCR5 do VIH</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A dose de maraviroc deve ser reduzida para 150 mg duas vezes ao dia durante a coadministração com Kaletra 400/100 mg duas vezes ao dia.
<i>Inibidor da Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Coadministração com outros inibidores da protease do VIH (IPs)</i>		
Segundo as orientações de tratamento atuais, geralmente não é recomendada a terapêutica dupla com inibidores da protease.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ou  Fosamprenavir (1400 mg BID)	Fosamprenavir: As concentrações de amprenavir estão significativamente diminuídas.	A coadministração de doses aumentadas de fosamprenavir (1400 mg, BID) com Kaletra solução oral (533/133 mg BID), em doentes previamente tratados com inibidores da protease resultou numa incidência mais elevada de acontecimentos adversos gastrointestinais e aumento dos triglicéridos com o regime de associação, sem

(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)		aumentos na eficácia virológica, quando comparado com doses padrão de fosamprenavir/ritonavir. Não se recomenda a administração concomitante destes medicamentos.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Não é recomendada a administração concomitante destes medicamentos.
<i>Antiácidos</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Ranitidina (150 mg dose única)	Ranitidina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Antagonistas dos recetores Alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de alfuzosina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3) porque a toxicidade relacionada com a alfuzosina, incluindo hipotensão, pode estar aumentada.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Risco aumentado de efeitos indesejáveis (depressão respiratória, sedação) devido a concentrações plasmáticas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos indesejáveis (especialmente depressão respiratória mas também sedação) quando fentanilo é administrado concomitantemente com Kaletra.
<i>Antianginosos</i>		
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3)
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e amiodarona ou dronedarona é contraindicada (ver secção 4.3) uma vez que o risco de arritmias ou outras reações adversas graves pode estar aumentado.
Digoxina	Digoxina: As concentrações plasmáticas podem aumentar devido a inibição da glicoproteína-P pelo lopinavir/ritonavir. O nível aumentado de digoxina pode diminuir ao longo do tempo, quando se desenvolve indução da P-gp.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações de digoxina, se disponíveis, quando Kaletra e digoxina são administrados concomitantemente. Deve ter-se especial precaução ao prescrever Kaletra em doentes tratados com digoxina, porque se prevê que o efeito inibitório agudo de ritonavir na P-gp aumente

		significativamente os níveis de digoxina. A iniciação de digoxina nos doentes previamente tratados com Kaletra pode resultar em aumentos mais baixos do que o esperado nas concentrações de digoxina.
Bepiridilo, Lidocaína Sistémica, e Quinidina	Bepiridilo, Lidocaína Sistémica, Quinidina: As concentrações podem estar aumentadas quando coadministrados com lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações do fármaco, quando disponíveis.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Esperam-se aumentos moderados na AUC de claritromicina devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Nos doentes com compromisso renal (CrCL <30 ml/min) deve ser considerada redução na dose de claritromicina (ver secção 4.4). Recomenda-se precaução ao administrar claritromicina com Kaletra em doentes com compromisso da função renal ou hepática.
<i>Antineoplásicos e inibidores de cinase</i>		
Abemaciclib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir.	A coadministração de abemaciclib e Kaletra deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com abemaciclib.
Apalutamida	A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e poderá levar a uma diminuição da exposição ao lopinavir/ritonavir.  As concentrações séricas de apalutamida podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A diminuição da exposição a Kaletra pode resultar na potencial perda de resposta virológica. Além disso, a coadministração de apalutamida e Kaletra pode resultar em acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões, devido aos níveis mais elevados de apalutamida. A utilização concomitante de Kaletra com apalutamida não é recomendada.
Afatinib  (Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	Afatinib: AUC: ↑ C <sub>max</sub> : ↑  A extensão do aumento depende do momento da administração de ritonavir.  Devido à inibição de BCRP (proteína de resistência do cancro da mama/ABCG2) e à inibição aguda da P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	Precaução ao administrar afatinib com Kaletra. Consultar o RCM de afatinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.

Ceritinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	Precaução ao administrar ceritinib com Kaletra. Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.
A maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	A maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina: Risco aumentado de acontecimentos adversos devido a concentrações séricas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Monitorização cuidadosa da tolerância destes fármacos antineoplásicos.
Encorafenib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de encorafenib com Kaletra pode aumentar a exposição ao encorafenib, o que pode resultar no aumento do risco de toxicidade, incluindo do risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se Kaletra tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados por questões de segurança.
Fostamatinib	Aumento na exposição ao metabolito de fostamatinib R406.	A coadministração de fostamatinib com Kaletra pode aumentar a exposição ao metabolito de fostamatinib R406, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações de redução da dose, se ocorrerem tais acontecimentos.
Ibrutinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de ibrutinib e Kaletra pode aumentar a exposição a ibrutinib, o que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco e se Kaletra tiver de ser utilizado, a dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à toxicidade.
Neratinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à	A utilização concomitante de neratinib com Kaletra não é

	inibição da CYP3A pelo ritonavir.	recomendada devido ao potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).
Venetoclax	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax).</p> <p>Nos doentes que completaram a fase de aumento de dose e estão a receber uma dose diária estável de venetoclax, a dose de venetoclax deve ser reduzida em pelo menos 75% quando utilizada com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para recomendações de dose). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de toxicidade com venetoclax.</p>
<i>Anticoagulantes</i>		
Varfarina	Varfarina: As concentrações podem ser afetadas quando coadministrada com lopinavir/ritonavir devido a indução da CYP2C9.	Recomenda-se a monitorização da INR (razão normalizada internacional).
Rivaroxabano (Ritonavir 600 mg duas vezes ao dia)	Rivaroxabano: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de rivaroxabano e Kaletra pode aumentar a exposição a rivaroxabano, a qual pode aumentar o risco de hemorragia. A utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes recebendo tratamento concomitante com Kaletra (ver secção 4.4).
Dabigatrano etexilato, Edoxabano	Dabigatrano etexilato, Edoxabano: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A monitorização clínica e/ou a redução de dose dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) deve ser considerada quando um ACOD transportado pela P-gp mas não metabolizado pela CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com Kaletra.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Fenitoína	Fenitoína:	Precaução ao administrar fenitoína com Kaletra.



	<p>As concentrações em estado estacionário estavam moderadamente diminuídas devido à indução da CYP2C9 e da CYP2C19 pelo lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: As concentrações estão diminuídas devido a indução da CYP3A pela fenitoína.</p>	<p>Os níveis de fenitoína devem ser monitorizados quando coadministrada com Kaletra.</p> <p>Quando coadministrado com fenitoína, pode ser necessário um aumento na dose de Kaletra. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica.</p>
Carbamazepina e Fenobarbital	<p>Carbamazepina: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela carbamazepina e fenobarbital.</p>	<p>Precaução ao administrar carbamazepina ou fenobarbital com Kaletra.</p> <p>Os níveis de carbamazepina e fenobarbital devem ser monitorizados quando foram coadministrados com Kaletra.</p> <p>Quando coadministrado com carbamazepina ou fenobarbital, pode considerar-se um aumento na dose de Kaletra. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica.</p>

Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Devido à indução da glucuronidação da lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a um decréscimo do efeito do VPA quando Kaletra e ácido valproico ou valproato são utilizados concomitantemente.</p> <p><u>Em doentes a iniciar ou interromper Kaletra enquanto tomam atualmente dose de manutenção de lamotrigina:</u> poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se Kaletra for adicionado, ou reduzir se Kaletra for interrompido; deste modo, deve ser efetuada monitorização da lamotrigina plasmática, em particular antes e durante 2 semanas após o início ou interrupção de Kaletra, de forma a verificar se é necessário proceder a um ajuste de dose de lamotrigina.</p> <p><u>Em doentes que estejam atualmente a tomar Kaletra e a iniciar lamotrigina:</u> não deverão ser necessários ajustes de dose ao escalonamento de dose recomendado de lamotrigina.</p>
<i>Antidepressivos e Ansiolíticos</i>		
Trazodona dose única (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4-vezes</p> <p>Após a coadministração de trazodona e ritonavir observaram-se acontecimentos adversos de náusea, tonturas, hipotensão e síncope.</p>	Desconhece-se se a associação de Kaletra causa um aumento semelhante na exposição à trazodona. A associação deve ser usada com precaução e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.
<i>Antifúngicos</i>		
Cetoconazol e Itraconazol	Cetoconazol, Itraconazol: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomendam doses elevadas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).
Voriconazol	Voriconazol: As concentrações podem estar diminuídas.	A coadministração de voriconazol e uma dose baixa de ritonavir (100 mg BID) como acontece em Kaletra deve ser evitada, a menos que uma avaliação do risco/benefício para o doente justifique o uso de voriconazol.

<i>Medicamentos antigota</i>		
Colquicina dose única  (Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	Colquicina: AUC: ↑ 3-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-vezes Devido à inibição da P-gp e/ou CYP3A4 pelo ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra com colquicina em doentes com compromisso renal e/ou hepático é contraindicada devido a um potencial aumento de reações graves e/ou que colocam a vida em risco tais como toxicidade neuromuscular relacionada com a colquicina (incluindo rabdomiólise) (ver secções 4.3 e 4.4). Se for necessário tratamento com Kaletra, recomenda-se uma redução na dose de colquicina ou uma interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de colquicina.
<i>Anti-histamínicos</i>		
Astemizol Terfenadina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de Kaletra com astemizol e terfenadina é contraindicada devido ao risco aumentado de arritmias graves causadas por estes medicamentos (ver secção 4.3).
<i>Anti-infecciosos</i>		
Ácido fusídico	Ácido fusídico: As concentrações podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A coadministração de Kaletra com ácido fusídico é contraindicada nas indicações dermatológicas devido ao risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com o ácido fusídico, especialmente rabdomiólise (ver secção 4.3). Quando usado nas infeções osteo-articulares, quando a coadministração for inevitável, recomenda-se fortemente monitorização clínica rigorosa dos acontecimentos adversos musculares (ver secção 4.4).

<i>Antimicobacterianos</i>		
<p>Bedaquilina (dose única)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose múltipla)</p>	<p>Bedaquilina: AUC: ↑ 22% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Pode ser observado um efeito mais pronunciado nas exposições plasmáticas de bedaquilina durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.</p> <p>A inibição do CYP3A4 é provavelmente devida a lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Devido ao risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina, a associação de bedaquilina e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com Kaletra deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (metabolito ativo de delamanid): AUC: ↑ 30%</p> <p>Pode ser observado um efeito mais pronunciado na exposição a DM-6705 durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado a DM-6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com Kaletra, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).</p>
<p>Rifabutina, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutina (substância original e metabolito ativo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7-vezes C<sub>max</sub>: ↑ 3,5-vezes</p>	<p>Quando administrada com Kaletra a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg três vezes por semana nos dias estabelecidos (por exemplo 2<sup>a</sup> feira – 4<sup>a</sup> feira – 6<sup>a</sup> feira). Recomenda-se aumentar a monitorização das reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte por se esperar um aumento na exposição a rifabutina. Recomenda-se redução adicional na dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana nos dias estabelecidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg três vezes por semana não é tolerada. Não esquecer que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, levando por consequente a um risco de resistência à rifamicina e um fracasso no tratamento. Não é necessário ajuste na dose de Kaletra.</p>

Rifampicina	Lopinavir: Podem observar-se grandes reduções nas concentrações de lopinavir devido a indução da CYP3A pela rifampicina.	Não é recomendada a coadministração de Kaletra com rifampicina porque a redução nas concentrações de lopinavir pode, por sua vez, diminuir significativamente o efeito terapêutico de lopinavir. Um ajuste na dose de Kaletra 400 mg/400 mg (isto é, Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg), duas vezes ao dia, permitiu compensar o efeito indutor da CYP 3A4 pela rifampicina. No entanto, esse ajuste de dose pode estar associado a aumentos nas ALT/AST e aumento nos problemas gastrointestinais. Por conseguinte, esta coadministração deve ser evitada, a não ser quando considerada absolutamente necessária. Se esta coadministração for considerada inevitável, pode ser administrada uma dose aumentada de Kaletra 400 mg/400 mg, duas vezes ao dia, com rifampicina com vigilância cuidadosa da segurança e do tratamento. A dose de Kaletra pode ser aumentada somente após o início do tratamento com rifampicina (ver secção 4.4).
<i>Antipsicóticos</i>		
Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de lurasidona aumentem.	A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).
Pimozida	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de pimozida aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e pimozida é contraindicada, pois pode aumentar o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.3).
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina.

<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam	Midazolam Oral: AUC: ↑ 13-vezes Midazolam Parentérico: AUC: ↑ 4-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	Kaletra não deve ser coadministrado com midazolam por via oral (ver secção 4.3), devendo ter-se precaução com a administração concomitante de Kaletra e midazolam por via parentérica. Se Kaletra for coadministrado com midazolam por via parentérica, a administração deve ser feita numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a assegurar uma monitorização clínica rigorosa e tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado ajuste na dose de midazolam especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<i>Agonistas dos recetores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos (longa ação)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: As concentrações podem aumentar devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A associação pode resultar em risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, a coadministração de Kaletra com salmeterol não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>		
Felodipina, Nifedipina, e Nicardipina	Felodipina, Nifedipina, Nicardipina: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização clínica da terapêutica e dos efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Kaletra.
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela dexametasona.	Recomenda-se monitorização clínica da eficácia antiviral quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Kaletra.

Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Propionato de fluticasona 50 µg por via nasal, 4 vezes ao dia: Concentrações plasmáticas ↑ Níveis de cortisol ↓ 86%	Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo, budesonida e triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Kaletra e estes glucocorticoides, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve ser considerada uma redução na dose de glucocorticoide, com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato para a CYP3A4 (por exemplo beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose pode ter de realizar-se por um período de tempo mais longo.
<i>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	O uso de avanafil com Kaletra é contraindicado (ver secção 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	<u>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar:</u> A coadministração de Kaletra com sildenafil é contraindicada (ver secção 4.3). A

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	coadministração de Kaletra com tadalafil não é recomendada.  <u>Para a disfunção erétil:</u> Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil em doentes tratados com Kaletra, aumentando a monitorização dos acontecimentos adversos incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.4). Quando coadministrado com Kaletra, as doses de sildenafil não devem exceder 25 mg em 48 horas e as doses de tadalafil não devem exceder 10 mg cada 72 horas.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado o uso de vardenafil com Kaletra (ver secção 4.3).
<i>Derivados da Cravagem do Centeio</i>		
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e derivados da cravagem do centeio é contraindicada, pois pode levar a toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquémia (ver secção 4.3).
<i>Modificadores da motilidade GI</i>		
Cisaprida	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e cisaprida é contraindicada, devido ao risco aumentado de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.3).
<i>Antivirais de ação direta contra o VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-vezes C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-vezes  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-vezes C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-vezes  (combinação de mecanismos incluindo inibição da CYP3A)  Lopinavir: ↔	A administração concomitante de elbasvir/grazoprevir com Kaletra é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e Kaletra não é recomendada devido ao risco aumentado de elevações na



		ALT associado a um aumento na exposição a glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	As concentrações séricas de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B1/3 pelo lopinavir/ritonavir. Contudo, apenas o aumento na exposição a voxilaprevir é considerado clinicamente relevante.	Não é recomendada a coadministração de Kaletra e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inibidores da protease do VHC</i>		
Simeprevir 200 mg por dia (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-vezes C <sub>min</sub> : ↑ 14,4-vezes	Não é recomendada a coadministração de Kaletra e simeprevir.
<i>Preparações de plantas medicinais</i>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pelo hipericão.	As preparações de plantas medicinais com hipericão não devem ser associadas a lopinavir e ritonavir. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deve suspender a sua administração e, se possível, verificar os níveis virais. Os níveis de lopinavir e ritonavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida. Pode ser necessário ajustar a dose de Kaletra. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão (ver secção 4.3). Por conseguinte, Kaletra pode ser iniciado com segurança 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão.
<i>Imunossupressores</i>		
Ciclosporina, Sirolímus (rapamicina), e Tacrolímus	Ciclosporina, Sirolímus (rapamicina), Tacrolímus: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas até estabilização dos níveis plasmáticos destes medicamentos.
<i>Antidislipidémicos</i>		
Lovastatina e Sinvastatina	Lovastatina, Sinvastatina: Concentrações plasmáticas marcadamente aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Dado que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA reductase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, está contraindicada a associação destes medicamentos com Kaletra (ver secção 4.3).
<i>Agentes modificadores dos lípidos</i>		
Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição a lomitapida, com inibidores fortes a aumentarem a exposição	A utilização concomitante de Kaletra com lomitapida é contraindicada (consultar o Resumo das Características do

	aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A por lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem.	Medicamento de lomitapida) (ver secção 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomenda a associação de Kaletra com atorvastatina. Se a utilização de atorvastatina for absolutamente necessária, deve ser administrada a dose mais baixa possível com monitorização cuidadosa da segurança (ver secção 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 5-vezes Embora a rosuvastatina seja fracamente metabolizada pela CYP3A4, observou-se um aumento nas suas concentrações plasmáticas. O mecanismo da sua interação pode resultar da inibição das proteínas de transporte.	Quando Kaletra é coadministrado com rosuvastatina deve ser tida precaução e deve ser considerada redução da dose (ver secção 4.4).
Fluvastatina ou Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: Não se espera interação clínica relevante. A pravastatina não é metabolizada pela CYP450. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pela CYP2C9.	Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se fluvastatina ou pravastatina.
<i>Opióides</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Metadona	Metadona: ↓	Recomenda-se monitorização das concentrações plasmáticas de metadona.
<i>Contracetivos orais</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Em caso de coadministração de Kaletra com contracetivos contendo etinilestradiol (independentemente da formulação contracetiva, por exemplo oral ou adesivo), devem ser usados métodos contracetivos adicionais.
<i>Cessação tabágica</i>		
Bupropiom	Bupropiom e o seu metabolito ativo, hidroxibupropiom: AUC e C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Este efeito pode ser devido a indução do metabolismo de bupropiom.	Se a coadministração de Kaletra com bupropiom for considerada inevitável, a mesma deve ser feita com monitorização clínica rigorosa da eficácia do bupropiom, não excedendo a posologia recomendada, apesar da indução observada.
<i>Terapêutica de substituição da hormona da tiroide</i>		

Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina.	A hormona estimuladora da tireoide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com lopinavir/ritonavir.
<i>Vasodilatadores</i>		
Bosentano	<p>Lopinavir-ritonavir: As concentrações plasmáticas de lopinavir/ritonavir podem diminuir devido à indução da CYP3A4 pelo bosentano.</p> <p>Bosentano: AUC: ↑ 5-vezes C<sub>max</sub>: ↑ 6-vezes Inicialmente, bosentano C<sub>min</sub>: ↑ aproximadamente 48-vezes. Devido à inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	Precaução ao administrar Kaletra com bosentano. Quando Kaletra é administrado concomitantemente com bosentano, a eficácia do tratamento VIH deve ser monitorizada e os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente à toxicidade do bosentano, especialmente durante a primeira semana da coadministração.
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de riociguat com Kaletra não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).
<i>Outros medicamentos</i>		
Com base nos perfis metabólicos conhecidos, não se esperam interações clinicamente importantes entre Kaletra e dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol.		

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

De uma forma geral, ao decidir sobre a utilização de fármacos antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e consequentemente para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, deverão ser tidos em consideração os dados em animais assim como a experiência clínica na mulher grávida, de modo a caracterizar a segurança para o feto.

Lopinavir/ritonavir foi avaliado em mais de 3000 mulheres durante a gravidez, incluindo mais de 1000 durante o primeiro trimestre.

Na vigilância pós-comercialização através do “Antiretroviral Pregnancy Registry”, iniciado em janeiro de 1989, não foi descrito um risco aumentado de anomalias à nascença decorrentes da exposição a Kaletra entre mais de 1000 mulheres expostas durante o primeiro trimestre. A prevalência de anomalias à nascença por trimestre de exposição a lopinavir é comparável à prevalência observada na população geral. Não se observou qualquer padrão de anomalias à nascença sugestivo de uma etiologia comum. Estudos efetuados em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Com base nos dados mencionados, o risco de malformações é pouco provável nos humanos. Lopinavir pode ser utilizado durante a gravidez se clinicamente necessário.

##### Amamentação

Estudos efetuados em ratos revelaram que lopinavir é excretado no leite. Desconhece-se se este fármaco é excretado no leite humano. De uma forma geral, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus bebés, de modo a evitar a transmissão do VIH.

##### Fertilidade

Estudos efetuados em animais não revelaram quaisquer efeitos na fertilidade. Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de lopinavir/ritonavir na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foram notificadas náuseas durante o tratamento com Kaletra (ver secção 4.8).

Kaletra solução oral contém aproximadamente 42% v/v de álcool.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### a. Resumo do perfil de segurança

A segurança de Kaletra foi investigada em estudos de Fase II-IV, em mais de 2600 doentes, dos quais mais de 700 receberam uma dose de 800/200 mg (6 cápsulas ou 4 comprimidos) uma vez ao dia. Em alguns estudos, Kaletra foi usado em associação com efavirenz ou nevirapina, juntamente com análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs).

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento com Kaletra, durante os ensaios clínicos, foram diarreia, náuseas, vômitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. No início do tratamento pode ocorrer diarreia, náuseas e vômitos, enquanto hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia podem ocorrer mais tarde. Os acontecimentos adversos que surgem com o tratamento levaram à interrupção prematura do estudo em 7% dos doentes nos estudos de Fase II-IV.

É importante referir que foram descritos casos de pancreatite em doentes recebendo Kaletra, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Além disso, durante o tratamento com Kaletra foram descritos aumentos raros no intervalo PR (ver secção 4.4).

##### b. Quadro das reações adversas

*Reações adversas dos estudos clínicos e da experiência pós-comercialização em doentes adultos e pediátricos:*

Foram identificados os seguintes acontecimentos como reações adversas. A categoria de frequência inclui todos os acontecimentos notificados de intensidade moderada a grave, independentemente da avaliação individual de causalidade. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos e pós-comercialização em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infecção do trato respiratório superior
	Frequentes	Infecção do trato respiratório inferior, infecções da pele incluindo celulite, foliculite e furúnculos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia

Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema
	Pouco frequentes	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
Doenças endócrinas	Pouco frequente	Hipogonadismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Problemas na glucose sanguínea incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição de peso, diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Aumento de peso, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Ansiedade
	Pouco frequentes	Sonhos anormais, diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia (incluindo enxaqueca), neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tonturas, insónias
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, convulsões, disgeusia, ageusia, tremor
Afeções oculares	Pouco frequentes	Diminuição visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Zumbidos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	Aterosclerose como por exemplo enfarte do miocárdio <sup>1</sup> , bloqueio auriculoventricular, insuficiência da válvula tricúspide
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
	Pouco frequente	Trombose das veias profundas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas
	Frequentes	Pancreatite <sup>1</sup> , vômitos, doença do refluxo gastroesofágico, gastroenterite e colite, dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, dispepsia, hemorroidas, flatulência
	Pouco frequentes	Hemorragia gastrointestinal incluindo úlcera gastrointestinal, duodenite, gastrite e rectorragia, estomatite e úlceras orais, incontinência fecal, obstipação, boca seca

Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatite incluindo aumento das AST, ALT e GGT
	Pouco frequentes	Icterícia, esteatose hepática, hepatomegalia, colangite, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea incluindo erupção maculopapular, dermatite/erupção incluindo eczema e dermatite seborreica, suores noturnos, prurido
	Pouco frequentes	Alopécia, capilarite, vasculite
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia, dor musculoesquelética incluindo artralgia e dor lombar, problemas musculares tais como fraqueza e espasmos
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, osteonecrose
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Depuração da creatinina diminuída, nefrite, hematúria
	Desconhecido	Nefrolitíase
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Disfunção erétil, problemas menstruais, amenorreia, menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga incluindo astenia

<sup>1</sup> Ver secção 4.4: pancreatite e lípidos

### c. Descrição de reações adversas selecionadas

Foi notificado síndrome de Cushing em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou intranasal; isto pode também acontecer com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo budesonida (ver secção 4.4 e 4.5).

Com os inibidores da protease foram notificadas creatina fosfoquinase (CPK) aumentada, mialgia, miosite e raramente rabdomiólise, particularmente em associação com análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa.

### Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram descritos casos de osteonecrose, especialmente em doentes com fatores de risco geralmente confirmados, doença VIH avançada ou exposição a longo prazo à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### d. População pediátrica

Em crianças com 14 dias de idade ou mais, a natureza do perfil de segurança é semelhante à observada nos adultos (ver Quadro na secção b).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Até à data, a experiência no ser humano da sobredosagem aguda com Kaletra é limitada.

Foram notificados casos de sobredosagem de Kaletra solução oral (incluindo resultados fatais). Foram descritos os seguintes acontecimentos em associação com sobredosagens inadvertidas em recém-nascidos prematuros: bloqueio aurículo ventricular completo, cardiomiopatia, acidose láctica e insuficiência renal aguda.

Os sinais clínicos adversos observados em cães incluíram salivação, emese e diarreia/fezes anormais. Os sinais de toxicidade observados em murganhos, ratos ou cães, incluíram diminuição de atividade, ataxia, emaciação, desidratação e tremores.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Kaletra. O tratamento da sobredosagem com Kaletra deve consistir de medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Se indicado, deverá fazer-se eliminação do fármaco não absorvido por meio de emese ou de lavagem gástrica. Pode também ser usada administração de carvão ativado para remover o fármaco não absorvido. Dado que Kaletra possui forte ligação às proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica para remoção significativa do fármaco.

No entanto, tanto o álcool como o propilenoglicol podem ser removidos por diálise nos casos de sobredosagem com Kaletra solução oral.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistémico, antivirais para o tratamento de infeções pelo VIH, combinações, código ATC: J05AR10

#### Mecanismo de ação

Lopinavir proporciona a atividade antivírica de Kaletra. Lopinavir é um inibidor das proteases do VIH-1 e VIH-2. A inibição da protease do VIH evita a clivagem da poliproteína *gag-pol* produzindo vírus imaturos, não-infecciosos.

#### Efeitos no eletrocardiograma

O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado, aleatorizado, controlado com placebo e substância ativa (400 mg de moxifloxacina, uma vez ao dia) em 39 adultos saudáveis, nos quais foram efetuadas 10 medições durante 12 horas no Dia 3. As diferenças médias máximas (limite superior do intervalo de confiança de 95%) no QTcF do placebo foram de 3,6 (6,3) e 13,1 (15,8) para a dosagem de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg duas vezes ao dia e para a dosagem supraterapêutica de 800/200 mg duas vezes ao dia, respetivamente. O prolongamento do intervalo QRS induzido de 6 ms para 9,5 ms com a dose elevada de lopinavir/ritonavir (800/200 mg duas vezes ao dia) contribui para o prolongamento QT. Os dois regimes resultaram em exposições no Dia 3 que foram cerca de 1,5 e 3

vezes mais elevadas do que as observadas com as dosagens recomendadas de lopinavir/ritonavir, administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, no estado estacionário. Nenhum indivíduo apresentou um aumento no intervalo QTcF  $\geq 60$  milésimos de segundo (ms) comparativamente aos valores iniciais ou um intervalo QTcF que excedesse o limite potencialmente relevante do ponto de vista clínico de 500 milésimos de segundo (ms).

No mesmo estudo, ao Dia 3, também se observou um prolongamento modesto do intervalo PR nos indivíduos tratados com lopinavir/ritonavir. As alterações médias relativamente aos valores iniciais no intervalo PR foram de 11,6 a 24,4 ms no intervalo de 12 horas após a administração. O intervalo PR máximo observado foi de 286 milésimos de segundo (ms) e não se observaram bloqueios cardíacos de segundo ou de terceiro grau (ver secção 4.4).

#### Atividade antivírica *in vitro*

A atividade antivírica *in vitro* de lopinavir contra estirpes laboratoriais e clínicas de VIH foi avaliada em, respetivamente, linhas de células linfoblásticas intensivamente infetadas e linfócitos do sangue periférico. Na ausência de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir contra 5 estirpes laboratoriais diferentes de VIH-1 foi de 19 nM. Na ausência e presença de 50% de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir contra o VIH-1<sub>IIIB</sub> em células MT4 foi, respetivamente, de 17 nM e 102 nM. Na ausência de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir foi de 6,5 nM contra vários isolados clínicos VIH-1.

#### Resistência

##### *Seleção da resistência *in vitro**

Os isolados de VIH-1 com reduzida sensibilidade a lopinavir foram selecionados *in vitro*. O VIH-1 foi posto em contacto *in vitro* com lopinavir isolado e com lopinavir mais ritonavir, em concentrações representativas para as concentrações plasmáticas observadas durante o tratamento com Kaletra. A análise genotípica e fenotípica dos vírus selecionados neste procedimento sugere que a presença de ritonavir, nestas concentrações, não influencia de forma mensurável a seleção de vírus resistentes a lopinavir.

Em geral, a caracterização *in vitro* da resistência cruzada fenotípica entre lopinavir e outros inibidores da protease sugere que a sensibilidade diminuída a lopinavir está intimamente relacionada com a diminuição de sensibilidade a ritonavir e indinavir, mas não está intimamente relacionada com a sensibilidade diminuída ao amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

##### *Análise da resistência em doentes não submetidos a tratamento ARV prévio*

Em estudos clínicos com um número limitado de isolados analisados, a seleção de resistência a lopinavir não foi observada em doentes não submetidos a tratamento prévio sem resistência significativa ao inibidor da protease na avaliação inicial. Ver descrição detalhada adicional dos estudos clínicos.

##### *Análise da resistência em doentes previamente tratados com IPs*

A seleção de resistência a lopinavir em doentes nos quais a terapêutica inicial com inibidores da protease falhou foi caracterizada através de análise dos isolados longitudinais de 19 indivíduos previamente tratados com inibidores da protease, em 2 estudos de Fase II e um estudo de Fase III, nos quais se observou supressão virológica incompleta ou *rebound* viral subsequente à resposta inicial a Kaletra e que demonstraram incrementos na resistência *in vitro* entre os valores iniciais e *rebound* (definido como emergência de novas mutações ou mudança de 2 vezes na suscetibilidade fenotípica a lopinavir). Foi mais comum o aumento de resistência nos indivíduos cujos isolados de base apresentavam várias mutações associadas ao inibidor da protease, mas suscetibilidade diminuída  $< 40$  vezes a lopinavir na avaliação inicial. As mutações V82A, I54V e M46I surgiram com mais frequência. Também se observaram mutações L33F, I50V e V32I combinadas com I47V/A. Os 19 isolados demonstraram um aumento de 4,3 vezes na IC<sub>50</sub> comparativamente com os isolados da avaliação inicial (de 6,2 para 43 vezes, comparados com vírus tipo selvagem).

Correlação genotípica de reduzida sensibilidade fenotípica a lopinavir em vírus selecionados por outros inibidores da protease. Foi avaliada a atividade antivírica *in vitro* de lopinavir contra 112 isolados clínicos obtidos em doentes nos quais a terapêutica com um ou mais inibidores da protease



falhou. Neste painel, as seguintes mutações na protease VIH foram associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. A EC<sub>50</sub> mediana de lopinavir contra isolados com 0–3, 4–5, 6–7 e 8–10 mutações nas posições acima referidas de aminoácidos foi, respetivamente, de 0,8, 2,7, 13,5 e 44,0 vezes mais elevada do que a EC<sub>50</sub> contra VIH tipo selvagem. Os 16 vírus que apresentaram uma alteração > 20 vezes na sensibilidade, continham todas mutações nas posições 10, 54, 63 mais 82 e/ou 84. Continham também uma mediana de 3 mutações nas posições de aminoácidos 20, 24, 46, 53, 71 e 90. Além das mutações descritas acima, observaram-se mutações V32I e I47A nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida a lopinavir dos doentes previamente tratados com inibidores da protease que receberam tratamento com Kaletra e observaram-se mutações I47A e L76V nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida a lopinavir dos doentes tratados com Kaletra.

As conclusões relativas à importância de determinadas mutações ou padrões de mutação estão sujeitas a alteração com dados adicionais e recomenda-se que sejam sempre consultados os sistemas atuais de interpretação para análise dos resultados do teste de resistência.

*Atividade antivírica de Kaletra em doentes nos quais o tratamento com inibidores da protease falhou*  
A relevância clínica da reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir foi examinada pela avaliação da resposta virológica ao tratamento com Kaletra, relativamente ao genótipo e fenótipo viral de base, em 56 doentes nos quais o tratamento anterior com vários inibidores da protease falhou. A EC<sub>50</sub> de lopinavir contra os 56 isolados virais de base foi 0,6 a 96 vezes mais elevada do que a EC<sub>50</sub> contra o VIH tipo selvagem. Após 48 semanas de tratamento com Kaletra, efavirenz e análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, observou-se RNA VIH plasmático ≤ 400 cópias/ml em 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dos doentes com uma sensibilidade de base reduzida a lopinavir de, respetivamente, < 10 vezes, 10 a 40 vezes e > 40 vezes. Observou-se também resposta virológica em 91% (21/23), 71% (15/21) e 33% (2/6) dos doentes com 0–5, 6–7 e 8–10 das mutações acima referidas na protease do VIH, associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir. Dado que estes doentes não estiveram previamente expostos quer a Kaletra quer ao efavirenz, parte da resposta pode ser atribuída à atividade antivírica do efavirenz, particularmente em doentes que apresentem vírus resistentes a lopinavir. O estudo não contém um braço controlo de doentes não tratados com Kaletra.

#### Resistência cruzada

Atividade de outros inibidores da protease contra isolados que desenvolveram resistência aumentada a lopinavir após tratamento com Kaletra, em doentes previamente tratados com inibidores da protease: A presença de resistência cruzada aos outros inibidores da protease foi analisada em 18 isolados *rebound* que tiveram evolução demonstrada de resistência a lopinavir durante 3 estudos de Kaletra de Fase II e um estudo de Fase III, em doentes previamente tratados com inibidores da protease. A mediana de vezes da IC<sub>50</sub> de lopinavir para estes 18 isolados na avaliação inicial e *rebound* foi 6,9 e 63 vezes, respetivamente, comparada com os vírus de tipo selvagem. Em geral, os isolados *rebound* (com resistência cruzada na avaliação inicial) mantiveram ou desenvolveram resistência cruzada importante ao indinavir, saquinavir e atazanavir. Observaram-se reduções modestas na atividade do amprenavir com um aumento mediano da IC<sub>50</sub> de 3,7 – 8 vezes nos isolados na avaliação inicial e *rebound*, respetivamente. Os isolados mantiveram suscetibilidade ao tipranavir com um aumento mediano da IC<sub>50</sub> nos isolados da avaliação inicial e *rebound* de 1,9 e 1,8 vezes, respetivamente, comparativamente com os vírus de tipo selvagem. Consultar o Resumo das Características do Medicamento Aptivus para informação adicional sobre a utilização de tipranavir, incluindo indicadores da resposta genotípica no tratamento da infeção por VIH-1 resistente a lopinavir.

#### Resultados clínicos

Os efeitos de Kaletra (em associação com outros fármacos antirretrovirais) nos marcadores biológicos (níveis plasmáticos RNA VIH e contagens de células T CD4+) foram investigados em estudos controlados de Kaletra com 48 a 360 semanas de duração.

#### *Uso em Adultos*

Doentes sem tratamento antirretroviral prévio

O estudo M98-863 foi um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, em 653 doentes que não haviam recebido tratamento antirretroviral anterior, que avaliou Kaletra (400/100 mg, duas vezes ao dia) comparado com nelfinavir (750 mg, três vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina. A contagem média de células T CD4+ na avaliação inicial foi de 259 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 2 a 949 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma na avaliação inicial foi de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 6,8 log<sub>10</sub> cópias/ml).

Quadro 1

<b>Resultados à Semana 48: Estudo M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml*	75%	63%
RNA VIH < 50 cópias/ml*†	67%	52%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* análise de intenção de tratamento na qual os doentes com valores em falta foram considerados fracassos virológicos

† p<0,001

Cento e treze doentes tratados com nelfinavir e 74 doentes tratados com lopinavir/ritonavir apresentavam um RNA VIH acima de 400 cópias/ml durante o tratamento desde a Semana 24 até à Semana 96. Destes, os isolados de 96 doentes tratados com nelfinavir e 51 doentes tratados com lopinavir/ritonavir podiam ser amplificados para teste de resistência. A resistência ao nelfinavir, definida como a presença da mutação D30N ou L90M na protease, foi observada em 41/96 (43%) doentes. A resistência a lopinavir, definida como a presença de quaisquer mutações locais primárias ou ativas na protease (ver acima), foi observada em 0/51 (0%) doentes. A ausência de resistência a lopinavir foi confirmada por análise fenotípica.

Observou-se também resposta virológica sustentada a Kaletra (em associação com inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa) num pequeno estudo de Fase II (M97-720) ao longo de 360 semanas de tratamento. No estudo foram tratados inicialmente cem doentes com Kaletra (incluindo 51 doentes tratados com 400/100 mg duas vezes ao dia e 49 doentes com 200/100 mg duas vezes ao dia ou 400/200 mg duas vezes ao dia). Todos os doentes foram convertidos para Kaletra 400/100 mg duas vezes ao dia, em fase aberta, entre a semana 48 e a semana 72. Trinta e nove doentes (39%) suspenderam o tratamento, incluindo 16 (16%) suspensões devido a acontecimentos adversos, uma das quais foi associada a morte. Sessenta e um doentes completaram o estudo (35 doentes receberam a dose diária recomendada de 400/100 mg durante o estudo).

Quadro 2

<b>Resultados à Semana 360: Estudo M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml	61%
RNA VIH < 50 cópias/ml	59%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	501

Durante as 360 semanas de tratamento, a análise genotípica dos isolados virais foi efetuada com êxito em 19 de 28 doentes com RNA VIH confirmado acima de 400 cópias/ml e não revelou mutações locais primárias ou ativas na protease (aminoácidos nas posições 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 e 90) ou resistência fenotípica ao inibidor da protease.

## Doentes submetidos a tratamento antirretroviral prévio

O M97-765 é um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, que avaliou Kaletra em dois níveis de dosagem (400/100 mg e 400/200 mg, ambos duas vezes ao dia) mais nevirapina (200 mg, duas vezes ao dia) e dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, em 70 doentes tratados com um único inibidor da protease, sem experiência com análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. A contagem mediana de células CD<sub>4</sub> na avaliação inicial foi de 349 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 72 a 807 células/mm<sup>3</sup>) e a mediana do RNA VIH-1 na avaliação inicial foi de 4,0 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,9 a 5,8 log<sub>10</sub> cópias/ml).

Quadro 3

<b>Resultados à Semana 24: Estudo M97-765</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N=36)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml (ITT)*	75%
RNA VIH < 50 cópias/ml (ITT)*	58%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	174

\*análise de intenção de tratamento na qual os doentes com valores em falta foram considerados fracassos virológicos

O M98-957 é um estudo aleatorizado, aberto, que avaliou o tratamento de Kaletra em dois níveis de dosagem (400/100 mg e 533/133 mg, ambos duas vezes ao dia) mais efavirenz (600 mg, 1x/dia) e análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa em 57 doentes tratados com vários inibidores da protease e sem experiência com análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Entre as semanas 24 e 48 os doentes aleatorizados para uma dose de 400/100 mg foram convertidos para uma dose de 533/133 mg. A contagem média de células CD<sub>4</sub> foi de 220 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 13 a 1030 células/mm<sup>3</sup>).

Quadro 4

<b>Resultados à Semana 48: Estudo M98-957</b>	
	<b>Kaletra 400/100 mg (N=57)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml*	65%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	94

\* análise de intenção de tratamento na qual os doentes com valores em falta foram considerados fracassos virológicos

## Uso em Pediatria

O M98-940 foi um estudo aberto da formulação líquida de Kaletra efetuado em 100 doentes pediátricos tratados (56%) ou não-tratados (44%) previamente com antirretrovirais. Nenhum dos doentes havia recebido tratamento com análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes foram aleatorizados para 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir por m<sup>2</sup> ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m<sup>2</sup>. Os doentes não tratados previamente receberam também análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes tratados previamente receberam nevirapina e até dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética dos dois regimes de tratamento foram avaliados, em cada doente, após 3 semanas de tratamento. Subsequentemente, todos os doentes continuaram com a dose de 300/75 mg por m<sup>2</sup>. Os doentes tinham uma idade média de 5 anos (intervalo 6 meses a 12 anos), incluindo 14 doentes com

menos de 2 anos de idade e 6 doentes com um ano ou menos. A contagem média de células T CD4<sup>+</sup> foi de 838 células/mm<sup>3</sup> e a média do RNA VIH-1 no plasma, na avaliação inicial, foi de 4,7 log<sub>10</sub> cópias/ml.

Quadro 5

<b>Resultados à Semana 48: Estudo M98-940*</b>		
	<b>Não tratados previamente com Antirretrovirais (N=44)</b>	<b>Tratados previamente com Antirretrovirais (N=56)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml	84%	75%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4 <sup>+</sup> (células/mm <sup>3</sup> )	404	284

\* análise de intenção de tratamento na qual os doentes com valores em falta foram considerados fracassos virológicos

O estudo P1030 foi um ensaio aberto, de determinação da dose avaliando o perfil farmacocinético, tolerabilidade, segurança e eficácia de Kaletra solução oral na dose de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, juntamente com 2 análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs) em crianças infetadas pelo VIH-1 com idades ≥ 14 dias e < 6 meses. Na admissão, a mediana (intervalo) do RNA VIH-1 foi de 6,0 (4,7-7,2) log<sub>10</sub> cópias/ml e a percentagem mediana (intervalo) de células T CD4<sup>+</sup> foi de 41 (16-59).

Quadro 6

<b>Resultados à Semana 24: Estudo P1030</b>		
	<b>Idade: ≥ 14 dias e &lt; 6 semanas (N=10)</b>	<b>Idade: ≥ 6 semanas e &lt; 6 meses (N=21)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml*	70%	48%
Aumento mediano desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4 <sup>+</sup> (células/mm <sup>3</sup> )	- 1% (95% IC: -10, 18) (n=6)	+ 4% (95% IC: -1, 9) (n=19)

\* proporção de indivíduos com VIH-1 < 400 cópias/ml e que continuaram em tratamento no estudo.

O estudo P1060 foi um ensaio controlado, aleatorizado, de nevirapina versus lopinavir/ritonavir em indivíduos com idades entre 2 e 36 meses infetados pelo VIH-1 com exposição (Coorte I) e sem exposição (Coorte II) a nevirapina durante a gravidez para prevenção de transmissão de mãe para filho.

Lopinavir/ritonavir foi administrado duas vezes ao dia, 16/4 mg/kg em indivíduos com idades entre os 2 meses e < 6 meses, 12/3 mg/kg em indivíduos com idade ≥ 6 meses e < 15 kg, 10/2,5 mg/kg em indivíduos com ≥ 6 meses e entre ≥ 15 kg e < 40 kg, ou 400/100 mg em indivíduos com ≥ 40 kg. No regime de tratamento com nevirapina foram administrados 160-200 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, durante 14 dias, seguido de 160-200 mg/m<sup>2</sup> de 12 em 12 horas. Ambos os grupos de tratamento incluíram zidovudina 180 mg/m<sup>2</sup> a cada 12 horas e lamivudina 4 mg/kg a cada 12 horas. A mediana de follow-up foi 48 semanas na Coorte I e 72 semanas na Coorte II. Na admissão, a idade mediana foi de 0,7 anos, a contagem mediana de células T CD4 foi de 1147 células/mm<sup>3</sup>, a percentagem mediana de células T CD4 foi de 19% e a média do RNA VIH-1 foi > 750 000 cópias/ml. Entre os 13 indivíduos considerados fracassos virológicos no grupo de lopinavir/ritonavir, com dados de resistência disponíveis, não foi revelada resistência a lopinavir/ritonavir.

Quadro 7

Resultados à Semana 24: Estudo P1060				
	Coorte I		Coorte II	
	lopinavir/ritonavir (N=82)	nevirapina (N=82)	lopinavir/ritonavir (N=140)	nevirapina (N=147)
Fracasso virológico*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%

\* Definido como nível confirmado de RNA VIH-1 no plasma de > 400 cópias/ml às 24 semanas ou *rebound* viral de > 4000 cópias/ml após a Semana 24. A taxa global de fracassos combinando as diferenças de tratamento entre as faixas etárias, avaliada pela precisão da estimativa dentro de cada faixa etária  $p=0,015$  (Coorte I);  $p<0,001$  (Coorte II)

O estudo CHER foi um estudo aberto, aleatorizado, comparando 3 estratégias de tratamento (tratamento diferido, tratamento precoce de 40 semanas, ou tratamento precoce de 96 semanas) em crianças com infecção VIH-1 adquirida por transmissão perinatal. O regime de tratamento incluiu zidovudina, lamivudina e 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por  $m^2$ , duas vezes ao dia, até aos 6 meses de idade, seguido de 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir por  $m^2$  duas vezes ao dia. Não foram reportados casos de fracasso atribuídos à toxicidade limitante do tratamento.

Quadro 8

Proporção de Risco por Morte ou Fracasso da Terapêutica de 1ª Linha relativamente ao Tratamento Diferido ART: Estudo CHER		
	Braço de 40 semanas (N=13)	Braço de 96 semanas (N=13)
Proporção de risco de morte ou fracasso da terapêutica*	0,319	0,332

\*Fracasso definido como progressão clínica e imunológica da doença, fracasso virológico ou toxicidade limitante do tratamento ART  
 $p=0,0005$  (braço de 40 semanas);  $p<0,0008$  (braço de 96 semanas)

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de lopinavir administrado concomitantemente com ritonavir foram avaliadas em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados pelo VIH; não se observaram diferenças substanciais entre os dois grupos. Lopinavir é essencialmente metabolizado de forma completa pela CYP3A. Ritonavir inibe o metabolismo de lopinavir, aumentando desse modo os níveis plasmáticos de lopinavir. Nos estudos, a administração de Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia, produz concentrações plasmáticas médias de lopinavir em estado estacionário 15 a 20 vezes mais elevadas do que as de ritonavir nos doentes infetados pelo VIH. Os níveis plasmáticos de ritonavir são 7% inferiores aos obtidos após a dose de ritonavir de 600 mg, duas vezes ao dia. A  $EC_{50}$  antivírica *in vitro* de lopinavir é aproximadamente 10 vezes inferior à de ritonavir. A atividade antivírica de Kaletra é por conseguinte devido a lopinavir.

### Absorção

Doses múltiplas com 400/100 mg de Kaletra, duas vezes ao dia, durante 2 semanas e sem restrição alimentar produziram uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) média  $\pm$  DP de lopinavir de  $12,3 \pm 5,4$   $\mu g/ml$ , ocorrendo aproximadamente 4 horas após a administração. A concentração de vale média em estado estacionário antes da dose da manhã foi de  $8,1 \pm 5,7$   $\mu g/ml$ . A AUC de lopinavir durante um intervalo de administração de 12 horas foi de cerca de  $113,2 \pm 60,5$   $\mu g \cdot h/ml$ . A biodisponibilidade absoluta de lopinavir coformulado com ritonavir no ser humano não foi estabelecida.

### Efeitos dos alimentos na absorção oral

Kaletra cápsulas moles e líquido, revelaram ser bioequivalentes em presença de alimentos (refeição com teor moderado de gorduras). A administração de uma única dose de 400/100 mg de Kaletra cápsulas moles com uma refeição com teor moderado de gorduras (500 – 682 kcal, 22,7 - 25,1% de gordura) foi associada a um aumento médio de respetivamente 48% e 23% na AUC e  $C_{max}$  de lopinavir, relativamente ao jejum. Para Kaletra solução oral, os aumentos correspondentes na AUC e  $C_{max}$  de lopinavir foram, respetivamente, de 80% e 54%. A administração de Kaletra com uma refeição de elevado teor de gorduras (872 kcal, 55,8% de gordura) aumentou a AUC e  $C_{max}$  de lopinavir, respetivamente, em 96% e 43%, para as cápsulas moles e respetivamente 130% e 56% para a solução oral. Para aumentar a biodisponibilidade e minimizar a variabilidade, Kaletra deve ser tomado com alimentos.

### Distribuição

Em estado estacionário, lopinavir tem uma ligação às proteínas séricas de aproximadamente 98 – 99%. Lopinavir possui ligação tanto à alfa-1-glicoproteína ácida (AGP) como à albumina, no entanto, apresenta maior afinidade com a AGP. Em estado estacionário, a ligação às proteínas de lopinavir permanece constante, acima do limite das concentrações observadas após 400/100 mg de Kaletra, duas vezes ao dia e é semelhante entre os voluntários saudáveis e os doentes VIH-positivos.

### Biotransformação

Experiências *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicam que lopinavir sofre essencialmente um metabolismo oxidativo. Lopinavir é largamente metabolizado pelo sistema do citocromo hepático P450, quase exclusivamente pela isozima CYP3A. Ritonavir é um potente inibidor da CYP3A que inibe o metabolismo de lopinavir, aumentando assim os seus níveis plasmáticos. Um estudo de lopinavir marcado radioativamente com  $^{14}C$ , no ser humano, revelou que 89% da radioatividade plasmática após uma única dose de Kaletra 400/100 mg foi devido à substância ativa original. No ser humano, foram identificados pelo menos 13 metabolitos oxidativos de lopinavir. O par epimérico 4-oxo e 4-hidroximetabolito são os principais metabolitos com atividade antivírica, mas compreendem apenas quantidades mínimas de radioatividade plasmática total. Ritonavir revelou induzir enzimas metabólicas, resultando na indução do seu próprio metabolismo e possivelmente na indução do metabolismo de lopinavir. As concentrações da pré-dose de lopinavir diminuem com o tempo, durante administrações múltiplas, estabilizando após aproximadamente 10 dias a 2 semanas.

### Eliminação

Após uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir marcado radioativamente com  $^{14}C$ , aproximadamente  $10,4 \pm 2,3\%$  e  $82,6 \pm 2,5\%$  de uma dose administrada de lopinavir marcado radioativamente com  $^{14}C$  podem ser recuperados, respetivamente, na urina e fezes. Lopinavir inalterado foi recuperado em aproximadamente 2,2% e 19,8% da dose administrada, respetivamente, na urina e nas fezes. Após administrações múltiplas, menos de 3% da dose de lopinavir é excretada inalterada na urina. A semivida eficaz (máxima a vale) de lopinavir durante um período de administração de 12 horas foi de cerca de 5 – 6 horas e a depuração oral aparente (CL/F) de lopinavir é de 6 a 7 l/h.

### Populações Especiais

#### *População pediátrica*

Os dados provenientes dos estudos clínicos realizados em crianças com menos de 2 anos de idade incluem a farmacocinética de Kaletra 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, estudada num total de 31 doentes pediátricos, com idades compreendidas entre 14 dias e 6 meses. A farmacocinética de Kaletra solução oral 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com nevirapina e 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, isoladamente, foi estudada em 53 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 meses e os 12 anos. As médias (desvio padrão) nos estudos estão descritas no quadro abaixo. O regime de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, sem nevirapina e o de 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com nevirapina proporcionaram concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às obtidas nos doentes adultos que receberam o regime de 400/100 mg, duas vezes ao dia, sem nevirapina.

$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$C_{\min}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$AUC_{12}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
<b>Idade <math>\geq 14</math> dias a <math>&lt; 6</math> semanas coorte (N = 9):</b>		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
<b>Idade <math>\geq 6</math> semanas a <math>&lt; 6</math> meses coorte (N = 18):</b>		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
<b>Idade <math>\geq 6</math> meses a <math>&lt; 12</math> anos coorte (N = 53):</b>		
8,2 (2,9) <sup>a</sup>	3,4 (2,1) <sup>a</sup>	72,6 (31,1) <sup>a</sup>
10,0 (3,3) <sup>b</sup>	3,6 (3,5) <sup>b</sup>	85,8 (36,9) <sup>b</sup>
<b>Adultos<sup>c</sup></b>		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

- a. Kaletra solução oral 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, regime sem nevirapina  
b. Kaletra solução oral 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, regime com nevirapina  
c. Kaletra comprimidos revestidos por película 400/100 mg, duas vezes ao dia, em estado estacionário.

#### *Sexo, Raça e Idade*

A farmacocinética de Kaletra não foi estudada na população geriátrica. Nos doentes adultos não foram observadas diferenças na farmacocinética, relacionadas com a idade ou sexo. Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas devidas à raça.

#### *Insuficiência Renal*

A farmacocinética de Kaletra não foi estudada em doentes com insuficiência renal; no entanto, dado que a depuração renal de lopinavir é insignificante, não se espera uma redução na depuração total em doentes com insuficiência renal.

#### *Insuficiência Hepática*

Os parâmetros farmacocinéticos de lopinavir em estado estacionário nos doentes infetados pelo VIH, com compromisso hepático ligeiro a moderado, foram comparados com os de doentes infetados pelo VIH com função hepática normal, num estudo de doses múltiplas com lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes ao dia. Observou-se um aumento limitado nas concentrações totais de lopinavir de aproximadamente 30%, que não se espera que seja de relevância clínica (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade de doses repetidas em roedores e cães identificaram como principais órgãos alvo o fígado, rim, tireoide, baço e eritrócitos circulantes. As alterações hepáticas indicaram edema celular com degeneração focal. Embora a exposição que provocou estas alterações tenha sido comparável ou inferior à exposição clínica humana, as doses em animais foram 6 vezes superiores à dose clínica recomendada. A degeneração tubular renal ligeira limitou-se a murganhos expostos a pelo menos duas vezes a dose recomendada para o ser humano; o rim não foi afetado nos ratos e cães. A redução na tiroxina sérica originou uma libertação aumentada da TSH com resultante hipertrofia das células foliculares nas glândulas tiroides dos ratos. Estas alterações foram reversíveis com a suspensão da substância ativa e não se verificaram em murganhos e cães. Nos ratos observou-se anisocitose e poiquilocitose com teste de Coombs negativo, não se tendo verificado em murganhos ou cães. Observou-se aumento no baço com histiocitose nos ratos, mas não noutras espécies. O colesterol sérico estava elevado nos roedores, mas não nos cães, enquanto os triglicéridos estavam elevados apenas nos murganhos.

Nos estudos *in vitro*, os canais de potássio clonados de coração humano (HERG) apresentaram inibição de cerca de 30% nas concentrações mais elevadas de lopinavir/ritonavir testadas, correspondendo a uma exposição total a lopinavir 7 vezes superior e um pico de níveis plasmáticos livres 15 vezes superiores aos obtidos nos seres humanos, na dose terapêutica máxima recomendada. Em contrapartida, concentrações semelhantes de lopinavir/ritonavir não demonstraram qualquer atraso na repolarização nas fibras cardíacas de Purkinje caninas. Concentrações mais baixas de lopinavir/ritonavir não produziram bloqueio significativo no potássio circulante (HERG). Os estudos de distribuição tecidual efetuados no rato não sugerem retenção cardíaca importante da substância ativa; a AUC às 72 h no coração foi aproximadamente 50% da AUC medida no plasma. É portanto

razoável esperar que os níveis cardíacos de lopinavir não sejam significativamente mais elevados do que os níveis plasmáticos.

Em cães, observaram-se ondas U proeminentes no eletrocardiograma, associadas a intervalo PR prolongado e bradicardia. Estes efeitos foram considerados como sendo causados por perturbação eletrolítica.

Desconhece-se a relevância clínica destes dados pré-clínicos, no entanto, não podem ser excluídos os potenciais efeitos cardíacos deste medicamento nos seres humanos (ver também secções 4.4 e 4.8).

Em ratos, com doses tóxicas para as mães, observou-se toxicidade embriofetal (perda de gravidez, diminuição na viabilidade fetal, pesos corporais dos fetos diminuídos, frequência aumentada de alterações esqueléticas) e toxicidade no desenvolvimento pós-natal (diminuição na sobrevivência das crias). A exposição sistêmica a lopinavir/ritonavir, em doses tóxicas para as mães e para o desenvolvimento, foi mais baixa do que a exposição terapêutica planeada para os seres humanos.

Os estudos a longo prazo de carcinogenicidade de lopinavir/ritonavir em murganhos revelaram uma indução mitogénica, não-genotóxica de tumores hepáticos, geralmente considerados como sendo de pouca relevância para risco humano.

Os estudos de carcinogenicidade em ratos não revelaram quaisquer achados tumorigénicos. Lopinavir/ritonavir não revelou ser mutagénico nem clastogénico numa série de análises *in vitro* e *in vivo*, incluindo o teste de Ames de mutação bacteriana reversa, o teste de linfoma no murganho, o teste de micronúcleo no murganho e os testes de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

A solução oral contém:

álcool (42,4% v/v),  
xarope de milho de elevado teor em frutose,  
propilenoglicol (15,3% p/v),  
água purificada,  
glicerol,  
povidona,  
aroma magnasweet-110 (mistura de glicerrizinato mono-amónio e glicerol),  
aroma de baunilha (contendo ácido p-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzaldeído, ácido vanílico, vanilina, heliotropina, etil vanilina),  
óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40,  
aroma de algodão doce (contendo etil maltol, etil vanilina, acetoína, di-hidroocumarina, propilenoglicol)  
acesulfame potássio,  
sacarina sódica,  
cloreto de sódio,  
óleo de hortelã-pimenta,  
citrato de sódio,  
ácido cítrico,  
levomentol.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.



### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8 °C).

Conservação em uso: Se conservado fora do frigorífico, não deve ser mantido acima dos 25 °C e qualquer porção não utilizada após 42 dias (6 semanas) deve ser rejeitada. Aconselha-se escrever na embalagem a data em que o medicamento foi retirado do frigorífico.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Kaletra solução oral é fornecido em frascos de cor âmbar de tereftalato de polietileno (PET) de doses múltiplas, com capacidade para 60 ml.

Kaletra solução oral está disponível em duas apresentações:

- 120 ml (2 frascos x 60 ml) com 2 seringas x 2 ml com graduações de 0,1 ml  
Para volumes até 2 ml. Para volumes maiores está disponível uma embalagem alternativa.
- 300 ml (5 frascos x 60 ml) com 5 seringas x 5 ml com graduações de 0,1 ml  
Para volumes superiores a 2 ml. Para volumes menores está disponível uma embalagem alternativa.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/003

EU/1/01/172/009

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 março 2001

Data da última renovação: 20 março 2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lopinavir coformulado com 50 mg de ritonavir, como potenciador farmacocinético.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Vermelho com a gravação “AL” num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Kaletra é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de adultos, adolescentes e crianças com mais de 2 anos de idade com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

A escolha de Kaletra para tratar doentes infetados pelo VIH-1, que receberam anteriormente inibidores da protease, deve basear-se nos testes individuais de resistência viral e no historial de tratamento dos doentes (ver secções 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Kaletra deve ser receitado por médicos com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Os comprimidos de Kaletra devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

#### Posologia

##### *Adultos e adolescentes*

A posologia padrão recomendada de Kaletra comprimidos é de 400/100 mg (dois comprimidos de 200/50 mg), duas vezes ao dia, tomados com ou sem alimentos. Em doentes adultos, nos casos em que é considerada necessária a administração uma vez ao dia para tratamento do doente, Kaletra comprimidos pode ser administrado numa dose de 800/200 mg (quatro comprimidos de 200/50 mg), uma vez ao dia, com ou sem alimentos. A administração uma vez ao dia deve limitar-se aos doentes adultos que apresentem apenas um número muito reduzido de mutações associadas ao inibidor da protease (IP) (isto é, menos de 3 mutações ao IP, em linha com os resultados do ensaio clínico, ver secção 5.1 para descrição completa da população) e deve ter em consideração o risco de uma menor sustentabilidade da supressão virológica (ver secção 5.1) e um risco mais elevado de diarreia (ver secção 4.8) comparativamente com a posologia padrão recomendada de duas vezes ao dia. Está disponível uma solução oral para os doentes com dificuldades de deglutição. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Kaletra solução oral para instruções posológicas.

### *População pediátrica (2 anos de idade ou mais)*

A dose de Kaletra comprimidos no adulto (400/100 mg, duas vezes ao dia) pode ser usada em crianças com peso igual ou superior a 40 kg ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC)\* superior a 1,4 m<sup>2</sup>. Para crianças com peso inferior a 40 kg ou com uma ASC entre 0,5 e 1,4 m<sup>2</sup> e que conseguem engolir comprimidos, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Kaletra 100 mg / 25 mg comprimidos. Para crianças que não conseguem engolir comprimidos, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Kaletra solução oral. Com base nos dados atuais disponíveis, Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em doentes pediátricos (ver secção 5.1).

\*A área de superfície corporal pode ser calculada de acordo com a seguinte equação:

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

### *Crianças com menos de 2 anos de idade*

A segurança e eficácia de Kaletra em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### *Terapêutica concomitante: Efavirenz ou nevirapina*

O quadro seguinte contém orientações posológicas para Kaletra comprimidos ou solução oral, com base na ASC, quando usado em associação com efavirenz ou nevirapina, em crianças.

<b>Orientações posológicas pediátricas na utilização concomitante com efavirenz ou nevirapina</b>	
Área de Superfície Corporal (m <sup>2</sup> )	Dose recomendada de lopinavir/ritonavir (mg ou ml), 2 vezes ao dia*.
≥ 0,5 a < 0,8	200/50 mg comprimidos
≥ 0,8 a < 1,2	300/75 mg comprimidos
≥ 1,2 a < 1,4	400/100 mg comprimidos
≥ 1,4	6,5 ml de solução oral**

\* Os comprimidos de Kaletra não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

\*\* Consultar o RCM de Kaletra solução oral para recomendações posológicas.

Kaletra 200/50 mg comprimidos pode também ser considerado isolado ou em associação com Kaletra 100/25 mg comprimidos, para atingir a posologia recomendada.

### *Compromisso hepático*

Em doentes infetados pelo VIH com compromisso hepático ligeiro a moderado, observou-se um aumento de aproximadamente 30% na exposição a lopinavir, mas não se espera que seja de relevância clínica (ver secção 5.2). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave. Kaletra não pode ser administrado nestes doentes (ver secção 4.3).

### *Compromisso renal*

Dado que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas nos doentes com compromisso renal. Dado que lopinavir e ritonavir têm elevada ligação às proteínas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

### *Gravidez e pós-parto*

- Não é necessário ajuste de dose de lopinavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto.
- A administração uma vez ao dia de lopinavir/ritonavir não é recomendada em mulheres grávidas devido a ausência de dados farmacocinéticos e clínicos.

## Modo de administração

Os comprimidos de Kaletra são administrados por via oral e devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Os comprimidos de Kaletra podem ser tomados com ou sem alimentos.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Insuficiência hepática grave.

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores da isoforma CYP3A do citocromo P450. Kaletra não deve ser administrado concomitantemente com fármacos que dependem grandemente da CYP3A para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estes medicamentos incluem:

<b>Classe de Medicamento</b>	<b>Medicamentos na classe</b>	<b>Fundamentação</b>
<b>Níveis aumentados do medicamento concomitante</b>		
Antagonistas dos recetores Alfa <sub>1</sub> -adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave. A administração concomitante com alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.5).
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, dronedarona	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona e dronedarona. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outras reações adversas graves (ver secção 4.5).
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico. A administração concomitante com ácido fusídico é contraindicada nas infeções dermatológicas (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinib que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.5).
Medicamentos antigota	Colquicina	Concentrações plasmáticas aumentadas de colquicina. Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).

Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos (ver secção 4.5).
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.5).
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da cravagem do centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquémia (ver secção 4.5).
Modificadores da motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.5).
Antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C	Elbasvir/grazoprevir	Risco aumentado de elevação da alanina aminotransferase (ALT) (ver secção 4.5).
Agentes modificadores dos lípidos		
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte, aumentando o risco de miopatia incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP)	Lomitapida	Concentrações plasmáticas aumentadas de lomitapida (ver secção 4.5).
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentando o potencial para acontecimentos adversos associados ao sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5)

Sedativos/hipnóticos	Midazolam por via oral, triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5.
<b>Níveis diminuídos do medicamento lopinavir/ritonavir</b>		
Preparações de plantas medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos de lopinavir e ritonavir (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### *Doentes com patologias subjacentes*

##### Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Kaletra não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas subjacentes significativas. Kaletra está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado para desenvolverem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o RCM destes Medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica, apresentam uma frequência aumentada de anomalias na função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada e devem ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se existir evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve considerar-se a interrupção ou a suspensão do tratamento.

Foram descritas transaminases elevadas com ou sem níveis elevados de bilirrubina em doentes VIH-1 mono-infetados e em indivíduos tratados para a profilaxia pós-exposição, logo aos 7 dias após o início de lopinavir/ritonavir juntamente com outros fármacos antirretrovirais. Em alguns casos a disfunção hepática foi grave.

Devem efetuar-se análises laboratoriais adequadas antes do início do tratamento com lopinavir/ritonavir e efetuada monitorização cuidadosa durante o tratamento.

##### Compromisso renal

Visto que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas em doentes com compromisso renal. Dado que lopinavir e ritonavir possuem elevada ligação às proteínas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

##### Hemofilia

Em doentes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores de protease foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo aparecimento espontâneo de hematomas e hemartroses. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados foi possível continuar ou, caso tivesse sido interrompido, reintroduzir o tratamento com os inibidores da protease. Foi evocada uma relação de causalidade, embora o mecanismo de ação não esteja esclarecido. Deste modo os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

### Pancreatite

Foram descritos casos de pancreatite em doentes tratados com Kaletra, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Na maioria destes casos os doentes tinham antecedentes de pancreatite e/ou tratamento concomitante com outros medicamentos associados à pancreatite. Aumentos consideráveis nos triglicéridos são um fator de risco para desenvolvimento de pancreatite. Doentes com doença por VIH avançada podem estar em risco de triglicéridos elevados e pancreatite.

Deve considerar-se a possibilidade de pancreatite no caso de sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou alterações nos valores laboratoriais (tais como valores séricos aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de ocorrência de pancreatite. Os doentes que apresentam estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e o tratamento com Kaletra suspenso, no caso de um diagnóstico de pancreatite (ver secção 4.8).

### Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reconstituição imunológica; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

### Prolongamento do intervalo PR

Lopinavir/ritonavir mostrou causar prolongamento do intervalo PR, modesto e assintomático, em alguns adultos saudáveis. Foram notificados casos raros de bloqueio aurículo-ventricular de 2º ou 3º grau em doentes tratados com lopinavir/ritonavir com doença cardíaca estrutural subjacente e anomalias preexistentes no sistema de condução, ou em doentes tratados com medicamentos com reconhecida capacidade para prolongarem o intervalo PR (por ex. verapamilo ou atazanavir). Kaletra deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

### *Interações medicamentosas*

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores da isoforma CYP3A do P450. É provável que Kaletra aumente as concentrações plasmáticas dos medicamentos que são essencialmente metabolizados pela CYP3A. Estes aumentos nas concentrações plasmáticas dos medicamentos

administrados concomitantemente podem aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e acontecimentos adversos (ver secções 4.3 e 4.5).

Inibidores potentes do CYP3A4, tais como os inibidores da protease, podem aumentar a exposição a bedaquilina, o que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina. Por conseguinte, a associação de bedaquilina com lopinavir/ritonavir deve ser evitada. No entanto, se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com lopinavir/ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.5 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina).

A coadministração de delamanid com um inibidor potente do CYP3A (como lopinavir/ritonavir) pode aumentar a exposição ao metabolito de delamanid, que tem sido associado a prolongamento do intervalo QTc. Por conseguinte, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com lopinavir/ritonavir, recomenda-se a monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.5 e consultar o RCM de delamanid).

Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e inibidores fortes do CYP3A como ritonavir. A administração concomitante com colquicina é contraindicada em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.5).

A associação de Kaletra com:

- tadalafil, indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, não é recomendada (ver secção 4.5);
- riociguat não é recomendada (ver secção 4.5);
- ácido fusídico nas infeções osteo-articulares não é recomendada (ver secção 4.5);
- salmeterol não é recomendada (ver secção 4.5);
- rivaroxabano não é recomendada (ver secção 4.5).

Não é recomendada a associação de Kaletra com atorvastatina. Se o uso de atorvastatina for considerado absolutamente necessário, deverá ser administrada a dose mais baixa possível de atorvastatina com monitorização cuidadosa da segurança. Também tem de se ter precaução e deverá considerar-se uma redução nas doses, se Kaletra for usado concomitantemente com rosuvastatina. Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se a utilização de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

#### Inibidores da PDE5

Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes tratados com Kaletra. Espera-se que a administração concomitante de Kaletra com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em acontecimentos adversos associados como por exemplo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.5). Está contraindicado o uso concomitante de avanafil ou vardenafil e lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3). Está contraindicado o uso concomitante de sildenafil usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com Kaletra (ver secção 4.3).

Tem de se ter especial precaução ao prescrever Kaletra e medicamentos que se sabe induzirem prolongamento do intervalo QT, tais como: clorofenamina, quinidina, eritromicina, claritromicina. De facto, Kaletra pode aumentar as concentrações dos medicamentos administrados concomitantemente, o que pode resultar num aumento de reações adversas cardíacas associadas. Nos estudos pré-clínicos foram descritos efeitos cardíacos com Kaletra; por conseguinte, os potenciais efeitos cardíacos de Kaletra não podem ser atualmente excluídos (ver secções 4.8 e 5.3).

A administração concomitante de Kaletra com rifampicina não é recomendada. A rifampicina usada em associação com Kaletra provoca grandes reduções nas concentrações de lopinavir que, por sua vez, pode diminuir significativamente o efeito terapêutico de lopinavir. Pode conseguir-se exposição adequada a lopinavir/ritonavir quando é usada uma dose mais elevada de Kaletra, mas esta está



associada a um risco mais elevado de toxicidade hepática e gastrointestinal. Por conseguinte, esta administração concomitante deve ser evitada, a não ser quando considerada absolutamente necessária (ver secção 4.5).

Não se recomenda a utilização concomitante de Kaletra com fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, tal como budesonida e triamcinolona, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (ver secção 4.5).

#### *Outros*

Kaletra não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA. Os doentes tratados com Kaletra ainda podem desenvolver infeções ou outras doenças associadas ao VIH e SIDA.

#### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores *in vitro* da isoforma CYP3A do citocromo P450. A administração concomitante de Kaletra e medicamentos essencialmente metabolizados pela CYP3A pode originar aumento das concentrações plasmáticas do outro medicamento, que podem aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. Kaletra não inibe a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2, em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.3).

*In vivo*, Kaletra mostrou induzir o seu próprio metabolismo e aumentar a biotransformação de alguns fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo CYP2C9 e CYP2C19) e por glucuronidação. Isto pode originar diminuição das concentrações plasmáticas e potencial diminuição da eficácia dos medicamentos administrados concomitantemente.

Os medicamentos que estão especificamente contraindicados, por se esperar interação importante e potencial para o desenvolvimento de acontecimentos adversos graves, estão descritos na secção 4.3.

Todos os estudos de interação, quando não indicado em contrário, foram efetuados com Kaletra cápsulas, o que dá uma exposição a lopinavir aproximadamente 20% inferior à dos comprimidos 200/50 mg.

As interações conhecidas e teóricas com antirretrovirais específicos e medicamentos não antirretrovirais são descritas no quadro seguinte. Esta lista não se destina a ser inclusiva ou abrangente. Devem ser consultados os RCM individuais.

#### *Quadro de interações*

As interações entre Kaletra e medicamentos coadministrados estão descritas no quadro abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, uma vez ao dia como “QD”, duas vezes ao dia como “BID” e três vezes ao dia como “TID”).

Salvo indicado em contrário, os estudos descritos abaixo foram efetuados com a posologia recomendada de lopinavir/ritonavir (isto é, 400/100 mg, duas vezes ao dia).

<b>Medicamento coadministrado por área terapêutica</b>	<b>Efeitos nos níveis do fármaco</b>  <b>Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>  <b>Mecanismo de interação</b>	<b>Recomendação clínica relativa à coadministração com Kaletra</b>
<b><i>Fármacos Antirretrovirais</i></b>		
<b><i>Inibidores Nucleósidos/Nucleótidos da transcriptase reversa (NRTIs)</i></b>		
Lamivudina	Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: As concentrações podem estar diminuídas devido ao aumento da glucuronidação pelo lopinavir/ritonavir.	Desconhece-se o significado clínico das concentrações diminuídas de abacavir e zidovudina.
Tenofovir disoproxil fumarato (DF), 300 mg QD  (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose. Concentrações mais elevadas de tenofovir podem potenciar os acontecimentos adversos de tenofovir, incluindo alterações renais.
<b><i>Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs)</i></b>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Ver secção 4.2 para recomendações posológicas de Kaletra ou considerar terapêutica alternativa. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com efavirenz.
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Ver secção 4.2 para recomendações posológicas de Kaletra ou considerar terapêutica alternativa. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com nevirapina.
Etravirina  (Lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Rilpivirina  (Lopinavir/ritonavir cápsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inibição das enzimas da CYP3A)	O uso concomitante de Kaletra com rilpivirina causa um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina mas não é necessário ajuste da dose.
<b><i>Antagonistas do CCR5 do VIH</i></b>		

Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A dose de maraviroc deve ser reduzida para 150 mg duas vezes ao dia durante a coadministração com Kaletra 400/100 mg duas vezes ao dia.
<i>Inibidor da Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Coadministração com outros inibidores da protease do VIH (Ips)</i> Segundo as orientações de tratamento atuais, geralmente não é recomendada a terapêutica dupla com inibidores da protease.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ou  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: As concentrações de amprenavir estão significativamente diminuídas.	A coadministração de doses aumentadas de fosamprenavir (1400 mg, BID) com Kaletra solução oral (533/133 mg BID), em doentes previamente tratados com inibidores da protease resultou numa incidência mais elevada de acontecimentos adversos gastrointestinais e aumento dos triglicéridos com o regime de associação, sem aumentos na eficácia virológica, quando comparado com doses padrão de fosamprenavir/ritonavir. Não se recomenda a administração concomitante destes medicamentos. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com amprenavir.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Não é recomendada a administração concomitante destes medicamentos.
<i>Antiácidos</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Ranitidina (150 mg dose única)	Ranitidina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Antagonistas dos recetores Alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de alfuzosina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3) porque a toxicidade relacionada com a alfuzosina, incluindo hipotensão, pode estar aumentada.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Risco aumentado de efeitos indesejáveis (depressão	Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos indesejáveis (especialmente depressão

	respiratória, sedação) devido a concentrações plasmáticas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	respiratória mas também sedação) quando fentanilo é administrado concomitantemente com Kaletra.
<i>Antianginosos</i>		
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3)
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e amiodarona ou dronedarona é contraindicada (ver secção 4.3) uma vez que o risco de arritmias ou outras reações adversas graves pode estar aumentado.
Digoxina	Digoxina: As concentrações plasmáticas podem aumentar devido a inibição da glicoproteína-P pelo lopinavir/ritonavir. O nível aumentado de digoxina pode diminuir ao longo do tempo, quando se desenvolve indução da P-gp.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações de digoxina, se disponíveis, quando Kaletra e digoxina são administrados concomitantemente. Deve ter-se especial precaução ao prescrever Kaletra em doentes tratados com digoxina, porque se prevê que o efeito inibitório agudo de ritonavir na P-gp aumente significativamente os níveis de digoxina. A iniciação de digoxina nos doentes previamente tratados com Kaletra pode resultar em aumentos mais baixos do que o esperado nas concentrações de digoxina.
Bepridilo, Lidocaína Sistémica, e Quinidina	Bepridilo, Lidocaína Sistémica, Quinidina: As concentrações podem estar aumentadas quando coadministrados com lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações do fármaco, quando disponíveis.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Esperam-se aumentos moderados na AUC de claritromicina devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Nos doentes com compromisso renal (CrCL <30 ml/min) deve ser considerada redução na dose de claritromicina (ver secção 4.4). Recomenda-se precaução ao administrar claritromicina com Kaletra em doentes com compromisso da função renal ou hepática.
<i>Antineoplásicos e inibidores de cinase</i>		
Abemaciclib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir.	A coadministração de abemaciclib e Kaletra deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib

		para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com abemaciclib.
Apalutamida	<p>A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e poderá levar a uma diminuição da exposição ao lopinavir/ritonavir.</p> <p>As concentrações séricas de apalutamida podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>A diminuição da exposição a Kaletra pode resultar na potencial perda de resposta virológica. Além disso, a coadministração de apalutamida e Kaletra pode resultar em acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões, devido aos níveis mais elevados de apalutamida. A utilização concomitante de Kaletra com apalutamida não é recomendada.</p>
Afatinib  (Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	<p>Afatinib: AUC: ↑ C<sub>max</sub>: ↑</p> <p>A extensão do aumento depende do momento da administração de ritonavir.</p> <p>Devido à inibição de BCRP (proteína de resistência do cancro da mama/ABCG2) e à inibição aguda da P-gp pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Precaução ao administrar afatinib com Kaletra. Consultar o RCM de afatinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.</p>
Ceritinib	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Precaução ao administrar ceritinib com Kaletra. Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.</p>
A maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	<p>A maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina: Risco aumentado de acontecimentos adversos devido a concentrações séricas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Monitorização cuidadosa da tolerância destes fármacos antineoplásicos.</p>
Encorafenib	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>A coadministração de encorafenib com Kaletra pode aumentar a exposição ao encorafenib, o que pode resultar no aumento do risco de toxicidade, incluindo do risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se Kaletra tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente</p>

		monitorizados por questões de segurança.
Fostamatinib	Aumento na exposição ao metabolito de fostamatinib R406.	A coadministração de fostamatinib com Kaletra pode aumentar a exposição ao metabolito de fostamatinib R406, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações de redução da dose, se ocorrerem tais acontecimentos.
Ibrutinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de ibrutinib e Kaletra pode aumentar a exposição a ibrutinib, o que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco e se Kaletra tiver de ser utilizado, a dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à toxicidade.
Neratinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir.	A utilização concomitante de neratinib com Kaletra não é recomendada devido ao potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).
Venetoclax	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax).</p> <p>Nos doentes que completaram a fase de aumento de dose e estão a receber uma dose diária estável de venetoclax, a dose de venetoclax deve ser reduzida em pelo menos 75% quando utilizada com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para recomendações de dose). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados</p>

		em relação a sinais de toxicidade com venetoclax.
<i>Anticoagulantes</i>		
Varfarina	Varfarina: As concentrações podem ser afetadas quando coadministrada com lopinavir/ritonavir devido a indução da CYP2C9.	Recomenda-se a monitorização da INR (razão normalizada internacional).
Rivaroxabano (Ritonavir 600 mg duas vezes ao dia)	Rivaroxabano: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de rivaroxabano e Kaletra pode aumentar a exposição a rivaroxabano, a qual pode aumentar o risco de hemorragia. A utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes recebendo tratamento concomitante com Kaletra (ver secção 4.4).
Dabigatrano etexilato, Edoxabano	Dabigatrano etexilato, Edoxabano: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A monitorização clínica e/ou a redução de dose dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) deve ser considerada quando um ACOD transportado pela P-gp mas não metabolizado pela CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com Kaletra.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Fenitoína	Fenitoína: As concentrações em estado estacionário estavam moderadamente diminuídas devido à indução da CYP2C9 e da CYP2C19 pelo lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: As concentrações estão diminuídas devido a indução da CYP3A pela fenitoína.	Precaução ao administrar fenitoína com Kaletra. Os níveis de fenitoína devem ser monitorizados quando coadministrada com Kaletra. Quando coadministrado com fenitoína, pode ser necessário um aumento na dose de Kaletra. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com fenitoína.

Carbamazepina e Fenobarbital	<p>Carbamazepina: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela carbamazepina e fenobarbital.</p>	<p>Precaução ao administrar carbamazepina ou fenobarbital com Kaletra.</p> <p>Os níveis de carbamazepina e fenobarbital devem ser monitorizados quando foram coadministrados com Kaletra. Quando coadministrado com carbamazepina ou fenobarbital, pode considerar-se um aumento na dose de Kaletra. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica.</p> <p>Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com carbamazepina e fenobarbital.</p>
Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Devido à indução da glucuronidação da lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a um decréscimo do efeito do VPA quando Kaletra e ácido valproico ou valproato são utilizados concomitantemente.</p> <p><u>Em doentes a iniciar ou interromper Kaletra enquanto tomam atualmente dose de manutenção de lamotrigina:</u> poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se Kaletra for adicionado, ou reduzir se Kaletra for interrompido; deste modo, deve ser efetuada monitorização da lamotrigina plasmática, em particular antes e durante 2 semanas após o início ou interrupção de Kaletra, de forma a verificar se é necessário proceder a um ajuste de dose de lamotrigina.</p> <p><u>Em doentes que estejam atualmente a tomar Kaletra e a iniciar lamotrigina:</u> não deverão ser necessários ajustes de dose ao escalonamento de dose recomendado de lamotrigina.</p>
<i>Antidepressivos e Ansiolíticos</i>		
Trazodona dose única (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4-vezes</p> <p>Após a coadministração de trazodona e ritonavir observaram-se acontecimentos adversos de náusea, tonturas, hipotensão e síncope.</p>	<p>Desconhece-se se a associação de Kaletra causa um aumento semelhante na exposição à trazodona. A associação deve ser usada com precaução e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.</p>



<i>Antifúngicos</i>		
Cetoconazol e Itraconazol	Cetoconazol, Itraconazol: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomendam doses elevadas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).
Voriconazol	Voriconazol: As concentrações podem estar diminuídas.	A coadministração de voriconazol e uma dose baixa de ritonavir (100 mg BID) como acontece em Kaletra deve ser evitada, a menos que uma avaliação do risco/benefício para o doente justifique o uso de voriconazol.
<i>Medicamentos antigota</i>		
Colquicina dose única (Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	Colquicina: AUC: ↑ 3-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-vezes Devido à inibição da P-gp e/ou CYP3A4 pelo ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra com colquicina em doentes com compromisso renal e/ou hepático é contraindicada devido a um potencial aumento de reações graves e/ou que colocam a vida em risco tais como toxicidade neuromuscular relacionada com a colquicina (incluindo rabdomiólise) (ver secções 4.3 e 4.4). Se for necessário tratamento com Kaletra, recomenda-se uma redução na dose de colquicina ou uma interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de colquicina.
<i>Anti-histamínicos</i>		
Astemizol Terfenadina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de Kaletra com astemizol e terfenadina é contraindicada devido ao risco aumentado de arritmias graves causadas por estes medicamentos (ver secção 4.3).
<i>Anti-infecciosos</i>		
Ácido fusídico	Ácido fusídico: As concentrações podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A coadministração de Kaletra com ácido fusídico é contraindicada nas indicações dermatológicas devido ao risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com o ácido fusídico, especialmente rabdomiólise (ver secção 4.3). Quando usado nas infeções osteo-articulares, quando a coadministração for inevitável, recomenda-se fortemente monitorização clínica rigorosa dos acontecimentos adversos musculares (ver secção 4.4).

<i>Antimicobacterianos</i>		
<p>Bedaquilina (dose única)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose múltipla)</p>	<p>Bedaquilina: AUC: ↑ 22% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Pode ser observado um efeito mais pronunciado nas exposições plasmáticas de bedaquilina durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.</p> <p>A inibição do CYP3A4 é provavelmente devida a lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Devido ao risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina, a associação de bedaquilina e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com Kaletra deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (metabolito ativo de delamanid): AUC: ↑ 30%</p> <p>Pode ser observado um efeito mais pronunciado na exposição a DM-6705 durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado a DM-6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com Kaletra, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).</p>
<p>Rifabutina, 150 mg QD</p>	<p>Rifabutina (substância original e metabolito ativo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7-vezes C<sub>max</sub>: ↑ 3,5-vezes</p>	<p>Quando administrada com Kaletra a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg três vezes por semana nos dias estabelecidos (por exemplo 2<sup>a</sup> feira – 4<sup>a</sup> feira – 6<sup>a</sup> feira). Recomenda-se aumentar a monitorização das reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte por se esperar um aumento na exposição a rifabutina. Recomenda-se redução adicional na dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana nos dias estabelecidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg três vezes por semana não é tolerada. Não esquecer que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, levando por conseguinte a um risco de resistência à rifamicina e um fracasso no tratamento. Não é necessário ajuste na dose de Kaletra.</p>

Rifampicina	Lopinavir: Podem observar-se grandes reduções nas concentrações de lopinavir devido a indução da CYP3A pela rifampicina.	Não é recomendada a coadministração de Kaletra com rifampicina porque a redução nas concentrações de lopinavir pode, por sua vez, diminuir significativamente o efeito terapêutico de lopinavir. Um ajuste na dose de Kaletra 400 mg/400 mg (isto é, Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg), duas vezes ao dia, permitiu compensar o efeito indutor da CYP 3A4 pela rifampicina. No entanto, esse ajuste de dose pode estar associado a aumentos nas ALT/AST e aumento nos problemas gastrointestinais. Por conseguinte, esta coadministração deve ser evitada, a não ser quando considerada absolutamente necessária. Se esta coadministração for considerada inevitável, pode ser administrada uma dose aumentada de Kaletra 400 mg/400 mg, duas vezes ao dia, com rifampicina com vigilância cuidadosa da segurança e do tratamento. A dose de Kaletra pode ser aumentada somente após o início do tratamento com rifampicina (ver secção 4.4).
<i>Antipsicóticos</i>		
Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de lurasidona aumentem.	A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).
Pimozida	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de pimozida aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e pimozida é contraindicada, pois pode aumentar o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.3).
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina.

<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam	Midazolam Oral: AUC: ↑ 13-vezes Midazolam Parentérico: AUC: ↑ 4-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	Kaletra não deve ser coadministrado com midazolam por via oral (ver secção 4.3), devendo ter-se precaução com a administração concomitante de Kaletra e midazolam por via parentérica. Se Kaletra for coadministrado com midazolam por via parentérica, a administração deve ser feita numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a assegurar uma monitorização clínica rigorosa e tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado ajuste na dose de midazolam especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<i>Agonistas dos recetores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos (longa ação)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: As concentrações podem aumentar devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A associação pode resultar em risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, a coadministração de Kaletra com salmeterol não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>		
Felodipina, Nifedipina, e Nicardipina	Felodipina, Nifedipina, Nicardipina: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização clínica da terapêutica e dos efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Kaletra.
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela dexametasona.	Recomenda-se monitorização clínica da eficácia antiviral quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Kaletra.

Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Propionato de fluticasona 50 µg por via nasal, 4 vezes ao dia: Concentrações plasmáticas ↑ Níveis de cortisol ↓ 86%	Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo, budesonida e triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Kaletra e estes glucocorticoides, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve ser considerada uma redução na dose de glucocorticoide, com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato para a CYP3A4 (por exemplo beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose pode ter de realizar-se por um período de tempo mais longo.
<i>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	O uso de avanafil com Kaletra é contraindicado (ver secção 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	<u>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar:</u> A coadministração de Kaletra com sildenafil é contraindicada (ver secção 4.3). A

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	coadministração de Kaletra com tadalafil não é recomendada.  <u>Para a disfunção erétil:</u> Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil em doentes tratados com Kaletra, aumentando a monitorização dos acontecimentos adversos incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.4). Quando coadministrado com Kaletra, as doses de sildenafil não devem exceder 25 mg em 48 horas e as doses de tadalafil não devem exceder 10 mg cada 72 horas.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado o uso de vardenafil com Kaletra (ver secção 4.3).
<i>Derivados da Cravagem do Centeio</i>		
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e derivados da cravagem do centeio é contraindicada, pois pode levar a toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasma e isquémia (ver secção 4.3).
<i>Modificadores da motilidade GI</i>		
Cisaprida	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e cisaprida é contraindicada, devido ao risco aumentado de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.3).
<i>Antivirais de ação direta contra o VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-vezes C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-vezes  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-vezes C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-vezes  (combinação de mecanismos incluindo inibição da CYP3A)  Lopinavir: ↔	A administração concomitante de elbasvir/grazoprevir com Kaletra é contraindicada (ver secção 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e Kaletra não é recomendada devido ao risco aumentado de elevações na

		ALT associado a um aumento na exposição a glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	As concentrações séricas de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B1/3 pelo lopinavir/ritonavir. Contudo, apenas o aumento na exposição a voxilaprevir é considerado clinicamente relevante.	Não é recomendada a coadministração de Kaletra e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inibidores da protease do VHC</i>		
Simeprevir 200 mg por dia (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-vezes C <sub>min</sub> : ↑ 14,4-vezes	Não é recomendada a coadministração de Kaletra e simeprevir.
<i>Preparações de plantas medicinais</i>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pelo hipericão.	As preparações de plantas medicinais com hipericão não devem ser associadas a lopinavir e ritonavir. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deve suspender a sua administração e, se possível, verificar os níveis virais. Os níveis de lopinavir e ritonavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida. Pode ser necessário ajustar a dose de Kaletra. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão (ver secção 4.3). Por conseguinte, Kaletra pode ser iniciado com segurança 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão.
<i>Imunossupressores</i>		
Ciclosporina, Sirolímus (rapamicina), e Tacrolímus	Ciclosporina, Sirolímus (rapamicina), Tacrolímus: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas até estabilização dos níveis plasmáticos destes medicamentos.
<i>Antidislipidémicos</i>		
Lovastatina e Sinvastatina	Lovastatina, Sinvastatina: Concentrações plasmáticas marcadamente aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Dado que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA reductase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, está contraindicada a associação destes medicamentos com Kaletra (ver secção 4.3).
<i>Agentes modificadores dos lípidos</i>		
Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição a lomitapida, com inibidores fortes a aumentarem a exposição	A utilização concomitante de Kaletra com lomitapida é contraindicada (consultar o Resumo das Características do

	aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A por lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem.	Medicamento de lomitapida) (ver secção 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomenda a associação de Kaletra com atorvastatina. Se a utilização de atorvastatina for absolutamente necessária, deve ser administrada a dose mais baixa possível com monitorização cuidadosa da segurança (ver secção 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 5-vezes Embora a rosuvastatina seja fracamente metabolizada pela CYP3A4, observou-se um aumento nas suas concentrações plasmáticas. O mecanismo da sua interação pode resultar da inibição das proteínas de transporte.	Quando Kaletra é coadministrado com rosuvastatina deve ser tida precaução e deve ser considerada redução da dose (ver secção 4.4).
Fluvastatina ou Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: Não se espera interação clínica relevante. A pravastatina não é metabolizada pela CYP450. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pela CYP2C9.	Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se fluvastatina ou pravastatina.
<i>Opióides</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Metadona	Metadona: ↓	Recomenda-se monitorização das concentrações plasmáticas de metadona.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Em caso de coadministração de Kaletra com contraceptivos contendo etinilestradiol (independentemente da formulação contraceptiva, por exemplo oral ou adesivo), devem ser usados métodos contraceptivos adicionais.
<i>Cessação tabágica</i>		
Bupropiom	Bupropiom e o seu metabolito ativo, hidroxibupropiom: AUC e C <sub>max</sub> ↓ ~50%  Este efeito pode ser devido a indução do metabolismo de bupropiom.	Se a coadministração de Kaletra com bupropiom for considerada inevitável, a mesma deve ser feita com monitorização clínica rigorosa da eficácia do bupropiom, não excedendo a posologia recomendada, apesar da indução observada.
<i>Terapêutica de substituição da hormona da tiroide</i>		



Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina.	A hormona estimuladora da tireoide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com lopinavir/ritonavir.
<i>Vasodilatadores</i>		
Bosentano	<p>Lopinavir-ritonavir: As concentrações plasmáticas de lopinavir/ritonavir podem diminuir devido à indução da CYP3A4 pelo bosentano.</p> <p>Bosentano: AUC: ↑ 5-vezes C<sub>max</sub>: ↑ 6-vezes Inicialmente, bosentano C<sub>min</sub>: ↑ aproximadamente 48-vezes. Devido à inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	Precaução ao administrar Kaletra com bosentano. Quando Kaletra é administrado concomitantemente com bosentano, a eficácia do tratamento VIH deve ser monitorizada e os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente à toxicidade do bosentano, especialmente durante a primeira semana da coadministração.
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de riociguat com Kaletra não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).
<i>Outros medicamentos</i>		
Com base nos perfis metabólicos conhecidos, não se esperam interações clinicamente importantes entre Kaletra e dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol.		

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

De uma forma geral, ao decidir sobre a utilização de fármacos antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e consequentemente para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, deverão ser tidos em consideração os dados em animais assim como a experiência clínica na mulher grávida, de modo a caracterizar a segurança para o feto.

Lopinavir/ritonavir foi avaliado em mais de 3000 mulheres durante a gravidez, incluindo mais de 1000 durante o primeiro trimestre.

Na vigilância pós-comercialização através do “Antiretroviral Pregnancy Registry”, iniciado em janeiro de 1989, não foi descrito um risco aumentado de anomalias à nascença decorrentes da exposição a Kaletra entre mais de 1000 mulheres expostas durante o primeiro trimestre. A prevalência de anomalias à nascença por trimestre de exposição a lopinavir é comparável à prevalência observada na população geral. Não se observou qualquer padrão de anomalias à nascença sugestivo de uma etiologia comum. Estudos efetuados em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Com base nos dados mencionados, o risco de malformações é pouco provável nos humanos. Lopinavir pode ser utilizado durante a gravidez se clinicamente necessário.

##### Amamentação

Estudos efetuados em ratos revelaram que lopinavir é excretado no leite. Desconhece-se se este fármaco é excretado no leite humano. De uma forma geral, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus bebés, de modo a evitar a transmissão do VIH.

##### Fertilidade

Estudos efetuados em animais não revelaram quaisquer efeitos na fertilidade. Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de lopinavir/ritonavir na fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados que foram notificadas náuseas durante o tratamento com Kaletra (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### a. Resumo do perfil de segurança

A segurança de Kaletra foi investigada em estudos de Fase II-IV, em mais de 2600 doentes, dos quais mais de 700 receberam uma dose de 800/200 mg (6 cápsulas ou 4 comprimidos) uma vez ao dia. Em alguns estudos, Kaletra foi usado em associação com efavirenz ou nevirapina, juntamente com análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs).

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento com Kaletra, durante os ensaios clínicos, foram diarreia, náuseas, vômitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. O risco de diarreia pode ser maior com a administração de Kaletra uma vez ao dia. No início do tratamento pode ocorrer diarreia, náuseas e vômitos, enquanto hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia podem ocorrer mais tarde. Os acontecimentos adversos que surgem com o tratamento levaram à interrupção prematura do estudo em 7% dos doentes nos estudos de Fase II-IV.

É importante referir que foram descritos casos de pancreatite em doentes recebendo Kaletra, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Além disso, durante o tratamento com Kaletra foram descritos aumentos raros no intervalo PR (ver secção 4.4).

##### b. Quadro das reações adversas

*Reações adversas dos estudos clínicos e da experiência pós-comercialização em doentes adultos e pediátricos:*

Foram identificados os seguintes acontecimentos como reações adversas. A categoria de frequência inclui todos os acontecimentos notificados de intensidade moderada a grave, independentemente da avaliação individual de causalidade. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos e pós-comercialização em doentes adultos		
Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações	Muito frequentes	Infecção do trato respiratório superior
	Frequentes	Infecção do trato respiratório inferior, infecções da pele incluindo celulite, foliculite e furúnculos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia

Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema
	Pouco frequentes	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
Doenças endócrinas	Pouco frequente	Hipogonadismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Problemas na glucose sanguínea incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição de peso, diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Aumento de peso, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Ansiedade
	Pouco frequentes	Sonhos anormais, diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia (incluindo enxaqueca), neuropatia (incluindo neuropatia periférica), tonturas, insónias
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, convulsões, disgeusia, ageusia, tremor
Afeções oculares	Pouco frequentes	Diminuição visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Zumbidos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	Aterosclerose como por exemplo enfarte do miocárdio, bloqueio auriculoventricular, insuficiência da válvula tricúspide
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
	Pouco frequente	Trombose das veias profundas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas
	Frequentes	Pancreatite <sup>1</sup> , vômitos, doença do refluxo gastroesofágico, gastroenterite e colite, dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, dispepsia, hemorroidas, flatulência
	Pouco frequentes	Hemorragia gastrointestinal incluindo úlcera gastrointestinal, duodenite, gastrite e rectorragia, estomatite e úlceras orais, incontinência fecal, obstipação, boca seca

Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatite incluindo aumento das AST, ALT e GGT
	Pouco frequentes	Icterícia, esteatose hepática, hepatomegalia, colangite, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea incluindo erupção maculopapular, dermatite/erupção incluindo eczema e dermatite seborreica, suores noturnos, prurido
	Pouco frequentes	Alopécia, capilarite, vasculite
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia, dor musculoesquelética incluindo artralgia e dor lombar, problemas musculares tais como fraqueza e espasmos
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, osteonecrose
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Depuração da creatinina diminuída, nefrite, hematúria
	Desconhecido	Nefrolitíase
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Disfunção erétil, problemas menstruais, amenorreia, menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga incluindo astenia

<sup>1</sup> Ver secção 4.4: pancreatite e lípidos

### c. Descrição de reações adversas selecionadas

Foi notificado síndrome de Cushing em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou intranasal; isto pode também acontecer com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo budesonida (ver secção 4.4 e 4.5).

Com os inibidores da protease foram notificadas creatina fosfoquinase (CPK) aumentada, mialgia, miosite e raramente rabdomiólise, particularmente em associação com análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa.

### Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram descritos casos de osteonecrose, especialmente em doentes com fatores de risco geralmente confirmados, doença VIH avançada ou exposição a longo prazo à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### d. População pediátrica

Em crianças com 2 anos de idade ou mais, a natureza do perfil de segurança é semelhante à observada nos adultos (ver Quadro na secção b).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

Até à data, a experiência no ser humano da sobredosagem aguda com Kaletra é limitada.

Os sinais clínicos adversos observados em cães incluíram salivação, emese e diarreia/fezes anormais. Os sinais de toxicidade observados em murganhos, ratos ou cães, incluíram diminuição de atividade, ataxia, emaciação, desidratação e tremores.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Kaletra. O tratamento da sobredosagem com Kaletra deve consistir de medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Se indicado, deverá fazer-se eliminação do fármaco não absorvido por meio de emese ou de lavagem gástrica. Pode também ser usada administração de carvão ativado para remover o fármaco não absorvido. Dado que Kaletra possui forte ligação às proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica para remoção significativa do fármaco.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistémico, antivirais para o tratamento de infeções pelo VIH, combinações, código ATC: J05AR10

#### Mecanismo de ação

Lopinavir proporciona a atividade antivírica de Kaletra. Lopinavir é um inibidor das proteases do VIH-1 e VIH-2. A inibição da protease do VIH evita a clivagem da poliproteína *gag-pol* produzindo vírus imaturos, não-infecciosos.

#### Efeitos no eletrocardiograma

O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado, aleatorizado, controlado com placebo e substância ativa (400 mg de moxifloxacina, uma vez ao dia) em 39 adultos saudáveis, nos quais foram efetuadas 10 medições durante 12 horas no Dia 3. As diferenças médias máximas (limite superior do intervalo de confiança de 95%) no QTcF do placebo foram de 3,6 (6,3) e 13,1 (15,8) para a dosagem de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg duas vezes ao dia e para a dosagem supraterapêutica de 800/200 mg duas vezes ao dia, respetivamente. O prolongamento do intervalo QRS induzido de 6 ms para 9,5 ms com a dose elevada de lopinavir/ritonavir (800/200 mg duas vezes ao dia) contribui para o prolongamento QT. Os dois regimes resultaram em exposições no Dia 3 que foram cerca de 1,5 e 3 vezes mais elevadas do que as observadas com as dosagens recomendadas de lopinavir/ritonavir, administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, no estado estacionário. Nenhum indivíduo apresentou um aumento no intervalo QTcF  $\geq 60$  milésimos de segundo (ms) comparativamente aos valores iniciais ou um intervalo QTcF que excedesse o limite potencialmente relevante do ponto de vista clínico de 500 milésimos de segundo (ms).

No mesmo estudo, ao Dia 3, também se observou um prolongamento modesto do intervalo PR nos indivíduos tratados com lopinavir/ritonavir. As alterações médias relativamente aos valores iniciais no

intervalo PR foram de 11,6 a 24,4 ms no intervalo de 12 horas após a administração. O intervalo PR máximo observado foi de 286 milésimos de segundo (ms) e não se observaram bloqueios cardíacos de segundo ou de terceiro grau (ver secção 4.4).

#### Atividade antivírica *in vitro*

A atividade antivírica *in vitro* de lopinavir contra estirpes laboratoriais e clínicas de VIH foi avaliada em, respetivamente, linhas de células linfoblásticas intensivamente infetadas e linfócitos do sangue periférico. Na ausência de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir contra 5 estirpes laboratoriais diferentes de VIH-1 foi de 19 nM. Na ausência e presença de 50% de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir contra o VIH-1<sub>IIIB</sub> em células MT4 foi, respetivamente, de 17 nM e 102 nM. Na ausência de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir foi de 6,5 nM contra vários isolados clínicos VIH-1.

#### Resistência

##### *Seleção da resistência *in vitro**

Os isolados de VIH-1 com reduzida sensibilidade a lopinavir foram selecionados *in vitro*. O VIH-1 foi posto em contacto *in vitro* com lopinavir isolado e com lopinavir mais ritonavir, em concentrações representativas para as concentrações plasmáticas observadas durante o tratamento com Kaletra. A análise genotípica e fenotípica dos vírus selecionados neste procedimento sugere que a presença de ritonavir, nestas concentrações, não influencia de forma mensurável a seleção de vírus resistentes a lopinavir.

Em geral, a caracterização *in vitro* da resistência cruzada fenotípica entre lopinavir e outros inibidores da protease sugere que a sensibilidade diminuída a lopinavir está intimamente relacionada com a diminuição de sensibilidade a ritonavir e indinavir, mas não está intimamente relacionada com a sensibilidade diminuída ao amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

##### *Análise da resistência em doentes não submetidos a tratamento ARV prévio*

Em estudos clínicos com um número limitado de isolados analisados, a seleção de resistência a lopinavir não foi observada em doentes não submetidos a tratamento prévio sem resistência significativa ao inibidor da protease na avaliação inicial. Ver descrição detalhada adicional dos estudos clínicos.

##### *Análise da resistência em doentes previamente tratados com Ips*

A seleção de resistência a lopinavir em doentes nos quais a terapêutica inicial com inibidores da protease falhou foi caracterizada através de análise dos isolados longitudinais de 19 indivíduos previamente tratados com inibidores da protease, em 2 estudos de Fase II e um estudo de Fase III, nos quais se observou supressão virológica incompleta ou *rebound* viral subsequente à resposta inicial a Kaletra e que demonstraram incrementos na resistência *in vitro* entre os valores iniciais e *rebound* (definido como emergência de novas mutações ou mudança de 2 vezes na suscetibilidade fenotípica a lopinavir). Foi mais comum o aumento de resistência nos indivíduos cujos isolados de base apresentavam várias mutações associadas ao inibidor da protease, mas suscetibilidade diminuída < 40 vezes a lopinavir na avaliação inicial. As mutações V82A, I54V e M46I surgiram com mais frequência. Também se observaram mutações L33F, I50V e V32I combinadas com I47V/A. Os 19 isolados demonstraram um aumento de 4,3 vezes na IC<sub>50</sub> comparativamente com os isolados da avaliação inicial (de 6,2 para 43 vezes, comparados com vírus tipo selvagem).

Correlação genotípica de reduzida sensibilidade fenotípica a lopinavir em vírus selecionados por outros inibidores da protease. Foi avaliada a atividade antivírica *in vitro* de lopinavir contra 112 isolados clínicos obtidos em doentes nos quais a terapêutica com um ou mais inibidores da protease falhou. Neste painel, as seguintes mutações na protease VIH foram associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. A EC<sub>50</sub> mediana de lopinavir contra isolados com 0–3, 4–5, 6–7 e 8–10 mutações nas posições acima referidas de aminoácidos foi, respetivamente, de 0,8, 2,7, 13,5 e 44,0 vezes mais elevada do que a EC<sub>50</sub> contra VIH tipo selvagem. Os 16 vírus que apresentaram uma alteração > 20 vezes na sensibilidade, continham todos mutações nas posições 10, 54, 63 mais 82 e/ou 84. Continham também uma mediana de 3 mutações nas posições de aminoácidos 20, 24, 46, 53, 71 e 90. Além das mutações descritas acima, observaram-se mutações V32I e I47A nos isolados *rebound*,

com suscetibilidade reduzida a lopinavir dos doentes previamente tratados com inibidores da protease que receberam tratamento com Kaletra e observaram-se mutações I47A e L76V nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida a lopinavir dos doentes tratados com Kaletra.

As conclusões relativas à importância de determinadas mutações ou padrões de mutação estão sujeitas a alteração com dados adicionais e recomenda-se que sejam sempre consultados os sistemas atuais de interpretação para análise dos resultados do teste de resistência.

*Atividade antivírica de Kaletra em doentes nos quais o tratamento com inibidores da protease falhou*  
A relevância clínica da reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir foi examinada pela avaliação da resposta virológica ao tratamento com Kaletra, relativamente ao genótipo e fenótipo viral de base, em 56 doentes nos quais o tratamento anterior com vários inibidores da protease falhou. A EC<sub>50</sub> de lopinavir contra os 56 isolados virais de base foi 0,6 a 96 vezes mais elevada do que a EC<sub>50</sub> contra o VIH tipo selvagem. Após 48 semanas de tratamento com Kaletra, efavirenz e análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, observou-se RNA VIH plasmático ≤ 400 cópias/ml em 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dos doentes com uma sensibilidade de base reduzida a lopinavir de, respetivamente, < 10 vezes, 10 a 40 vezes e > 40 vezes. Observou-se também resposta virológica em 91% (21/23), 71% (15/21) e 33% (2/6) dos doentes com 0–5, 6–7 e 8–10 das mutações acima referidas na protease do VIH, associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir. Dado que estes doentes não estiveram previamente expostos quer a Kaletra quer ao efavirenz, parte da resposta pode ser atribuída à atividade antivírica do efavirenz, particularmente em doentes que apresentem vírus resistentes a lopinavir. O estudo não contém um braço controlo de doentes não tratados com Kaletra.

#### Resistência cruzada

Atividade de outros inibidores da protease contra isolados que desenvolveram resistência aumentada a lopinavir após tratamento com Kaletra, em doentes previamente tratados com inibidores da protease: A presença de resistência cruzada aos outros inibidores da protease foi analisada em 18 isolados *rebound* que tiveram evolução demonstrada de resistência a lopinavir durante 3 estudos de Kaletra de Fase II e um estudo de Fase III, em doentes previamente tratados com inibidores da protease. A mediana de vezes da IC<sub>50</sub> de lopinavir para estes 18 isolados na avaliação inicial e *rebound* foi 6,9 e 63 vezes, respetivamente, comparada com os vírus de tipo selvagem. Em geral, os isolados *rebound* (com resistência cruzada na avaliação inicial) mantiveram ou desenvolveram resistência cruzada importante ao indinavir, saquinavir e atazanavir. Observaram-se reduções modestas na atividade do amprenavir com um aumento mediano da IC<sub>50</sub> de 3,7 – 8 vezes nos isolados na avaliação inicial e *rebound*, respetivamente. Os isolados mantiveram suscetibilidade ao tipranavir com um aumento mediano da IC<sub>50</sub> nos isolados da avaliação inicial e *rebound* de 1,9 e 1,8 vezes, respetivamente, comparativamente com os vírus de tipo selvagem. Consultar o Resumo das Características do Medicamento Aptivus para informação adicional sobre a utilização de tipranavir, incluindo indicadores da resposta genotípica no tratamento da infeção por VIH-1 resistente a lopinavir.

#### Resultados clínicos

Os efeitos de Kaletra (em associação com outros fármacos antirretrovirais) nos marcadores biológicos (níveis plasmáticos RNA VIH e contagens de células T CD4+) foram investigados em estudos controlados de Kaletra com 48 a 360 semanas de duração.

#### *Uso em Adultos*

##### Doentes sem tratamento antirretroviral prévio

O estudo M98-863 foi um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, em 653 doentes que não haviam recebido tratamento antirretroviral anterior, que avaliou Kaletra (400/100 mg, duas vezes ao dia) comparado com nelfinavir (750 mg, três vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina. A contagem média de células T CD4+ na avaliação inicial foi de 259 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 2 a 949 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma na avaliação inicial foi de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 6,8 log<sub>10</sub> cópias/ml).

Quadro 1

<b>Resultados à Semana 48: Estudo M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml*	75%	63%
RNA VIH < 50 cópias/ml*†	67%	52%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* análise de intenção de tratamento na qual os doentes com valores em falta foram considerados fracassos virológicos

† p<0,001

Cento e treze doentes tratados com nelfinavir e 74 doentes tratados com lopinavir/ritonavir apresentavam um RNA VIH acima de 400 cópias/ml durante o tratamento desde a Semana 24 até à Semana 96. Destes, os isolados de 96 doentes tratados com nelfinavir e 51 doentes tratados com lopinavir/ritonavir podiam ser amplificados para teste de resistência. A resistência ao nelfinavir, definida como a presença da mutação D30N ou L90M na protease, foi observada em 41/96 (43%) doentes. A resistência a lopinavir, definida como a presença de quaisquer mutações locais primárias ou ativas na protease (ver acima), foi observada em 0/51 (0%) doentes. A ausência de resistência a lopinavir foi confirmada por análise fenotípica.

O Estudo M050-730 foi um ensaio clínico aleatorizado, aberto, multicêntrico que comparou o tratamento com Kaletra 800/200 mg, uma vez ao dia, mais tenofovir DF e emtricitabina versus Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia, mais tenofovir DF e emtricitabina, em 664 doentes sem tratamento prévio com antirretrovirais. Considerando a interação farmacocinética entre Kaletra e tenofovir (ver secção 4.5), os resultados deste estudo não podem ser rigorosamente extrapolados quando outros regimes de base são usados com Kaletra. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem Kaletra 800/200 mg, uma vez ao dia (n=333) ou Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia (n=331). Foi efetuada uma estratificação adicional em cada grupo de 1:1 (comprimido versus cápsula mole). Os doentes receberam a formulação em comprimido ou em cápsula mole durante 8 semanas, após o que todos os doentes receberam a formulação em comprimido, uma vez ao dia, ou duas vezes ao dia, até ao final do estudo. Os doentes receberam emtricitabina 200 mg, uma vez ao dia e tenofovir DF 300 mg, uma vez ao dia (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil). O protocolo definiu que era demonstrada não inferioridade da administração uma vez ao dia comparativamente com a administração duas vezes ao dia se o limite inferior do intervalo de confiança 95% para a diferença na proporção de indivíduos que responderam (uma vez ao dia menos duas vezes ao dia) excluía – 12% à Semana 48. A média das idades dos doentes admitidos foi de 39 anos (intervalo: 19 a 71); 75% eram caucasianos e 78% do sexo masculino. A contagem média de células T CD4+ na avaliação inicial foi de 216 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 20 a 775 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma na avaliação inicial foi de 5,0 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 1,7 a 7,0 log<sub>10</sub> cópias/ml).



Quadro 2

<b>Resposta Viroológica dos doentes em estudo às Semanas 48 e 96</b>						
	<b>Semana 48</b>			<b>Semana 96</b>		
	<b>1xdia</b>	<b>2xdia</b>	<b>Diferença [95% IC]</b>	<b>1xdia</b>	<b>2xdia</b>	<b>Diferença [95% IC]</b>
<b>NC= Fracasso</b>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3% [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
<b>Dados observados</b>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Durante a Semana 96, os resultados dos testes de resistência genotípica estavam disponíveis em 25 doentes no grupo 1xdia e 26 doentes no grupo 2xdia que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo 1xdia, nenhum doente demonstrou resistência a lopinavir e no grupo 2xdia, 1 doente que teve resistência significativa ao inibidor da protease na avaliação inicial demonstrou resistência adicional a lopinavir no estudo.

Observou-se também resposta virológica sustentada a Kaletra (em associação com inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa) num pequeno estudo de Fase II (M97-720) ao longo de 360 semanas de tratamento. No estudo foram tratados inicialmente cem doentes com Kaletra (incluindo 51 doentes tratados com 400/100 mg duas vezes ao dia e 49 doentes com 200/100 mg duas vezes ao dia ou 400/200 mg duas vezes ao dia). Todos os doentes foram convertidos para Kaletra 400/100 mg duas vezes ao dia, em fase aberta, entre a semana 48 e a semana 72. Trinta e nove doentes (39%) suspenderam o tratamento, incluindo 16 (16%) suspensões devido a acontecimentos adversos, uma das quais foi associada a morte. Sessenta e um doentes completaram o estudo (35 doentes receberam a dose diária recomendada de 400/100 mg durante o estudo).

Quadro 3

<b>Resultados à Semana 360: Estudo M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml	61%
RNA VIH < 50 cópias/ml	59%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	501

Durante as 360 semanas de tratamento, a análise genotípica dos isolados virais foi efetuada com êxito em 19 de 28 doentes com RNA VIH confirmado acima de 400 cópias/ml e não revelou mutações locais primárias ou ativas na protease (aminoácidos nas posições 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 e 90) ou resistência fenotípica ao inibidor da protease.

## Doentes submetidos a tratamento antirretroviral prévio

O M06-802 foi um estudo aberto aleatorizado que comparou a segurança, tolerabilidade e atividade antiviral da administração uma vez ao dia e duas vezes ao dia de lopinavir/ritonavir comprimidos em 599 doentes com cargas virais detetáveis enquanto recebiam a sua terapêutica antiviral habitual. Os doentes não haviam recebido tratamento prévio com lopinavir/ritonavir. Foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem ou lopinavir/ritonavir 800/200 mg uma vez ao dia (n=300) ou lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia (n=299). Os doentes receberam pelo menos 2 análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa selecionados pelo investigador. A população de doentes admitidos tinha sido moderadamente exposta a IP dos quais mais de metade não havia recebido um IP prévio e cerca de 80% dos doentes apresentavam uma estirpe viral com menos de 3 mutações ao IP. A idade média dos doentes admitidos foi de 41 anos (intervalo: 21 a 73); 51% eram caucasianos e 66% do sexo masculino. A contagem média de células T CD4+ foi de 254 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 4 a 952 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma, na avaliação inicial, foi de 4,3 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 1,7 a 6,6 log<sub>10</sub> cópias/ml). Cerca de 85% dos doentes apresentaram uma carga viral <100 000 cópias/ml.

### Quadro 4

<b>Resposta Viroológica dos Doentes em Estudo à Semana 48, Estudo 802</b>			
	<b>1xdia</b>	<b>2xdia</b>	<b>Diferença [95% IC]</b>
NC= Fracasso	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Dados observados	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Durante as 48 semanas de tratamento estavam disponíveis os resultados dos testes de resistência genotípica de 75 doentes no grupo 1xdia e de 75 doentes no grupo 2xdia que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo 1xdia, 6/75 (8%) doentes demonstraram novas mutações primárias ao inibidor da protease (codões 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), assim como 12/77 (16%) dos doentes no grupo 2xdia.

### Uso em Pediatria

O M98-940 foi um estudo aberto da formulação líquida de Kaletra efetuado em 100 doentes pediátricos tratados (56%) ou não-tratados (44%) previamente com antirretrovirais. Nenhum dos doentes havia recebido tratamento com análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes foram aleatorizados para 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir por m<sup>2</sup> ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m<sup>2</sup>. Os doentes não tratados previamente receberam também análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes tratados previamente receberam nevirapina e até dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética dos dois regimes de tratamento foram avaliados, em cada doente, após 3 semanas de tratamento. Subsequentemente, todos os doentes continuaram com a dose de 300/75 mg por m<sup>2</sup>. Os doentes tinham uma idade média de 5 anos (intervalo 6 meses a 12 anos), incluindo 14 doentes com menos de 2 anos de idade e 6 doentes com um ano ou menos. A contagem média de células T CD4+

foi de 838 células/mm<sup>3</sup> e a média do RNA VIH-1 no plasma, na avaliação inicial, foi de 4,7 log<sub>10</sub> cópias/ml.

Quadro 5

Resultados à Semana 48: Estudo M98-940		
	Não tratados previamente com Antirretrovirais (N=44)	Tratados previamente com Antirretrovirais (N=56)
RNA VIH < 400 cópias/ml	84%	75%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 é um estudo prospetivo multicêntrico, aleatorizado, aberto que avaliou o perfil farmacocinético, a eficácia e segurança da posologia de comprimidos lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg duas vezes ao dia versus uma vez ao dia, baseada no peso, como parte da terapêutica antirretroviral combinada (TARC) em crianças infetadas pelo vírus VIH-1 em supressão virológica (n=173). As crianças consideradas elegíveis apresentavam idade <18 anos, ≥15 kg de peso, sob TARC que incluía lopinavir/ritonavir, ácido ribonucleico (RNA) VIH-1 <50 cópias/ml durante pelo menos 24 semanas e que conseguiam engolir comprimidos. À semana 48, a eficácia e segurança com a posologia duas vezes ao dia (n=87) na população pediátrica que recebeu comprimidos de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg foi consistente com os resultados de eficácia e segurança de estudos anteriores em adultos e crianças com lopinavir/ritonavir duas vezes ao dia. A percentagem de doentes com *rebound* viral confirmado >50 cópias/ml durante 48 semanas de follow-up foi superior nos doentes pediátricos que receberam comprimidos lopinavir/ritonavir uma vez ao dia (12%) que nos doentes que receberam a dose duas vezes ao dia (8%, p = 0,19), principalmente devido à menor adesão no grupo uma vez ao dia. Os dados de eficácia que favorecem o regime de duas vezes ao dia são reforçados por um diferencial nos parâmetros farmacocinéticos que favorecem significativamente o regime de duas vezes ao dia (ver secção 5.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de lopinavir administrado concomitantemente com ritonavir foram avaliadas em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados pelo VIH; não se observaram diferenças substanciais entre os dois grupos. Lopinavir é essencialmente metabolizado de forma completa pela CYP3A. Ritonavir inibe o metabolismo de lopinavir, aumentando desse modo os níveis plasmáticos de lopinavir. Nos estudos, a administração de Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia, produz concentrações plasmáticas médias de lopinavir em estado estacionário 15 a 20 vezes mais elevadas do que as de ritonavir nos doentes infetados pelo VIH. Os níveis plasmáticos de ritonavir são 7% inferiores aos obtidos após a dose de ritonavir de 600 mg, duas vezes ao dia. A EC<sub>50</sub> antivírica *in vitro* de lopinavir é aproximadamente 10 vezes inferior à de ritonavir. A atividade antivírica de Kaletra é por conseguinte devido a lopinavir.

### Absorção

Doses múltiplas com 400/100 mg de Kaletra, duas vezes ao dia, durante 2 semanas e sem restrição alimentar produziram uma concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) média ± DP de lopinavir de 12,3 ± 5,4 µg/ml, ocorrendo aproximadamente 4 horas após a administração. A concentração de vale média em estado estacionário antes da dose da manhã foi de 8,1 ± 5,7 µg/ml. A AUC de lopinavir durante um intervalo de administração de 12 horas foi de cerca de 113,2 ± 60,5 µg•h/ml. A biodisponibilidade absoluta de lopinavir coformulado com ritonavir no ser humano não foi estabelecida.

### Efeitos dos alimentos na absorção oral

A administração de uma dose única de 400/100 mg de Kaletra comprimidos com alimentos (elevado teor de gordura, 872 kcal, 56% de gordura) comparada com a administração sem alimentos não foi associada a alterações significativas na  $C_{\max}$  e  $AUC_{\text{inf}}$ . Por conseguinte, Kaletra comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. Kaletra comprimidos mostrou também menor variabilidade farmacocinética sob todas as condições alimentares comparativamente com Kaletra cápsulas moles.

### Distribuição

Em estado estacionário, lopinavir tem uma ligação às proteínas séricas de aproximadamente 98 – 99%. Lopinavir possui ligação tanto à alfa-1-glicoproteína ácida (AGP) como à albumina, no entanto, apresenta maior afinidade com a AGP. Em estado estacionário, a ligação às proteínas de lopinavir permanece constante, acima do limite das concentrações observadas após 400/100 mg de Kaletra, duas vezes ao dia e é semelhante entre os voluntários saudáveis e os doentes VIH-positivos.

### Biotransformação

Experiência *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indica que lopinavir sofre essencialmente um metabolismo oxidativo. Lopinavir é largamente metabolizado pelo sistema do citocromo hepático P450, quase exclusivamente pela isozima CYP3A. Ritonavir é um potente inibidor da CYP3A que inibe o metabolismo de lopinavir, aumentando assim os seus níveis plasmáticos. Um estudo de lopinavir marcado radioativamente com  $^{14}\text{C}$ , no ser humano, revelou que 89% da radioatividade plasmática após uma única dose de Kaletra 400/100 mg foi devido à substância ativa original. No ser humano, foram identificados pelo menos 13 metabolitos oxidativos de lopinavir. O par epimérico 4-oxo e 4-hidroximetabolito são os principais metabolitos com atividade antivírica, mas compreendem apenas quantidades mínimas de radioatividade plasmática total. Ritonavir revelou induzir enzimas metabólicas, resultando na indução do seu próprio metabolismo e possivelmente na indução do metabolismo de lopinavir. As concentrações da pré-dose de lopinavir diminuem com o tempo, durante administrações múltiplas, estabilizando após aproximadamente 10 dias a 2 semanas.

### Eliminação

Após uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir marcado radioativamente com  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente  $10,4 \pm 2,3\%$  e  $82,6 \pm 2,5\%$  de uma dose administrada de lopinavir marcado radioativamente com  $^{14}\text{C}$  podem ser recuperados, respetivamente, na urina e fezes. Lopinavir inalterado foi recuperado em aproximadamente 2,2% e 19,8% da dose administrada, respetivamente, na urina e nas fezes. Após administrações múltiplas, menos de 3% da dose de lopinavir é excretada inalterada na urina. A semivida eficaz (máxima a vale) de lopinavir durante um período de administração de 12 horas foi de cerca de 5 – 6 horas e a depuração oral aparente ( $CL/F$ ) de lopinavir é de 6 a 7 l/h.

Administração uma vez ao dia: a farmacocinética de Kaletra uma vez ao dia foi avaliada em indivíduos infetados pelo VIH que não receberam tratamento prévio com antirretrovirais. Kaletra 800/200 mg foi administrado em associação com emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg como parte de um regime de tratamento uma vez ao dia. Doses múltiplas de Kaletra 800/200 mg, uma vez ao dia, durante 2 semanas sem restrições alimentares ( $n=16$ ) produziram uma concentração plasmática máxima ( $C_{\max}$ ) média  $\pm$  DP de lopinavir de  $14,8 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ , ocorrendo aproximadamente 6 horas após a administração. A concentração de vale média em estado estacionário, antes da dose da manhã, foi de  $5,5 \pm 5,4 \mu\text{g/ml}$ . A AUC de lopinavir durante um intervalo de administração de 24 horas foi de cerca de  $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Comparativamente ao regime duas vezes ao dia, a administração uma vez ao dia está associada a uma redução nos valores da  $C_{\min}$  e  $C_{\text{vale}}$  de aproximadamente 50%.

### Populações Especiais

#### *População pediátrica*

Existem dados limitados de farmacocinética em crianças com menos de 2 anos de idade. A farmacocinética de Kaletra solução oral 300/75  $\text{mg/m}^2$ , duas vezes ao dia, e 230/57,5  $\text{mg/m}^2$ , duas vezes ao dia, foi estudada num total de 53 doentes pediátricos, com idades compreendidas entre 6

meses e 12 anos. Os valores médios  $\pm$  desvio padrão em estado estacionário de AUC,  $C_{\max}$  e  $C_{\min}$  de lopinavir foram  $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$  e  $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$ , respetivamente, após administração de Kaletra 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, sem nevirapina (n=12) e  $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ,  $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$  e  $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$ , respetivamente, após administração de 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com nevirapina (n=12). O regime de 230/57,5 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, sem nevirapina e o de 300/75 mg/m<sup>2</sup>, duas vezes ao dia, com nevirapina proporcionaram concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às obtidas nos doentes adultos que receberam o regime de 400/100 mg, duas vezes ao dia, sem nevirapina.

#### *Sexo, Raça e Idade*

A farmacocinética de Kaletra não foi estudada na população geriátrica. Nos doentes adultos não foram observadas diferenças na farmacocinética, relacionadas com a idade ou sexo. Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas devidas à raça.

#### *Gravidez e pós-parto*

Num estudo aberto de farmacocinética, 12 mulheres grávidas infetadas pelo VIH, com menos de 20 semanas de gestação e em terapêutica antirretroviral combinada, receberam inicialmente lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dois comprimidos de 200/50 mg), duas vezes ao dia até às 30 semanas de gestação. Às 30 semanas de gestação, a dose foi aumentada para 500/125 mg (dois comprimidos de 200/50 mg mais um comprimido de 100/25 mg) duas vezes ao dia até 2 semanas pós-parto. As concentrações plasmáticas de lopinavir foram medidas durante quatro períodos de 12 horas durante o segundo trimestre (20-24 semanas de gestação), terceiro trimestre antes do aumento da dose (30 semanas de gestação), terceiro trimestre depois do aumento da dose (32 semanas de gestação) e 8 semanas pós-parto. O aumento da dose não resultou num aumento significativo da concentração plasmática de lopinavir.

Noutro estudo aberto de farmacocinética, 19 mulheres grávidas infetadas pelo VIH receberam lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia como parte da terapêutica antirretroviral combinada durante a gravidez e com início anterior à conceção. Uma série de amostras de sangue foram recolhidas pré-dose e em intervalos durante o período de 12 horas no 2º e 3º trimestres, no momento do nascimento e 4-6 semanas pós-parto (em mulheres que continuaram tratamento após o parto) para análise farmacocinética dos níveis das concentrações plasmáticas de lopinavir total e livre.

Os dados farmacocinéticos de mulheres grávidas infetadas pelo VIH-1 que receberam lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg, duas vezes ao dia, são apresentados no Quadro 6 (ver secção 4.2).

Quadro 6

<b>Média (%CV) dos parâmetros farmacocinéticos em estado estacionário de Lopinavir em mulheres grávidas infetadas pelo VIH</b>			
<b>Parâmetro Farmacocinético</b>	<b>2º Trimestre n = 17*</b>	<b>3º Trimestre n = 23</b>	<b>Pós-parto n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
$C_{\max}$	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{\text{pré-dose}}$ $\mu\text{g/ml}$	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 para $C_{\max}$			
** n = 16 para $C_{\text{pré-dose}}$			

#### *Insuficiência Renal*

A farmacocinética de Kaletra não foi estudada em doentes com insuficiência renal; no entanto, dado que a depuração renal de lopinavir é insignificante, não se espera uma redução na depuração total em doentes com insuficiência renal.

### *Insuficiência Hepática*

Os parâmetros farmacocinéticos de lopinavir em estado estacionário nos doentes infetados pelo VIH, com compromisso hepático ligeiro a moderado, foram comparados com os de doentes infetados pelo VIH com função hepática normal, num estudo de doses múltiplas com lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes ao dia. Observou-se um aumento limitado nas concentrações totais de lopinavir de aproximadamente 30%, que não se espera que seja de relevância clínica (ver secção 4.2).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade de doses repetidas em roedores e cães identificaram como principais órgãos alvo o fígado, rim, tireoide, baço e eritrócitos circulantes. As alterações hepáticas indicaram edema celular com degeneração focal. Embora a exposição que provocou estas alterações tenha sido comparável ou inferior à exposição clínica humana, as doses em animais foram 6 vezes superiores à dose clínica recomendada. A degeneração tubular renal ligeira limitou-se a murganhos expostos a pelo menos duas vezes a dose recomendada para o ser humano; o rim não foi afetado nos ratos e cães. A redução na tiroxina sérica originou uma libertação aumentada da TSH com resultante hipertrofia das células foliculares nas glândulas tiroides dos ratos. Estas alterações foram reversíveis com a suspensão da substância ativa e não se verificaram em murganhos e cães. Nos ratos observou-se anisocitose e poiquilocitose com teste de Coombs negativo, não se tendo verificado em murganhos ou cães. Observou-se aumento no baço com histiocitose nos ratos, mas não noutras espécies. O colesterol sérico estava elevado nos roedores, mas não nos cães, enquanto os triglicéridos estavam elevados apenas nos murganhos.

Nos estudos *in vitro*, os canais de potássio clonados de coração humano (HERG) apresentaram inibição de cerca de 30% nas concentrações mais elevadas de lopinavir/ritonavir testadas, correspondendo a uma exposição total a lopinavir 7 vezes superior e um pico de níveis plasmáticos livres 15 vezes superiores aos obtidos nos seres humanos, na dose terapêutica máxima recomendada. Em contrapartida, concentrações semelhantes de lopinavir/ritonavir não demonstraram qualquer atraso na repolarização nas fibras cardíacas de Purkinje caninas. Concentrações mais baixas de lopinavir/ritonavir não produziram bloqueio significativo no potássio circulante (HERG). Os estudos de distribuição tecidual efetuados no rato não sugerem retenção cardíaca importante da substância ativa; a AUC às 72 h no coração foi aproximadamente 50% da AUC medida no plasma. É portanto razoável esperar que os níveis cardíacos de lopinavir não sejam significativamente mais elevados do que os níveis plasmáticos.

Em cães, observaram-se ondas U proeminentes no eletrocardiograma, associadas a intervalo PR prolongado e bradicardia. Estes efeitos foram considerados como sendo causados por perturbação eletrolítica.

Desconhece-se a relevância clínica destes dados pré-clínicos, no entanto, não podem ser excluídos os potenciais efeitos cardíacos deste medicamento nos seres humanos (ver também secções 4.4 e 4.8).

Em ratos, com doses tóxicas para as mães, observou-se toxicidade embriofetal (perda de gravidez, diminuição na viabilidade fetal, pesos corporais dos fetos diminuídos, frequência aumentada de alterações esqueléticas) e toxicidade no desenvolvimento pós-natal (diminuição na sobrevivência das crias). A exposição sistémica a lopinavir/ritonavir, em doses tóxicas para as mães e para o desenvolvimento, foi mais baixa do que a exposição terapêutica planeada para os humanos.

Os estudos a longo prazo de carcinogenicidade de lopinavir/ritonavir em murganhos revelaram uma indução mitogénica, não-genotóxica de tumores hepáticos, geralmente considerados como sendo de pouca relevância para risco humano.

Os estudos de carcinogenicidade em ratos não revelaram quaisquer achados tumorigénicos. Lopinavir/ritonavir não revelou ser mutagénico nem clastogénico numa série de análises *in vitro* e *in vivo*, incluindo o teste de Ames de mutação bacteriana reversa, o teste de linfoma no murganho, o teste de micronúcleo no murganho e os testes de aberrações cromossómicas em linfócitos humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

O comprimido contém:

Copovidona  
Monolaurato de sorbitano  
Sílica coloidal anidra  
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento:

Hipromelose  
Dióxido de titânio  
Macrogol 400 (Polietilenoglicol 400)  
Hidroxipropilcelulose  
Talco  
Sílica coloidal anidra  
Macrogol 3350 (Polietilenoglicol 3350)  
Óxido de ferro vermelho E172  
Polissorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Embalagens em frasco: 2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) fechados com tampas de propileno. Cada frasco contém 120 comprimidos.

Estão disponíveis duas apresentações:

- 1 frasco com 120 comprimidos
- embalagem múltipla contendo 360 (3 frascos com 120) comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/004

EU/1/01/172/007

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 março 2001

Data da última renovação: 20 março 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.



## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lopinavir coformulado com 25 mg de ritonavir, como potenciador farmacocinético.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película

Rosa claro com a gravação “AC” num dos lados.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Kaletra é indicado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, para o tratamento de crianças com mais de 2 anos de idade, adolescentes e adultos com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH-1).

A escolha de Kaletra para tratar doentes infetados pelo VIH-1, que receberam anteriormente inibidores da protease, deve basear-se nos testes individuais de resistência viral e no historial de tratamento dos doentes (ver secções 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

Kaletra deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Os comprimidos de Kaletra devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

#### Posologia

##### *Adultos e adolescentes*

A posologia padrão recomendada de Kaletra comprimidos é de 400/100 mg (dois comprimidos de 200/50 mg), duas vezes ao dia, tomados com ou sem alimentos. Em doentes adultos, nos casos em que é considerada necessária a administração uma vez ao dia para tratamento do doente, Kaletra comprimidos pode ser administrado numa dose de 800/200 mg (quatro comprimidos de 200/50 mg), uma vez ao dia, com ou sem alimentos. A administração uma vez ao dia deve limitar-se aos doentes adultos que apresentem apenas um número muito reduzido de mutações associadas ao inibidor da protease (IP) (isto é, menos de 3 mutações ao IP, em linha com os resultados do ensaio clínico, ver secção 5.1 para descrição completa da população) e deve ter em consideração o risco de uma menor sustentabilidade da supressão virológica (ver secção 5.1) e um risco mais elevado de diarreia (ver secção 4.8) comparativamente com a posologia padrão recomendada de duas vezes ao dia. Está disponível uma solução oral para os doentes com dificuldades de deglutição. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Kaletra solução oral para instruções posológicas.

### *População pediátrica (2 anos de idade ou mais)*

A dose de Kaletra comprimidos no adulto (400/100 mg, duas vezes ao dia) pode ser usada em crianças com peso igual ou superior a 40 kg ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC)\* superior a 1,4 m<sup>2</sup>. Para crianças com peso inferior a 40 kg ou com uma ASC entre 0,5 e 1,4 m<sup>2</sup> e que conseguem engolir comprimidos, consultar os quadros de orientação posológica abaixo. Para crianças que não conseguem engolir comprimidos, consultar o Resumo das Características do Medicamento de Kaletra solução oral. Com base nos dados atuais disponíveis, Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Antes de prescrever Kaletra 100/25 mg comprimidos, deverá ser avaliada a capacidade das crianças engolirem os comprimidos inteiros. Se uma criança não conseguir engolir de forma segura um comprimido de Kaletra, deve ser receitada a formulação de Kaletra solução oral.

O quadro seguinte contém orientações posológicas para Kaletra 100/25 mg comprimidos, com base no peso corporal e na ASC.

<b>Orientações posológicas pediátricas sem o uso concomitante de efavirenz ou nevirapina*</b>		
Peso (kg)	Área de Superfície Corporal (m <sup>2</sup> )	Número recomendado de comprimidos 100/25 mg, duas vezes ao dia
15 a 25	≥ 0,5 a < 0,9	2 comprimidos (200/50 mg)
> 25 a 35	≥ 0,9 a < 1,4	3 comprimidos (300/75 mg)
> 35	≥ 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)

\*As recomendações de doseamento com base no peso baseiam-se em dados limitados

Kaletra 200/50 mg comprimidos pode também ser considerado isolado ou em associação com Kaletra 100/25 mg comprimidos, para atingir a posologia recomendada.

\*A área de superfície corporal pode ser calculada de acordo com a seguinte equação:

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

### *Crianças com menos de 2 anos de idade*

A segurança e eficácia de Kaletra em crianças com menos de 2 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

### *Terapêutica concomitante: Efavirenz ou nevirapina*

O quadro seguinte contém orientações posológicas para Kaletra 100/25 mg comprimidos ou solução oral com base na ASC quando usado em associação com efavirenz ou nevirapina, em crianças.

<b>Orientações posológicas pediátricas na utilização concomitante com efavirenz ou nevirapina</b>	
Área da Superfície Corporal (m <sup>2</sup> )	Número recomendado de comprimidos 100/25 mg ou volume de solução oral, duas vezes ao dia
≥ 0,5 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	6,5 ml de solução oral*

\*Consultar o RCM de Kaletra solução oral para recomendações posológicas.

Kaletra 200/50 mg comprimidos pode também ser considerado isolado ou em associação com Kaletra 100/25 mg comprimidos, para atingir a posologia recomendada.

#### *Compromisso hepático*

Em doentes infetados pelo VIH com compromisso hepático ligeiro a moderado, observou-se um aumento de aproximadamente 30% na exposição a lopinavir, mas não se espera que seja de relevância clínica (ver secção 5.2). Não estão disponíveis dados em doentes com compromisso hepático grave. Kaletra não pode ser administrado nestes doentes (ver secção 4.3).

#### *Compromisso renal*

Dado que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas nos doentes com compromisso renal. Dado que lopinavir e ritonavir têm elevada ligação às proteínas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

#### *Gravidez e pós-parto*

- Não é necessário ajuste de dose de lopinavir/ritonavir durante a gravidez e pós-parto.
- A administração uma vez ao dia de lopinavir/ritonavir não é recomendada em mulheres grávidas devido a ausência de dados farmacocinéticos e clínicos.

#### Modo de administração

Os comprimidos de Kaletra são administrados por via oral e devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Os comprimidos de Kaletra podem ser tomados com ou sem alimentos.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Insuficiência hepática grave.

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores da isoforma CYP3A do citocromo P450. Kaletra não deve ser administrado concomitantemente com fármacos que dependem grandemente da CYP3A para depuração e para os quais concentrações plasmáticas elevadas estão associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estes medicamentos incluem:

<b>Classe de Medicamento</b>	<b>Medicamentos na classe</b>	<b>Fundamentação</b>
Níveis aumentados do medicamento concomitante		
Antagonistas dos recetores Alfa <sub>1</sub> -adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave. A administração concomitante com alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.5).
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, dronedarona	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona e dronedarona. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outras reações adversas graves (ver secção 4.5).

Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico. A administração concomitante com ácido fusídico é contraindicada nas infeções dermatológicas (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Neratinib	Concentrações plasmáticas aumentadas de neratinib que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.5).
Medicamentos antigota	Colquicina	Concentrações plasmáticas aumentadas de colquicina. Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por estes medicamentos (ver secção 4.5).
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.5).
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da cravagem do centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmo e isquémia (ver secção 4.5).
Modificadores da motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.5).
Antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C	Elbasvir/grazoprevir	Risco aumentado de elevação da alanina aminotransferase (ALT) (ver secção 4.5).

Agentes modificadores dos lípidos		
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte, aumentando o risco de miopatia incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidor da proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP)	Lomitapida	Concentrações plasmáticas aumentadas de lomitapida (ver secção 4.5).
Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentando o potencial para acontecimentos adversos associados ao sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5)
Sedativos/hipnóticos	Midazolam por via oral, triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5.
Níveis diminuídos do medicamento lopinavir/ritonavir		
Preparações de plantas medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> ) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos de lopinavir e ritonavir (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### *Doentes com patologias subjacentes*

##### Compromisso hepático

A segurança e eficácia de Kaletra não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas subjacentes significativas. Kaletra está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral combinada apresentam um risco aumentado para desenvolverem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para hepatite B ou C, deverá consultar-se o RCM destes medicamentos.

Os doentes com disfunção hepática preexistente, incluindo hepatite crónica, apresentam uma frequência aumentada de anomalias na função hepática durante a terapêutica antirretroviral combinada

e devem ser monitorizados de acordo com a prática habitual. Se existir evidência de agravamento da doença hepática nestes doentes, deve considerar-se a interrupção ou a suspensão do tratamento.

Foram descritas transaminases elevadas com ou sem níveis elevados de bilirrubina em doentes VIH-1 mono-infetados e em indivíduos tratados para a profilaxia pós-exposição, logo aos 7 dias após o início de lopinavir/ritonavir juntamente com outros fármacos antirretrovirais. Em alguns casos a disfunção hepática foi grave.

Devem efetuar-se análises laboratoriais adequadas antes do início do tratamento com lopinavir/ritonavir e efetuada monitorização cuidadosa durante o tratamento.

#### Compromisso renal

Visto que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas em doentes com compromisso renal. Dado que lopinavir e ritonavir possuem elevada ligação às proteínas, é pouco provável que sejam significativamente removidos por hemodiálise ou diálise peritoneal.

#### Hemofilia

Em doentes hemofílicos tipo A e B tratados com inibidores de protease foram notificados casos de aumento de hemorragia, incluindo aparecimento espontâneo de hematomas e hemartroses. Em alguns doentes foi administrado adicionalmente fator VIII. Em mais de metade dos casos notificados foi possível continuar ou, caso tivesse sido interrompido, reintroduzir o tratamento com os inibidores da protease. Foi evocada uma relação de causalidade, embora o mecanismo de ação não esteja esclarecido. Deste modo os doentes hemofílicos deverão ser informados sobre a possibilidade de um aumento de hemorragias.

#### Pancreatite

Foram descritos casos de pancreatite em doentes tratados com Kaletra, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Na maioria destes casos os doentes tinham antecedentes de pancreatite e/ou tratamento concomitante com outros medicamentos associados à pancreatite. Aumentos consideráveis nos triglicéridos são um fator de risco para desenvolvimento de pancreatite. Doentes com doença por VIH avançada podem estar em risco de triglicéridos elevados e pancreatite.

Deve considerar-se a possibilidade de pancreatite no caso de sintomas clínicos (náuseas, vômitos, dor abdominal) ou alterações nos valores laboratoriais (tais como valores séricos aumentados de lipase ou amilase) sugestivos de ocorrência de pancreatite. Os doentes que apresentam estes sinais ou sintomas devem ser avaliados e o tratamento com Kaletra suspenso, no caso de um diagnóstico de pancreatite (ver secção 4.8).

#### Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reconstituição imunológica; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

#### Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a

imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

#### Prolongamento do intervalo PR

Lopinavir/ritonavir mostrou causar prolongamento do intervalo PR, modesto e assintomático, em alguns adultos saudáveis. Foram notificados casos raros de bloqueio aurículo-ventricular de 2º ou 3º grau em doentes tratados com lopinavir/ritonavir com doença cardíaca estrutural subjacente e anomalias preexistentes no sistema de condução, ou em doentes tratados com medicamentos com reconhecida capacidade para prolongarem o intervalo PR (por ex. verapamilo ou atazanavir). Kaletra deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 5.1).

#### Peso e parâmetros metabólicos

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Para a monitorização dos lípidos e glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

#### *Interações medicamentosas*

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores da isoforma CYP3A do P450. É provável que Kaletra aumente as concentrações plasmáticas dos medicamentos que são essencialmente metabolizados pela CYP3A. Estes aumentos nas concentrações plasmáticas dos medicamentos administrados concomitantemente podem aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e acontecimentos adversos (ver secções 4.3 e 4.5).

Inibidores potentes do CYP3A4, tais como os inibidores da protease, podem aumentar a exposição a bedaquilina, o que pode potencialmente aumentar o risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina. Por conseguinte, a associação de bedaquilina com lopinavir/ritonavir deve ser evitada. No entanto, se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com lopinavir/ritonavir deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.5 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina).

A coadministração de delamanid com um inibidor potente do CYP3A (como lopinavir/ritonavir) pode aumentar a exposição ao metabolito de delamanid, que tem sido associado a prolongamento do intervalo QTc. Por conseguinte, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com lopinavir/ritonavir, recomenda-se a monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.5 e consultar o RCM de delamanid).

Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colquicina e inibidores fortes do CYP3A como ritonavir. A administração concomitante com colquicina é contraindicada em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.5).

A associação de Kaletra com:

- tadalafil, indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, não é recomendada (ver secção 4.5);
- riociguat não é recomendada (ver secção 4.5);
- ácido fusídico nas infeções osteo-articulares não é recomendada (ver secção 4.5);
- salmeterol não é recomendada (ver secção 4.5);
- rivaroxabano não é recomendada (ver secção 4.5).

Não é recomendada a associação de Kaletra com atorvastatina. Se o uso de atorvastatina for considerado absolutamente necessário, deverá ser administrada a dose mais baixa possível de atorvastatina com monitorização cuidadosa da segurança. Também tem de se ter precaução e deverá considerar-se uma redução nas doses, se Kaletra for usado concomitantemente com rosuvastatina. Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se a utilização de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

#### Inibidores da PDE5

Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil para o tratamento da disfunção erétil em doentes tratados com Kaletra. Espera-se que a administração concomitante de Kaletra com estes medicamentos aumente substancialmente as suas concentrações e pode resultar em acontecimentos adversos associados como por exemplo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.5). Está contraindicado o uso concomitante de avanafil ou vardenafil e lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3). Está contraindicado o uso concomitante de sildenafil usado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com Kaletra (ver secção 4.3).

Tem de se ter especial precaução ao prescrever Kaletra e medicamentos que se sabe induzirem prolongamento do intervalo QT, tais como: clorofenamina, quinidina, eritromicina, claritromicina. De facto, Kaletra pode aumentar as concentrações dos medicamentos administrados concomitantemente, o que pode resultar num aumento de reações adversas cardíacas associadas. Nos estudos pré-clínicos foram descritos efeitos cardíacos com Kaletra; por conseguinte, os potenciais efeitos cardíacos de Kaletra não podem ser atualmente excluídos (ver secções 4.8 e 5.3).

A administração concomitante de Kaletra com rifampicina não é recomendada. A rifampicina usada em associação com Kaletra provoca grandes reduções nas concentrações de lopinavir que, por sua vez, pode diminuir significativamente o efeito terapêutico de lopinavir. Pode conseguir-se exposição adequada a lopinavir/ritonavir quando é usada uma dose mais elevada de Kaletra, mas esta está associada a um risco mais elevado de toxicidade hepática e gastrointestinal. Por conseguinte, esta administração concomitante deve ser evitada, a não ser quando considerada absolutamente necessária (ver secção 4.5).

Não se recomenda a utilização concomitante de Kaletra com fluticasona ou outros glucocorticoides que são metabolizados pelo CYP3A4, tal como budesonida e triamcinolona, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão suprarrenal (ver secção 4.5).

#### *Outros*

Kaletra não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA. Os doentes tratados com Kaletra ainda podem desenvolver infeções ou outras doenças associadas ao VIH e SIDA.

#### *Sódio*

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Kaletra contém lopinavir e ritonavir, que são ambos inibidores *in vitro* da isoforma CYP3A do citocromo P450. A administração concomitante de Kaletra e medicamentos essencialmente metabolizados pela CYP3A pode originar aumento das concentrações plasmáticas do outro medicamento, que podem aumentar ou prolongar os seus efeitos terapêuticos e reações adversas. Kaletra não inibe a CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 ou CYP1A2, em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.3).

*In vivo*, Kaletra mostrou induzir o seu próprio metabolismo e aumentar a biotransformação de alguns fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (incluindo CYP2C9 e CYP2C19) e por



glucuronidação. Isto pode originar diminuição das concentrações plasmáticas e potencial diminuição da eficácia dos medicamentos administrados concomitantemente.

Os medicamentos que estão especificamente contraindicados, por se esperar interação importante e potencial para o desenvolvimento de acontecimentos adversos graves, estão descritos na secção 4.3.

Todos os estudos de interação, quando não indicado em contrário, foram efetuados com Kaletra cápsulas, o que dá uma exposição a lopinavir aproximadamente 20% inferior à dos comprimidos 200/50 mg.

As interações conhecidas e teóricas com antirretrovirais específicos e medicamentos não antirretrovirais são descritas no quadro seguinte. Esta lista não se destina a ser inclusiva ou abrangente. Devem ser consultados os RCM individuais.

#### *Quadro de interações*

As interações entre Kaletra e medicamentos coadministrados estão descritas no quadro abaixo (aumento é indicado como “↑”, diminuição como “↓”, sem alteração como “↔”, uma vez ao dia como “QD”, duas vezes ao dia como “BID” e três vezes ao dia como “TID”).

Salvo indicado em contrário, os estudos descritos abaixo foram efetuados com a posologia recomendada de lopinavir/ritonavir (isto é, 400/100 mg, duas vezes ao dia).

<b>Medicamento coadministrado por área terapêutica</b>	<b>Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Recomendação clínica relativa à coadministração com Kaletra</b>
<b>Mecanismo de interação</b>		
<b><i>Fármacos Antirretrovirais</i></b>		
<b><i>Inibidores Nucleósidos/Nucleótidos da transcriptase reversa (NRTIs)</i></b>		
Lamivudina	Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: As concentrações podem estar diminuídas devido ao aumento da glucuronidação pelo lopinavir/ritonavir.	Desconhece-se o significado clínico das concentrações diminuídas de abacavir e zidovudina.
Tenofovir disoproxil fumarato (DF), 300 mg QD  (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil)	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51%  Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose. Concentrações mais elevadas de tenofovir podem potenciar os acontecimentos adversos de tenofovir, incluindo alterações renais.
<b><i>Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs)</i></b>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 42%	Ver secção 4.2 para recomendações posológicas de Kaletra ou considerar terapêutica alternativa. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com efavirenz.
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 51%	Ver secção 4.2 para recomendações posológicas de Kaletra ou considerar terapêutica alternativa. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com nevirapina.

Etravirina  (Lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Rilpivirina  (Lopinavir/ritonavir cápsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inibição das enzimas da CYP3A)	O uso concomitante de Kaletra com rilpivirina causa um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina mas não é necessário ajuste da dose.
<i>Antagonistas do CCR5 do VIH</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 97% Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A dose de maraviroc deve ser reduzida para 150 mg duas vezes ao dia durante a coadministração com Kaletra 400/100 mg duas vezes ao dia.
<i>Inibidor da Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Coadministração com outros inibidores da protease do VIH (IPs)</i> Segundo as orientações de tratamento atuais, geralmente não é recomendada a terapêutica dupla com inibidores da protease.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)  ou  Fosamprenavir (1400 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: As concentrações de amprenavir estão significativamente diminuídas.	A coadministração de doses aumentadas de fosamprenavir (1400 mg, BID) com Kaletra solução oral (533/133 mg BID), em doentes previamente tratados com inibidores da protease resultou numa incidência mais elevada de acontecimentos adversos gastrointestinais e aumento dos triglicéridos com o regime de associação, sem aumentos na eficácia virológica, quando comparado com doses padrão de fosamprenavir/ritonavir. Não se recomenda a administração concomitante destes medicamentos. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com amprenavir.

Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C <sub>min</sub> : ↓ 70% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Não é recomendada a administração concomitante destes medicamentos.
<i>Antiácidos</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔  Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Ranitidina (150 mg dose única)	Ranitidina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Antagonistas dos recetores Alfa<sub>1</sub>-adrenérgicos</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de alfuzosina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3) porque a toxicidade relacionada com a alfuzosina, incluindo hipotensão, pode estar aumentada.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Risco aumentado de efeitos indesejáveis (depressão respiratória, sedação) devido a concentrações plasmáticas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos indesejáveis (especialmente depressão respiratória mas também sedação) quando fentanilo é administrado concomitantemente com Kaletra.
<i>Antianginosos</i>		
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3)
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e amiodarona ou dronedarona é contraindicada (ver secção 4.3) uma vez que o risco de arritmias ou outras reações adversas graves pode estar aumentado.

Digoxina	Digoxina: As concentrações plasmáticas podem aumentar devido a inibição da glicoproteína-P pelo lopinavir/ritonavir. O nível aumentado de digoxina pode diminuir ao longo do tempo, quando se desenvolve indução da P-gp.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações de digoxina, se disponíveis, quando Kaletra e digoxina são administrados concomitantemente. Deve ter-se especial precaução ao prescrever Kaletra em doentes tratados com digoxina, porque se prevê que o efeito inibitório agudo de ritonavir na P-gp aumente significativamente os níveis de digoxina. A iniciação de digoxina nos doentes previamente tratados com Kaletra pode resultar em aumentos mais baixos do que o esperado nas concentrações de digoxina.
Bepridilo, Lidocaína Sistémica, e Quinidina	Bepridilo, Lidocaína Sistémica, Quinidina: As concentrações podem estar aumentadas quando coadministrados com lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações do fármaco, quando disponíveis.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Esperam-se aumentos moderados na AUC de claritromicina devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Nos doentes com compromisso renal (CrCL <30 ml/min) deve ser considerada redução na dose de claritromicina (ver secção 4.4). Recomenda-se precaução ao administrar claritromicina com Kaletra em doentes com compromisso da função renal ou hepática.
<i>Antineoplásicos e inibidores de cinase</i>		
Abemaciclib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir.	A coadministração de abemaciclib e Kaletra deve ser evitada. Se esta coadministração for considerada inevitável, consultar o RCM de abemaciclib para recomendações de ajuste de dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com abemaciclib.
Apalutamida	A apalutamida é um indutor moderado a forte da CYP3A4 e poderá levar a uma diminuição da exposição ao lopinavir/ritonavir.  As concentrações séricas de apalutamida podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A diminuição da exposição a Kaletra pode resultar na potencial perda de resposta virológica. Além disso, a coadministração de apalutamida e Kaletra pode resultar em acontecimentos adversos graves, incluindo convulsões, devido aos níveis mais elevados de apalutamida. A utilização concomitante de Kaletra com apalutamida não é recomendada.
Afatinib	Afatinib: AUC: ↑	Precaução ao administrar afatinib com Kaletra. Consultar o RCM de

(Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	<p><math>C_{max}</math>: ↑</p> <p>A extensão do aumento depende do momento da administração de ritonavir.</p> <p>Devido à inibição de BCRP (proteína de resistência do cancro da mama/ABCG2) e à inibição aguda da P-gp pelo lopinavir/ritonavir.</p>	afatinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.
Ceritinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	Precaução ao administrar ceritinib com Kaletra. Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.
A maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	A maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina: Risco aumentado de acontecimentos adversos devido a concentrações séricas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Monitorização cuidadosa da tolerância destes fármacos antineoplásicos.
Encorafenib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de encorafenib com Kaletra pode aumentar a exposição ao encorafenib, o que pode resultar no aumento do risco de toxicidade, incluindo do risco de acontecimentos adversos graves, tais como o prolongamento do intervalo QT. A coadministração de encorafenib e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for considerado superior ao risco e se Kaletra tiver de ser utilizado, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados por questões de segurança.
Fostamatinib	Aumento na exposição ao metabolito de fostamatinib R406.	A coadministração de fostamatinib com Kaletra pode aumentar a exposição ao metabolito de fostamatinib R406, resultando em acontecimentos adversos relacionados com a dose, tais como hepatotoxicidade, neutropenia, hipertensão ou diarreia. Consultar o RCM de fostamatinib para recomendações de redução da dose, se ocorrerem tais acontecimentos.
Ibrutinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de ibrutinib e Kaletra pode aumentar a exposição a ibrutinib, o que pode aumentar o risco de toxicidade,

		incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco e se Kaletra tiver de ser utilizado, a dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à toxicidade.
Neratinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo ritonavir.	A utilização concomitante de neratinib com Kaletra não é recomendada devido ao potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco incluindo hepatotoxicidade (ver secção 4.3).
Venetoclax	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	<p>As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início e durante a fase de aumento de dose (ver secção 4.3 e consultar o RCM de venetoclax).</p> <p>Nos doentes que completaram a fase de aumento de dose e estão a receber uma dose diária estável de venetoclax, a dose de venetoclax deve ser reduzida em pelo menos 75% quando utilizada com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM de venetoclax para recomendações de dose). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de toxicidade com venetoclax.</p>
<i>Anticoagulantes</i>		
Varfarina	Varfarina: As concentrações podem ser afetadas quando coadministrada com lopinavir/ritonavir devido a indução da CYP2C9.	Recomenda-se a monitorização da INR (razão normalizada internacional).
Rivaroxabano (Ritonavir 600 mg duas vezes ao dia)	Rivaroxabano: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 55% Devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de rivaroxabano e Kaletra pode aumentar a exposição a rivaroxabano, a qual pode aumentar o risco de hemorragia. A utilização de rivaroxabano não é recomendada em doentes recebendo tratamento concomitante com Kaletra (ver secção 4.4).

Dabigatrano etexilato, Edoxabano	Dabigatrano etexilato, Edoxabano: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A monitorização clínica e/ou a redução de dose dos anticoagulantes orais diretos (ACOD) deve ser considerada quando um ACOD transportado pela P-gp mas não metabolizado pela CYP3A4, incluindo o dabigatrano etexilato e o edoxabano, é coadministrado com Kaletra.
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Fenitoína	Fenitoína: As concentrações em estado estacionário estavam moderadamente diminuídas devido à indução da CYP2C9 e da CYP2C19 pelo lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: As concentrações estão diminuídas devido a indução da CYP3A pela fenitoína.	Precaução ao administrar fenitoína com Kaletra. Os níveis de fenitoína devem ser monitorizados quando coadministrada com Kaletra. Quando coadministrado com fenitoína, pode ser necessário um aumento na dose de Kaletra. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com fenitoína.
Carbamazepina e Fenobarbital	Carbamazepina: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.  Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela carbamazepina e fenobarbital.	Precaução ao administrar carbamazepina ou fenobarbital com Kaletra. Os níveis de carbamazepina e fenobarbital devem ser monitorizados quando foram coadministrados com Kaletra. Quando coadministrado com carbamazepina ou fenobarbital, pode considerar-se um aumento na dose de Kaletra. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica. Kaletra não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com carbamazepina e fenobarbital.

Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Devido à indução da glucuronidação da lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a um decréscimo do efeito do VPA quando Kaletra e ácido valproico ou valproato são utilizados concomitantemente.</p> <p><u>Em doentes a iniciar ou interromper Kaletra enquanto tomam atualmente dose de manutenção de lamotrigina:</u> poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se Kaletra for adicionado, ou reduzir se Kaletra for interrompido; deste modo, deve ser efetuada monitorização da lamotrigina plasmática, em particular antes e durante 2 semanas após o início ou interrupção de Kaletra, de forma a verificar se é necessário proceder a um ajuste de dose de lamotrigina.</p> <p><u>Em doentes que estejam atualmente a tomar Kaletra e a iniciar lamotrigina:</u> não deverão ser necessários ajustes de dose ao escalonamento de dose recomendado de lamotrigina.</p>
<i>Antidepressivos e Ansiolíticos</i>		
Trazodona dose única (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4-vezes</p> <p>Após a coadministração de trazodona e ritonavir observaram-se acontecimentos adversos de náusea, tonturas, hipotensão e síncope.</p>	Desconhece-se se a associação de Kaletra causa um aumento semelhante na exposição à trazodona. A associação deve ser usada com precaução e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.
<i>Antifúngicos</i>		
Cetoconazol e Itraconazol	Cetoconazol, Itraconazol: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomendam doses elevadas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).
Voriconazol	Voriconazol: As concentrações podem estar diminuídas.	A coadministração de voriconazol e uma dose baixa de ritonavir (100 mg BID) como acontece em Kaletra deve ser evitada, a menos que uma avaliação do risco/benefício para o doente justifique o uso de voriconazol.



<i>Medicamentos antigota</i>		
Colquicina dose única  (Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	Colquicina: AUC: ↑ 3-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,8-vezes Devido à inibição da P-gp e/ou CYP3A4 pelo ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra com colquicina em doentes com compromisso renal e/ou hepático é contraindicada devido a um potencial aumento de reações graves e/ou que colocam a vida em risco tais como toxicidade neuromuscular relacionada com a colquicina (incluindo rabdomiólise) (ver secções 4.3 e 4.4). Se for necessário tratamento com Kaletra, recomenda-se uma redução na dose de colquicina ou uma interrupção do tratamento com colquicina em doentes com função renal ou hepática normal. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de colquicina.
<i>Anti-histamínicos</i>		
Astemizol Terfenadina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de Kaletra com astemizol e terfenadina é contraindicada devido ao risco aumentado de arritmias graves causadas por estes medicamentos (ver secção 4.3).
<i>Anti-infecciosos</i>		
Ácido fusídico	Ácido fusídico: As concentrações podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A coadministração de Kaletra com ácido fusídico é contraindicada nas indicações dermatológicas devido ao risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com o ácido fusídico, especialmente rabdomiólise (ver secção 4.3). Quando usado nas infeções osteo-articulares, quando a coadministração for inevitável, recomenda-se fortemente monitorização clínica rigorosa dos acontecimentos adversos musculares (ver secção 4.4).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Bedaquilina (dose única)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose múltipla)	Bedaquilina: AUC: ↑ 22% C <sub>max</sub> : ↔  Pode ser observado um efeito mais pronunciado nas exposições plasmáticas de bedaquilina durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.	Devido ao risco de reações adversas relacionadas com bedaquilina, a associação de bedaquilina e Kaletra deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com Kaletra deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases

	A inibição do CYP3A4 é provavelmente devida a lopinavir/ritonavir.	(ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento de bedaquilina).
Delamanid (100 mg BID)  (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)	Delamanid: AUC: ↑ 22%  DM-6705 (metabolito ativo de delamanid): AUC: ↑ 30%  Pode ser observado um efeito mais pronunciado na exposição a DM-6705 durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.	Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado a DM-6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com Kaletra, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).
Rifabutina, 150 mg QD	Rifabutina (substância original e metabolito ativo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 3,5-vezes	Quando administrada com Kaletra a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg três vezes por semana nos dias estabelecidos (por exemplo 2 <sup>a</sup> feira – 4 <sup>a</sup> feira – 6 <sup>a</sup> feira). Recomenda-se aumentar a monitorização das reações adversas associadas a rifabutina incluindo neutropenia e uveíte por se esperar um aumento na exposição à rifabutina. Recomenda-se redução adicional na dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana nos dias estabelecidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg três vezes por semana não é tolerada. Não esquecer que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, levando por conseguinte a um risco de resistência à rifamicina e um fracasso no tratamento. Não é necessário ajuste na dose de Kaletra.

Rifampicina	Lopinavir: Podem observar-se grandes reduções nas concentrações de lopinavir devido a indução da CYP3A pela rifampicina.	Não é recomendada a coadministração de Kaletra com rifampicina porque a redução nas concentrações de lopinavir pode, por sua vez, diminuir significativamente o efeito terapêutico de lopinavir. Um ajuste na dose de Kaletra 400 mg/400 mg (isto é, Kaletra 400/100 mg + ritonavir 300 mg), duas vezes ao dia, permitiu compensar o efeito indutor da CYP 3A4 pela rifampicina. No entanto, esse ajuste de dose pode estar associado a aumentos nas ALT/AST e aumento nos problemas gastrointestinais. Por conseguinte, esta coadministração deve ser evitada, a não ser quando considerada absolutamente necessária. Se esta coadministração for considerada inevitável, pode ser administrada uma dose aumentada de Kaletra 400 mg/400 mg, duas vezes ao dia, com rifampicina com vigilância cuidadosa da segurança e do tratamento. A dose de Kaletra pode ser aumentada somente após o início do tratamento com rifampicina (ver secção 4.4).
<i>Antipsicóticos</i>		
Lurasidona	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de lurasidona aumentem.	A administração concomitante com lurasidona é contraindicada (ver secção 4.3).
Pimozida	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de pimozida aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e pimozida é contraindicada, pois pode aumentar o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.3).
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem.	A administração concomitante de Kaletra e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina.

<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam	Midazolam Oral: AUC: ↑ 13-vezes Midazolam Parentérico: AUC: ↑ 4-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	Kaletra não deve ser coadministrado com midazolam por via oral (ver secção 4.3), devendo ter-se precaução com a administração concomitante de Kaletra e midazolam por via parentérica. Se Kaletra for coadministrado com midazolam por via parentérica, a administração deve ser feita numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a assegurar uma monitorização clínica rigorosa e tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado ajuste na dose de midazolam especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<i>Agonistas dos recetores beta<sub>2</sub>-adrenérgicos (longa ação)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: As concentrações podem aumentar devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A associação pode resultar em risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, a coadministração de Kaletra com salmeterol não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>		
Felodipina, Nifedipina, e Nicardipina	Felodipina, Nifedipina, Nicardipina: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização clínica da terapêutica e dos efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Kaletra.
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela dexametasona.	Recomenda-se monitorização clínica da eficácia antiviral quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Kaletra.

Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Propionato de fluticasona 50 µg por via nasal, 4 vezes ao dia: Concentrações plasmáticas ↑ Níveis de cortisol ↓ 86%	Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo, budesonida e triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Kaletra e estes glucocorticoides, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve ser considerada uma redução na dose de glucocorticoide, com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato para a CYP3A4 (por exemplo beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose pode ter de realizar-se por um período de tempo mais longo.
<i>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	O uso de avanafil com Kaletra é contraindicado (ver secção 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	<u>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar:</u> A coadministração de Kaletra com sildenafil é contraindicada (ver secção 4.3). A

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	coadministração de Kaletra com tadalafil não é recomendada.  <u>Para a disfunção erétil:</u> Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil em doentes tratados com Kaletra, aumentando a monitorização dos acontecimentos adversos incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.4). Quando coadministrado com Kaletra, as doses de sildenafil não devem exceder 25 mg em 48 horas e as doses de tadalafil não devem exceder 10 mg cada 72 horas.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado o uso de vardenafil com Kaletra (ver secção 4.3).
<i>Derivados da Cravagem do Centeio</i>		
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e derivados da cravagem do centeio é contraindicada, pois pode levar a toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquémia (ver secção 4.3).
<i>Modificadores da motilidade GI</i>		
Cisaprida	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Kaletra e cisaprida é contraindicada, devido ao risco aumentado de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.3).
<i>Antivirais de ação direta contra o VHC</i>		
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 1,87-vezes C <sub>24</sub> : ↑ 3,58-vezes  Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 6,31-vezes C <sub>24</sub> : ↑ 20,70-vezes  (combinação de mecanismos incluindo inibição da CYP3A)  Lopinavir: ↔	A administração concomitante de elbasvir/grazoprevir com Kaletra é contraindicada (ver secção 4.3).

Glecaprevir/pibrentasvir	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de glecaprevir/pibrentasvir e Kaletra não é recomendada devido ao risco aumentado de elevações na ALT associado a um aumento na exposição a glecaprevir.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	As concentrações séricas de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir podem estar aumentadas devido à inibição da glicoproteína-P, BCRP e OATP1B1/3 pelo lopinavir/ritonavir. Contudo, apenas o aumento na exposição a voxilaprevir é considerado clinicamente relevante.	Não é recomendada a coadministração de Kaletra e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
<i>Inibidores da protease do VHC</i>		
Simeprevir 200 mg por dia (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-vezes C <sub>min</sub> : ↑ 14,4-vezes	Não é recomendada a coadministração de Kaletra e simeprevir.
<i>Preparações de plantas medicinais</i>		
Hipericão ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pelo hipericão.	As preparações de plantas medicinais com hipericão não devem ser associadas a lopinavir e ritonavir. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deve suspender a sua administração e, se possível, verificar os níveis virais. Os níveis de lopinavir e ritonavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida. Pode ser necessário ajustar a dose de Kaletra. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão (ver secção 4.3). Por conseguinte, Kaletra pode ser iniciado com segurança 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão.
<i>Imunossuppressores</i>		
Ciclosporina, Sirolímus (rapamicina), e Tacrolímus	Ciclosporina, Sirolímus (rapamicina), Tacrolímus: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas até estabilização dos níveis plasmáticos destes medicamentos.
<i>Antidislipidémicos</i>		
Lovastatina e Sinvastatina	Lovastatina, Sinvastatina: Concentrações plasmáticas marcadamente aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Dado que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA reductase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, está contraindicada a associação destes medicamentos com Kaletra (ver secção 4.3).
<i>Agentes modificadores dos lípidos</i>		

Lomitapida	Os inibidores da CYP3A4 aumentam a exposição a lomitapida, com inibidores fortes a aumentarem a exposição aproximadamente 27 vezes. Devido à inibição da CYP3A por lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de lomitapida aumentem.	A utilização concomitante de Kaletra com lomitapida é contraindicada (consultar o Resumo das Características do Medicamento de lomitapida) (ver secção 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 4,7-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomenda a associação de Kaletra com atorvastatina. Se a utilização de atorvastatina for absolutamente necessária, deve ser administrada a dose mais baixa possível com monitorização cuidadosa da segurança (ver secção 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 5-vezes Embora a rosuvastatina seja fracamente metabolizada pela CYP3A4, observou-se um aumento nas suas concentrações plasmáticas. O mecanismo da sua interação pode resultar da inibição das proteínas de transporte.	Quando Kaletra é coadministrado com rosuvastatina deve ser tida precaução e deve ser considerada redução da dose (ver secção 4.4).
Fluvastatina ou Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: Não se espera interação clínica relevante. A pravastatina não é metabolizada pela CYP450. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pela CYP2C9.	Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se fluvastatina ou pravastatina.
<i>Opióides</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Metadona	Metadona: ↓	Recomenda-se monitorização das concentrações plasmáticas de metadona.
<i>Contracetivos orais</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Em caso de coadministração de Kaletra com contracetivos contendo etinilestradiol (independentemente da formulação contracetiva, por exemplo oral ou adesivo), devem ser usados métodos contracetivos adicionais.
<i>Cessação tabágica</i>		
Bupropiom	Bupropiom e o seu metabolito ativo, hidroxibupropiom: AUC e C <sub>max</sub> ↓ ~50%	Se a coadministração de Kaletra com bupropiom for considerada inevitável, a mesma deve ser feita com monitorização clínica rigorosa da eficácia do bupropiom, não excedendo a



	Este efeito pode ser devido a indução do metabolismo de bupropiom.	posologia recomendada, apesar da indução observada.
<i>Terapêutica de substituição da hormona da tiroide</i>		
Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina.	A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com lopinavir/ritonavir.
<i>Vasodilatadores</i>		
Bosentano	Lopinavir-ritonavir: As concentrações plasmáticas de lopinavir/ritonavir podem diminuir devido à indução da CYP3A4 pelo bosentano.  Bosentano: AUC: ↑ 5-vezes C <sub>max</sub> : ↑ 6-vezes Inicialmente, bosentano C <sub>min</sub> : ↑ aproximadamente 48-vezes. Devido à inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Precaução ao administrar Kaletra com bosentano. Quando Kaletra é administrado concomitantemente com bosentano, a eficácia do tratamento VIH deve ser monitorizada e os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente à toxicidade do bosentano, especialmente durante a primeira semana da coadministração.
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de riociguat com Kaletra não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).
<i>Outros medicamentos</i>		
Com base nos perfis metabólicos conhecidos, não se esperam interações clinicamente importantes entre Kaletra e dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol.		

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

De uma forma geral, ao decidir sobre a utilização de fármacos antirretrovirais para o tratamento da infeção pelo VIH em mulheres grávidas e consequentemente para reduzir o risco de transmissão vertical do VIH para o recém-nascido, deverão ser tidos em consideração os dados em animais assim como a experiência clínica na mulher grávida, de modo a caracterizar a segurança para o feto.

Lopinavir/ritonavir foi avaliado em mais de 3000 mulheres durante a gravidez, incluindo mais de 1000 durante o primeiro trimestre.

Na vigilância pós-comercialização através do “Antiretroviral Pregnancy Registry”, iniciado em janeiro de 1989, não foi descrito um risco aumentado de anomalias à nascença decorrentes da exposição a Kaletra entre mais de 1000 mulheres expostas durante o primeiro trimestre. A prevalência de anomalias à nascença por trimestre de exposição a lopinavir é comparável à prevalência observada na população geral. Não se observou qualquer padrão de anomalias à nascença sugestivo de uma etiologia comum. Estudos efetuados em animais revelaram toxicidade na reprodução (ver secção 5.3). Com base nos dados mencionados, o risco de malformações é pouco provável nos humanos. Lopinavir pode ser utilizado durante a gravidez se clinicamente necessário.

##### Amamentação

Estudos efetuados em ratos revelaram que lopinavir é excretado no leite. Desconhece-se se este fármaco é excretado no leite humano. De uma forma geral, recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus bebés, de modo a evitar a transmissão do VIH.

#### Fertilidade

Estudos efetuados em animais não revelaram quaisquer efeitos na fertilidade. Não estão disponíveis dados em humanos sobre o efeito de lopinavir/ritonavir na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser informados de que foram notificadas náuseas durante o tratamento com Kaletra (ver secção 4.8).

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### a. Resumo do perfil de segurança

A segurança de Kaletra foi investigada em estudos de Fase II-IV, em mais de 2600 doentes, dos quais mais de 700 receberam uma dose de 800/200 mg (6 cápsulas ou 4 comprimidos) uma vez ao dia. Em alguns estudos, Kaletra foi usado em associação com efavirenz ou nevirapina, juntamente com análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs).

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento com Kaletra, durante os ensaios clínicos, foram diarreia, náuseas, vômitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. O risco de diarreia pode ser maior com a administração de Kaletra uma vez ao dia. No início do tratamento pode ocorrer diarreia, náuseas e vômitos, enquanto hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia podem ocorrer mais tarde. Os acontecimentos adversos que surgem com o tratamento levaram à interrupção prematura do estudo em 7% dos doentes nos estudos de Fase II-IV.

É importante referir que foram descritos casos de pancreatite em doentes recebendo Kaletra, incluindo aqueles que desenvolveram hipertrigliceridemia. Além disso, durante o tratamento com Kaletra foram descritos aumentos raros no intervalo PR (ver secção 4.4).

#### b. Quadro das reações adversas

*Reações adversas dos estudos clínicos e da experiência pós-comercialização em doentes adultos e pediátricos:*

Foram identificados os seguintes acontecimentos como reações adversas. A categoria de frequência inclui todos os acontecimentos notificados de intensidade moderada a grave, independentemente da avaliação individual de causalidade. As reações adversas são apresentadas por classes de sistemas de órgãos. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos e pós-comercialização em doentes adultos</b>		
<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior
	Frequentes	Infeção do trato respiratório inferior, infeções da pele incluindo celulite, foliculite e furúnculos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema
	Pouco frequentes	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
Doenças endócrinas	Pouco frequente	Hipogonadismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Problemas na glucose sanguínea incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição de peso, diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Aumento de peso, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Ansiedade
	Pouco frequentes	Sonhos anormais, diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia (incluindo enxaqueca), neuropatia (incluindo neuropatia periférica) tonturas, insónias
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, convulsões, disgeusia, ageusia, tremor
Afeções oculares	Pouco frequentes	Diminuição visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Zumbidos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	Aterosclerose como por exemplo enfarte do miocárdio, bloqueio auriculoventricular, insuficiência da válvula tricúspide
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
	Pouco frequente	Trombose das veias profundas

Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas
	Frequentes	Pancreatite <sup>1</sup> , vômitos, doença do refluxo gastroesofágico, gastroenterite e colite, dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, dispepsia, hemorroidas, flatulência
	Pouco frequentes	Hemorragia gastrointestinal incluindo úlcera gastrointestinal, duodenite, gastrite e rectorragia, estomatite e úlceras orais, incontinência fecal, obstipação, boca seca
Afeções hepatobiliares	Frequentes	Hepatite incluindo aumento das AST, ALT e GGT
	Pouco frequentes	Icterícia, esteatose hepática, hepatomegalia, colangite, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea incluindo erupção maculopapular, dermatite/erupção incluindo eczema e dermatite seborreica, suores noturnos, prurido
	Pouco frequentes	Alopécia, capilarite, vasculite
	Raros	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Mialgia, dor musculoesquelética incluindo artralgia e dor lombar, problemas musculares tais como fraqueza e espasmos
	Pouco frequentes	Rabdomiólise, osteonecrose
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Depuração da creatinina diminuída, nefrite, hematúria
	Desconhecido	Nefrolitíase
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Disfunção erétil, problemas menstruais, amenorreia, menorragia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga incluindo astenia

<sup>1</sup> Ver secção 4.4: pancreatite e lípidos

### c. Descrição de reações adversas seleccionadas

Foi notificado síndrome de Cushing em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona administrado por via inalatória ou intranasal; isto pode também acontecer com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo budesonida (ver secção 4.4 e 4.5).

Com os inibidores da protease foram notificadas creatina fosfoquinase (CPK) aumentada, mialgia, miosite e raramente rabdomiólise, particularmente em associação com análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa.

#### Parâmetros metabólicos

O peso e os níveis de lipídios e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4).

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data de início da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. As doenças autoimunes (tais como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo descrito de início dos primeiros sintomas é mais variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento (ver secção 4.4).

Foram descritos casos de osteonecrose, especialmente em doentes com fatores de risco geralmente confirmados, doença VIH avançada ou exposição a longo prazo à terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

#### d. População pediátrica

Em crianças com 2 anos de idade ou mais, a natureza do perfil de segurança é semelhante à observada nos adultos (ver Quadro na secção b).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Até à data, a experiência no ser humano da sobredosagem aguda com Kaletra é limitada.

Os sinais clínicos adversos observados em cães incluíram salivação, emese e diarreia/fezes anormais. Os sinais de toxicidade observados em murganhos, ratos ou cães, incluíram diminuição de atividade, ataxia, emaciação, desidratação e tremores.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Kaletra. O tratamento da sobredosagem com Kaletra deve consistir de medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. Se indicado, deverá fazer-se eliminação do fármaco não absorvido por meio de emese ou de lavagem gástrica. Pode também ser usada administração de carvão ativado para remover o fármaco não absorvido. Dado que Kaletra possui forte ligação às proteínas, é pouco provável que a diálise seja benéfica para remoção significativa do fármaco.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antivirais para uso sistémico, antivirais para o tratamento de infeções pelo VIH, combinações, código ATC: J05AR10

#### Mecanismo de ação

Lopinavir proporciona a atividade antivírica de Kaletra. Lopinavir é um inibidor das proteases do VIH-1 e VIH-2. A inibição da protease do VIH evita a clivagem da poliproteína *gag-pol* produzindo vírus imaturos, não-infecciosos.

#### Efeitos no eletrocardiograma

O intervalo QTcF foi avaliado num estudo cruzado, aleatorizado, controlado com placebo e substância ativa (400 mg de moxifloxacina, uma vez ao dia) em 39 adultos saudáveis, nos quais foram efetuadas 10 medições durante 12 horas no Dia 3. As diferenças médias máximas (limite superior do intervalo

de confiança de 95%) no QTcF do placebo foram de 3,6 (6,3) e 13,1 (15,8) para a dosagem de lopinavir/ritonavir de 400/100 mg duas vezes ao dia e para a dosagem supraterapêutica de 800/200 mg duas vezes ao dia, respetivamente. O prolongamento do intervalo QRS induzido de 6 ms para 9,5 ms com a dose elevada de lopinavir/ritonavir (800/200 mg duas vezes ao dia) contribuiu para o prolongamento QT. Os dois regimes resultaram em exposições no Dia 3 que foram cerca de 1,5 e 3 vezes mais elevadas do que as observadas com as dosagens recomendadas de lopinavir/ritonavir, administradas uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, no estado estacionário. Nenhum indivíduo apresentou um aumento no intervalo QTcF  $\geq 60$  milésimos de segundo (ms) comparativamente aos valores iniciais ou um intervalo QTcF que excedesse o limite potencialmente relevante do ponto de vista clínico de 500 milésimos de segundo (ms).

No mesmo estudo, ao Dia 3, também se observou um prolongamento modesto do intervalo PR nos indivíduos tratados com lopinavir/ritonavir. As alterações médias relativamente aos valores iniciais no intervalo PR foram de 11,6 a 24,4 ms no intervalo de 12 horas após a administração. O intervalo PR máximo observado foi de 286 milésimos de segundo (ms) e não se observaram bloqueios cardíacos de segundo ou de terceiro grau (ver secção 4.4).

#### Atividade antivírica *in vitro*

A atividade antivírica *in vitro* de lopinavir contra estirpes laboratoriais e clínicas de VIH foi avaliada em, respetivamente, linhas de células linfoblásticas intensivamente infetadas e linfócitos do sangue periférico. Na ausência de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir contra 5 estirpes laboratoriais diferentes de VIH-1 foi de 19 nM. Na ausência e presença de 50% de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir contra o VIH-1<sub>IIIB</sub> em células MT4 foi, respetivamente, de 17 nM e 102 nM. Na ausência de soro humano, a IC<sub>50</sub> média de lopinavir foi de 6,5 nM contra vários isolados clínicos VIH-1.

#### Resistência

##### *Seleção da resistência *in vitro**

Os isolados de VIH-1 com reduzida sensibilidade a lopinavir foram selecionados *in vitro*. O VIH-1 foi posto em contacto *in vitro* com lopinavir isolado e com lopinavir mais ritonavir, em concentrações representativas para as concentrações plasmáticas observadas durante o tratamento com Kaletra. A análise genotípica e fenotípica dos vírus selecionados neste procedimento sugere que a presença de ritonavir, nestas concentrações, não influencia de forma mensurável a seleção de vírus resistentes a lopinavir.

Em geral, a caracterização *in vitro* da resistência cruzada fenotípica entre lopinavir e outros inibidores da protease sugere que a sensibilidade diminuída a lopinavir está intimamente relacionada com a diminuição de sensibilidade a ritonavir e indinavir, mas não está intimamente relacionada com a sensibilidade diminuída ao amprenavir, saquinavir e nelfinavir.

##### *Análise da resistência em doentes não submetidos a tratamento ARV prévio*

Em estudos clínicos com um número limitado de isolados analisados, a seleção de resistência a lopinavir não foi observada em doentes não submetidos a tratamento prévio sem resistência significativa ao inibidor da protease na avaliação inicial. Ver descrição detalhada adicional dos estudos clínicos.

### *Análise da resistência em doentes previamente tratados com IPs*

A seleção de resistência a lopinavir em doentes nos quais a terapêutica inicial com inibidores da protease falhou foi caracterizada através de análise dos isolados longitudinais de 19 indivíduos previamente tratados com inibidores da protease, em 2 estudos de Fase II e um estudo de Fase III, nos quais se observou supressão virológica incompleta ou *rebound* viral subsequente à resposta inicial a Kaletra e que demonstraram incrementos na resistência *in vitro* entre os valores iniciais e *rebound* (definido como emergência de novas mutações ou mudança de 2 vezes na suscetibilidade fenotípica a lopinavir). Foi mais comum o aumento de resistência nos indivíduos cujos isolados de base apresentavam várias mutações associadas ao inibidor da protease, mas suscetibilidade diminuída < 40 vezes a lopinavir na avaliação inicial. As mutações V82A, I54V e M46I surgiram com mais frequência. Também se observaram mutações L33F, I50V e V32I combinadas com I47V/A. Os 19 isolados demonstraram um aumento de 4,3 vezes na IC<sub>50</sub> comparativamente com os isolados da avaliação inicial (de 6,2 para 43 vezes, comparados com vírus tipo selvagem).

Correlação genotípica de reduzida sensibilidade fenotípica a lopinavir em vírus selecionados por outros inibidores da protease. Foi avaliada a atividade antivírica *in vitro* de lopinavir contra 112 isolados clínicos obtidos em doentes nos quais a terapêutica com um ou mais inibidores da protease falhou. Neste painel, as seguintes mutações na protease VIH foram associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. A EC<sub>50</sub> mediana de lopinavir contra isolados com 0–3, 4–5, 6–7 e 8–10 mutações nas posições acima referidas de aminoácidos foi, respetivamente, de 0,8, 2,7, 13,5 e 44,0 vezes mais elevada do que a EC<sub>50</sub> contra VIH tipo selvagem. Os 16 vírus que apresentaram uma alteração > 20 vezes na sensibilidade, continham todas as mutações nas posições 10, 54, 63 mais 82 e/ou 84. Continham também uma mediana de 3 mutações nas posições de aminoácidos 20, 24, 46, 53, 71 e 90. Além das mutações descritas acima, observaram-se mutações V32I e I47A nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida a lopinavir dos doentes previamente tratados com inibidores da protease que receberam tratamento com Kaletra e observaram-se mutações I47A e L76V nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida a lopinavir dos doentes tratados com Kaletra.

As conclusões relativas à importância de determinadas mutações ou padrões de mutação estão sujeitas a alteração com dados adicionais e recomenda-se que sejam sempre consultados os sistemas atuais de interpretação para análise dos resultados do teste de resistência.

### *Atividade antivírica de Kaletra em doentes nos quais o tratamento com inibidores da protease falhou*

A relevância clínica da reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir foi examinada pela avaliação da resposta virológica ao tratamento com Kaletra, relativamente ao genótipo e fenótipo viral de base, em 56 doentes nos quais o tratamento anterior com vários inibidores da protease falhou. A EC<sub>50</sub> de lopinavir contra os 56 isolados virais de base foi 0,6 a 96 vezes mais elevada do que a EC<sub>50</sub> contra o VIH tipo selvagem. Após 48 semanas de tratamento com Kaletra, efavirenz e análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, observou-se RNA VIH plasmático ≤ 400 cópias/ml em 93% (25/27), 73% (11/15) e 25% (2/8) dos doentes com uma sensibilidade de base reduzida a lopinavir de, respetivamente, < 10 vezes, 10 a 40 vezes e > 40 vezes. Observou-se também resposta virológica em 91% (21/23), 71% (15/21) e 33% (2/6) dos doentes com 0–5, 6–7 e 8–10 das mutações acima referidas na protease do VIH, associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* a lopinavir. Dado que estes doentes não estiveram previamente expostos quer a Kaletra quer ao efavirenz, parte da resposta pode ser atribuída à atividade antivírica do efavirenz, particularmente em doentes que apresentem vírus resistentes a lopinavir. O estudo não contém um braço controlo de doentes não tratados com Kaletra.

### Resistência cruzada

Atividade de outros inibidores da protease contra isolados que desenvolveram resistência aumentada a lopinavir após tratamento com Kaletra, em doentes previamente tratados com inibidores da protease: A presença de resistência cruzada aos outros inibidores da protease foi analisada em 18 isolados *rebound* que tiveram evolução demonstrada de resistência a lopinavir durante 3 estudos de Kaletra de Fase II e um estudo de Fase III, em doentes previamente tratados com inibidores da protease. A mediana de vezes da IC<sub>50</sub> de lopinavir para estes 18 isolados na avaliação inicial e *rebound* foi 6,9 e 63 vezes, respetivamente, comparada com os vírus de tipo selvagem. Em geral, os isolados *rebound* (com resistência cruzada na avaliação inicial) mantiveram ou desenvolveram resistência cruzada importante

ao indinavir, saquinavir e atazanavir. Observaram-se reduções modestas na atividade do amprenavir com um aumento mediano da IC<sub>50</sub> de 3,7 – 8 vezes nos isolados na avaliação inicial e *rebound*, respectivamente. Os isolados mantiveram suscetibilidade ao tipranavir com um aumento mediano da IC<sub>50</sub> nos isolados da avaliação inicial e *rebound* de 1,9 e 1,8 vezes, respectivamente, comparativamente com os vírus de tipo selvagem. Consultar o Resumo das Características do Medicamento Aptivus para informação adicional sobre a utilização de tipranavir, incluindo indicadores da resposta genotípica no tratamento da infecção por VIH-1 resistente a lopinavir.

### Resultados clínicos

Os efeitos de Kaletra (em associação com outros fármacos antirretrovirais) nos marcadores biológicos (níveis plasmáticos RNA VIH e contagens de células T CD4+) foram investigados em estudos controlados de Kaletra com 48 a 360 semanas de duração.

### *Uso em Adultos*

#### Doentes sem tratamento antirretroviral prévio

O estudo M98-863 foi um ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, em 653 doentes que não haviam recebido tratamento antirretroviral anterior, que avaliou Kaletra (400/100 mg, duas vezes ao dia) comparado com nelfinavir (750 mg, três vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina. A contagem média de células T CD4+ na avaliação inicial foi de 259 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 2 a 949 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma na avaliação inicial foi de 4,9 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 2,6 a 6,8 log<sub>10</sub> cópias/ml).

#### Quadro 1

<b>Resultados à Semana 48: Estudo M98-863</b>		
	<b>Kaletra (N=326)</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml*	75%	63%
RNA VIH < 50 cópias/ml*†	67%	52%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	207	195

\* análise de intenção de tratamento na qual os doentes com valores em falta foram considerados fracassos virológicos

† p<0,001

Cento e treze doentes tratados com nelfinavir e 74 doentes tratados com lopinavir/ritonavir apresentavam um RNA VIH acima de 400 cópias/ml durante o tratamento desde a Semana 24 até à Semana 96. Destes, os isolados de 96 doentes tratados com nelfinavir e 51 doentes tratados com lopinavir/ritonavir podiam ser amplificados para teste de resistência. A resistência ao nelfinavir, definida como a presença da mutação D30N ou L90M na protease, foi observada em 41/96 (43%) doentes. A resistência a lopinavir, definida como a presença de quaisquer mutações locais primárias ou ativas na protease (ver acima), foi observada em 0/51 (0%) doentes. A ausência de resistência a lopinavir foi confirmada por análise fenotípica.

O Estudo M050-730 foi um ensaio clínico aleatorizado, aberto, multicêntrico que comparou o tratamento com Kaletra 800/200 mg, uma vez ao dia, mais tenofovir DF e emtricitabina versus Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia, mais tenofovir DF e emtricitabina, em 664 doentes sem tratamento prévio com antirretrovirais. Considerando a interação farmacocinética entre Kaletra e tenofovir (ver secção 4.5), os resultados deste estudo não podem ser rigorosamente extrapolados quando outros regimes de base são usados com Kaletra. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem Kaletra 800/200 mg, uma vez ao dia (n=333) ou Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia (n=331). Foi efetuada uma estratificação adicional em cada grupo de 1:1 (comprimido versus cápsula mole). Os doentes receberam a formulação em comprimido ou em cápsula mole durante 8 semanas,



após o que todos os doentes receberam a formulação em comprimido, uma vez ao dia, ou duas vezes ao dia, até ao final do estudo. Os doentes receberam emtricitabina 200 mg, uma vez ao dia e tenofovir DF 300 mg, uma vez ao dia (equivalente a 245 mg de tenofovir disoproxil). O protocolo definiu que era demonstrada não inferioridade da administração uma vez ao dia comparativamente com a administração duas vezes ao dia se o limite inferior do intervalo de confiança 95% para a diferença na proporção de indivíduos que responderam (uma vez ao dia menos duas vezes ao dia) excluía – 12% à Semana 48. A média das idades dos doentes admitidos foi de 39 anos (intervalo: 19 a 71); 75% eram caucasianos e 78% do sexo masculino. A contagem média de células T CD4+ na avaliação inicial foi de 216 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 20 a 775 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma na avaliação inicial foi de 5,0 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 1,7 a 7,0 log<sub>10</sub> cópias/ml).

Quadro 2

<b><u>Resposta Viroológica dos doentes em estudo às Semanas 48 e 96</u></b>						
	<b><u>Semana 48</u></b>			<b><u>Semana 96</u></b>		
	<b><u>1xdia</u></b>	<b><u>2xdia</u></b>	<b><u>Diferença [95% IC]</u></b>	<b><u>1xdia</u></b>	<b><u>2xdia</u></b>	<b><u>Diferença [95% IC]</u></b>
<b><u>NC= Fracasso</u></b>	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3% [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]
<b><u>Dados observados</u></b>	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	186	198		238	254	

Durante a Semana 96, os resultados dos testes de resistência genotípica estavam disponíveis em 25 doentes no grupo 1xdia e 26 doentes no grupo 2xdia que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo 1xdia, nenhum doente demonstrou resistência a lopinavir e no grupo 2xdia, 1 doente que teve resistência significativa ao inibidor da protease na avaliação inicial demonstrou resistência adicional a lopinavir no estudo.

Observou-se também resposta virológica sustentada a Kaletra (em associação com inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa) num pequeno estudo de Fase II (M97-720) ao longo de 360 semanas de tratamento. No estudo foram tratados inicialmente cem doentes com Kaletra (incluindo 51 doentes tratados com 400/100 mg duas vezes ao dia e 49 doentes com 200/100 mg duas vezes ao dia ou 400/200 mg duas vezes ao dia). Todos os doentes foram convertidos para Kaletra 400/100 mg duas vezes ao dia, em fase aberta, entre a semana 48 e a semana 72. Trinta e nove doentes (39%) suspenderam o tratamento, incluindo 16 (16%) suspensões devido a acontecimentos adversos, uma das quais foi associada a morte. Sessenta e um doentes completaram o estudo (35 doentes receberam a dose diária recomendada de 400/100 mg durante o estudo).

Quadro 3

<b>Resultados à Semana 360: Estudo M97-720</b>	
	<b>Kaletra (N=100)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml	61%
RNA VIH < 50 cópias/ml	59%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	501

Durante as 360 semanas de tratamento, a análise genotípica dos isolados virais foi efetuada com êxito em 19 de 28 doentes com RNA VIH confirmado acima de 400 cópias/ml e não revelou mutações locais primárias ou ativas na protease (aminoácidos nas posições 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 e 90) ou resistência fenotípica ao inibidor da protease.

Doentes submetidos a tratamento antirretroviral prévio

O M06-802 foi um estudo aberto aleatorizado que comparou a segurança, tolerabilidade e atividade antiviral da administração uma vez ao dia e duas vezes ao dia de lopinavir/ritonavir comprimidos em 599 doentes com cargas virais detetáveis enquanto recebiam a sua terapêutica antiviral habitual. Os doentes não haviam recebido tratamento prévio com lopinavir/ritonavir. Foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem ou lopinavir/ritonavir 800/200 mg uma vez ao dia (n=300) ou lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia (n=299). Os doentes receberam pelo menos 2 análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa selecionados pelo investigador. A população de doentes admitidos tinha sido moderadamente exposta a IP dos quais mais de metade não havia recebido um IP prévio e cerca de 80% dos doentes apresentavam uma estirpe viral com menos de 3 mutações ao IP. A idade média dos doentes admitidos foi de 41 anos (intervalo: 21 a 73); 51% eram caucasianos e 66% do sexo masculino. A contagem média de células T CD4+ foi de 254 células/mm<sup>3</sup> (intervalo: 4 a 952 células/mm<sup>3</sup>) e a média do RNA VIH-1 no plasma, na avaliação inicial, foi de 4,3 log<sub>10</sub> cópias/ml (intervalo: 1,7 a 6,6 log<sub>10</sub> cópias/ml). Cerca de 85% dos doentes apresentaram uma carga viral <100 000 cópias/ml.

Quadro 4

<b>Resposta Viroológica dos Doentes em Estudo à Semana 48, Estudo 802</b>			
	<b>1xdia</b>	<b>2xdia</b>	<b>Diferença [95% IC]</b>
NC= Fracasso	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Dados observados	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	135	122	

Durante as 48 semanas de tratamento estavam disponíveis os resultados dos testes de resistência genotípica de 75 doentes no grupo 1xdia e 75 doentes no grupo 2xdia que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo 1xdia, 6/75 (8%) doentes demonstraram novas mutações primárias ao inibidor da protease (codões 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), assim como 12/77 (16%) dos doentes no grupo 2xdia.

O M98-940 foi um estudo aberto da formulação líquida de Kaletra efetuado em 100 doentes pediátricos tratados (56%) ou não-tratados (44%) previamente com antirretrovirais. Nenhum dos doentes havia recebido tratamento com análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes foram aleatorizados para 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir por m<sup>2</sup> ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m<sup>2</sup>. Os doentes não tratados previamente receberam também análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes tratados previamente receberam nevirapina e até dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética dos dois regimes de tratamento foram avaliados, em cada doente, após 3 semanas de tratamento. Subsequentemente, todos os doentes continuaram com a dose de 300/75 mg por m<sup>2</sup>. Os doentes tinham uma idade média de 5 anos (intervalo 6 meses a 12 anos), incluindo 14 doentes com menos de 2 anos de idade e 6 doentes com um ano ou menos. A contagem média de células T CD4<sup>+</sup> foi de 838 células/mm<sup>3</sup> e a média do RNA VIH-1 no plasma, na avaliação inicial, foi de 4,7 log<sub>10</sub> cópias/ml.

Quadro 5

<b>Resultados à Semana 48: Estudo M98-940</b>		
	<b>Não tratados previamente com Antirretrovirais (N=44)</b>	<b>Tratados previamente com Antirretrovirais (N=56)</b>
RNA VIH < 400 cópias/ml	84%	75%
Aumento médio desde a avaliação inicial na contagem de células T CD4 <sup>+</sup> (células/mm <sup>3</sup> )	404	284

KONCERT/PENTA 18 é um estudo prospetivo multicêntrico, aleatorizado, aberto que avaliou o perfil farmacocinético, a eficácia e segurança da posologia de comprimidos lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg duas vezes ao dia versus uma vez ao dia, baseada no peso, como parte da terapêutica antirretroviral combinada (TARC) em crianças infetadas pelo vírus VIH-1 em supressão virológica (n=173). As crianças consideradas elegíveis apresentavam idade <18 anos, ≥15 kg de peso, sob TARC que incluía lopinavir/ritonavir, ácido ribonucleico (RNA) VIH-1 <50 cópias/ml durante pelo menos 24 semanas e que conseguiam engolir comprimidos. À semana 48, a eficácia e segurança com a posologia duas vezes ao dia (n=87) na população pediátrica que recebeu comprimidos de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg foi consistente com os resultados de eficácia e segurança de estudos anteriores em adultos e crianças com lopinavir/ritonavir duas vezes ao dia. A percentagem de doentes com *rebound* viral confirmado >50 cópias/ml durante 48 semanas de follow-up foi superior nos doentes pediátricos que receberam comprimidos lopinavir/ritonavir uma vez ao dia (12%) que nos doentes que receberam a dose duas vezes ao dia (8%, p = 0,19), principalmente devido à menor adesão no grupo uma vez ao dia. Os dados de eficácia que favorecem o regime de duas vezes ao dia são reforçados por um diferencial nos parâmetros farmacocinéticos que favorecem significativamente o regime de duas vezes ao dia (ver secção 5.2).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas de lopinavir administrado concomitantemente com ritonavir foram avaliadas em voluntários saudáveis adultos e em doentes infetados pelo VIH; não se observaram diferenças substanciais entre os dois grupos. Lopinavir é essencialmente metabolizado de forma completa pela CYP3A. Ritonavir inibe o metabolismo de lopinavir, aumentando desse modo os níveis plasmáticos de lopinavir. Nos estudos, a administração de Kaletra 400/100 mg, duas vezes ao dia, produz concentrações plasmáticas médias de lopinavir em estado estacionário 15 a 20 vezes mais elevadas do que as de ritonavir nos doentes infetados pelo VIH. Os níveis plasmáticos de ritonavir são

7% inferiores aos obtidos após a dose de ritonavir de 600 mg, duas vezes ao dia. A  $EC_{50}$  antivírica *in vitro* de lopinavir é aproximadamente 10 vezes inferior à de ritonavir. A atividade antivírica de Kaletra é por conseguinte devido a lopinavir.

#### Absorção

Doses múltiplas com 400/100 mg de Kaletra, duas vezes ao dia, durante 2 semanas e sem restrição alimentar produziram uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) média  $\pm$  DP de lopinavir de  $12,3 \pm 5,4$   $\mu\text{g/ml}$ , ocorrendo aproximadamente 4 horas após a administração. A concentração de vale média em estado estacionário antes da dose da manhã foi de  $8,1 \pm 5,7$   $\mu\text{g/ml}$ . A AUC de lopinavir durante um intervalo de administração de 12 horas foi de cerca de  $113,2 \pm 60,5$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . A biodisponibilidade absoluta de lopinavir coformulado com ritonavir no ser humano não foi estabelecida.

#### Efeitos dos alimentos na absorção oral

A administração de uma dose única de 400/100 mg de Kaletra comprimidos com alimentos (elevado teor de gordura, 872 kcal, 56% de gordura) comparada com a administração sem alimentos não foi associada a alterações significativas na  $C_{max}$  e  $AUC_{inf}$ . Por conseguinte, Kaletra comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. Kaletra comprimidos mostrou também menor variabilidade farmacocinética sob todas as condições alimentares comparativamente com Kaletra cápsulas moles.

#### Distribuição

Em estado estacionário, lopinavir tem uma ligação às proteínas séricas de aproximadamente 98 – 99%. Lopinavir possui ligação tanto à alfa-1-glicoproteína ácida (AGP) como à albumina, no entanto, apresenta maior afinidade com a AGP. Em estado estacionário, a ligação às proteínas de lopinavir permanece constante, acima do limite das concentrações observadas após 400/100 mg de Kaletra, duas vezes ao dia e é semelhante entre os voluntários saudáveis e os doentes VIH-positivos.

#### Biotransformação

Experiências *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicam que lopinavir sofre essencialmente um metabolismo oxidativo. Lopinavir é largamente metabolizado pelo sistema do citocromo hepático P450, quase exclusivamente pela isozima CYP3A. Ritonavir é um potente inibidor da CYP3A que inibe o metabolismo de lopinavir, aumentando assim os seus níveis plasmáticos. Um estudo de lopinavir marcado radioativamente com  $^{14}\text{C}$ , no ser humano, revelou que 89% da radioatividade plasmática após uma única dose de Kaletra 400/100 mg foi devido à substância ativa original. No ser humano, foram identificados pelo menos 13 metabolitos oxidativos de lopinavir. O par epimérico 4-oxo e 4-hidroximetabolito são os principais metabolitos com atividade antivírica, mas compreendem apenas quantidades mínimas de radioatividade plasmática total. Ritonavir revelou induzir enzimas metabólicas, resultando na indução do seu próprio metabolismo e possivelmente na indução do metabolismo de lopinavir. As concentrações da pré-dose de lopinavir diminuem com o tempo, durante administrações múltiplas, estabilizando após aproximadamente 10 dias a 2 semanas.

#### Eliminação

Após uma dose de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir marcado radioativamente com  $^{14}\text{C}$ , aproximadamente  $10,4 \pm 2,3\%$  e  $82,6 \pm 2,5\%$  de uma dose administrada de lopinavir marcado radioativamente com  $^{14}\text{C}$  podem ser recuperados, respetivamente, na urina e fezes. Lopinavir inalterado foi recuperado em aproximadamente 2,2% e 19,8% da dose administrada, respetivamente, na urina e nas fezes. Após administrações múltiplas, menos de 3% da dose de lopinavir é excretada inalterada na urina. A semivida eficaz (máxima a vale) de lopinavir durante um período de administração de 12 horas foi de cerca de 5 – 6 horas e a depuração oral aparente ( $CL/F$ ) de lopinavir é de 6 a 7 l/h.

Administração uma vez ao dia: a farmacocinética de Kaletra uma vez ao dia foi avaliada em indivíduos infetados pelo VIH que não receberam tratamento prévio com antirretrovirais. Kaletra 800/200 mg foi administrado em associação com emtricitabina 200 mg e tenofovir DF 300 mg como parte de um regime de tratamento uma vez ao dia. Doses múltiplas de Kaletra 800/200 mg, uma vez ao dia, durante 2 semanas sem restrições alimentares ( $n=16$ ) produziram uma concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) média  $\pm$  DP de lopinavir de  $14,8 \pm 3,5$   $\mu\text{g/ml}$ , ocorrendo aproximadamente 6 horas após a administração. A concentração de vale média em estado estacionário, antes da dose da manhã,

foi de  $5,5 \pm 5,4$  µg/ml. A AUC de lopinavir durante um intervalo de administração de 24 horas foi de cerca de  $206,5 \pm 89,7$  µg•h/ml.

Comparativamente ao regime duas vezes ao dia, a administração uma vez ao dia está associada a uma redução nos valores da  $C_{min}$  e  $C_{vale}$  de aproximadamente 50%.

### Populações Especiais

#### *População pediátrica*

Existem dados limitados de farmacocinética em crianças com menos de 2 anos de idade. A farmacocinética de Kaletra 100/25 mg comprimidos duas vezes ao dia com doseamento baseado no peso, sem nevirapina, foi estudada num total de 53 doentes pediátricos. Os valores médios  $\pm$  desvio padrão em estado estacionário de AUC,  $C_{max}$  e  $C_{12}$  de lopinavir foram  $112,5 \pm 37,1$  µg•h/ml,  $12,4 \pm 3,5$  µg/ml e  $5,71 \pm 2,99$  µg/ml, respetivamente. O doseamento duas vezes ao dia baseado no peso sem nevirapina proporcionou concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às obtidas nos doentes adultos que receberam o regime de 400/100 mg, duas vezes ao dia, sem nevirapina.

#### *Sexo, Raça e Idade*

A farmacocinética de Kaletra não foi estudada na população geriátrica. Nos doentes adultos não foram observadas diferenças na farmacocinética, relacionadas com a idade ou sexo. Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas devidas à raça.

#### *Gravidez e pós-parto*

Num estudo aberto de farmacocinética, 12 mulheres grávidas infetadas pelo VIH, com menos de 20 semanas de gestação e em terapêutica antirretroviral combinada, receberam inicialmente lopinavir/ritonavir 400 mg/100 mg (dois comprimidos de 200/50 mg), duas vezes ao dia até às 30 semanas de gestação. Às 30 semanas de gestação, a dose foi aumentada para 500/125 mg (dois comprimidos de 200/50 mg mais um comprimido de 100/25 mg) duas vezes ao dia até 2 semanas pós-parto. As concentrações plasmáticas de lopinavir foram medidas durante quatro períodos de 12 horas durante o segundo trimestre (20-24 semanas de gestação), terceiro trimestre antes do aumento da dose (30 semanas de gestação), terceiro trimestre depois do aumento da dose (32 semanas de gestação) e 8 semanas pós-parto. O aumento da dose não resultou num aumento significativo da concentração plasmática de lopinavir.

Noutro estudo aberto de farmacocinética, 19 mulheres grávidas infetadas pelo VIH receberam lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia como parte da terapêutica antirretroviral combinada durante a gravidez e com início anterior à conceção. Uma série de amostras de sangue foram recolhidas pré-dose e em intervalos durante o período de 12 horas no 2º e 3º trimestres, no momento do nascimento e 4-6 semanas pós-parto (em mulheres que continuaram tratamento após o parto) para análise farmacocinética dos níveis das concentrações plasmáticas de lopinavir total e livre.

Os dados farmacocinéticos de mulheres grávidas infetadas pelo VIH-1 que receberam lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg, duas vezes ao dia, são apresentados no Quadro 6 (ver secção 4.2).

Quadro 6

<b>Média (%CV) dos parâmetros farmacocinéticos em estado estacionário de Lopinavir em mulheres grávidas infetadas pelo VIH</b>			
<b>Parâmetro Farmacocinético</b>	<b>2º Trimestre n = 17*</b>	<b>3º Trimestre n = 23</b>	<b>Pós-parto n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•h/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
$C_{max}$	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
$C_{pré-dose}$ µg/ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 para $C_{max}$			
** n = 16 para $C_{pré-dose}$			

### *Insuficiência Renal*

A farmacocinética de Kaletra não foi estudada em doentes com insuficiência renal; no entanto, dado que a depuração renal de lopinavir é insignificante, não se espera uma redução na depuração total em doentes com insuficiência renal.

### *Insuficiência Hepática*

Os parâmetros farmacocinéticos de lopinavir em estado estacionário nos doentes infetados pelo VIH, com compromisso hepático ligeiro a moderado, foram comparados com os de doentes infetados pelo VIH com função hepática normal, num estudo de doses múltiplas com lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes ao dia. Observou-se um aumento limitado nas concentrações totais de lopinavir de aproximadamente 30%, que não se espera que seja de relevância clínica (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade de doses repetidas em roedores e cães identificaram como principais órgãos alvo o fígado, rim, tireoide, baço e eritrócitos circulantes. As alterações hepáticas indicaram edema celular com degeneração focal. Embora a exposição que provocou estas alterações tenha sido comparável ou inferior à exposição clínica humana, as doses em animais foram 6 vezes superiores à dose clínica recomendada. A degeneração tubular renal ligeira limitou-se a murganhos expostos a pelo menos duas vezes a dose recomendada para o ser humano; o rim não foi afetado nos ratos e cães. A redução na tiroxina sérica originou uma libertação aumentada da TSH com resultante hipertrofia das células foliculares nas glândulas tiroides dos ratos. Estas alterações foram reversíveis com a suspensão da substância ativa e não se verificaram em murganhos e cães. Nos ratos observou-se anisocitose e poiquilocitose com teste de Coombs negativo, não se tendo verificado em murganhos ou cães. Observou-se aumento no baço com histiocitose nos ratos, mas não noutras espécies. O colesterol sérico estava elevado nos roedores, mas não nos cães, enquanto os triglicéridos estavam elevados apenas nos murganhos.

Nos estudos *in vitro*, os canais de potássio clonados de coração humano (HERG) apresentaram inibição de cerca de 30% nas concentrações mais elevadas de lopinavir/ritonavir testadas, correspondendo a uma exposição total a lopinavir 7 vezes superior e a um pico de níveis plasmáticos livres 15 vezes superiores aos obtidos nos seres humanos, na dose terapêutica máxima recomendada. Em contrapartida, concentrações semelhantes de lopinavir/ritonavir não demonstraram qualquer atraso na repolarização nas fibras cardíacas de Purkinje caninas. Concentrações mais baixas de lopinavir/ritonavir não produziram bloqueio significativo no potássio circulante (HERG). Os estudos de distribuição tecidual efetuados no rato não sugerem retenção cardíaca importante da substância ativa; a AUC às 72 h no coração foi aproximadamente 50% da AUC medida no plasma. É portanto razoável esperar que os níveis cardíacos de lopinavir não sejam significativamente mais elevados do que os níveis plasmáticos.

Em cães, observaram-se ondas U proeminentes no eletrocardiograma, associadas a intervalo PR prolongado e bradicardia. Estes efeitos foram considerados como sendo causados por perturbação eletrolítica.

Desconhece-se a relevância clínica destes dados pré-clínicos, no entanto, não podem ser excluídos os potenciais efeitos cardíacos deste medicamento nos seres humanos (ver também secções 4.4 e 4.8).

Em ratos, com doses tóxicas para as mães, observou-se toxicidade embriofetal (perda de gravidez, diminuição na viabilidade fetal, pesos corporais dos fetos diminuídos, frequência aumentada de alterações esqueléticas) e toxicidade no desenvolvimento pós-natal (diminuição na sobrevivência das crias). A exposição sistémica a lopinavir/ritonavir, em doses tóxicas para as mães e para o desenvolvimento, foi mais baixa do que a exposição terapêutica planeada para os humanos.

Os estudos a longo prazo de carcinogenicidade de lopinavir/ritonavir em murganhos revelaram uma indução mitogénica, não-genotóxica de tumores hepáticos, geralmente considerados como sendo de pouca relevância para risco humano.

Os estudos de carcinogenicidade em ratos não revelaram quaisquer achados tumorigênicos. Lopinavir/ritonavir não revelou ser mutagênico nem clastogênico numa série de análises *in vitro* e *in vivo*, incluindo o teste de Ames de mutação bacteriana reversa, o teste de linfoma no murganho, o teste de micronúcleo no murganho e os testes de aberrações cromossômicas em linfócitos humanos.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

O comprimido contém:

Copovidona  
Monolaurato de sorbitano  
Sílica coloidal anidra  
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento:

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio  
Talco  
Macrogol 3350 (Polietilenoglicol 3350)  
Óxido de ferro vermelho E172

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) fechados com tampas de propileno.  
Frasco contendo 60 comprimidos revestidos por película.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/006

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 março 2001

Data da última renovação: 20 março 2011

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.



## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Kaletra solução oral:

AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holanda

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

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película e Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película:

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

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película:

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Solução oral – Cartonagem contendo 300 ml (5 frascos x 60 ml) de solução oral**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml solução oral  
(lopinavir + ritonavir)  
Para adultos e crianças com peso superior a 15 kg.

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém: 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Inclui: álcool, xarope de milho de elevado teor de frutose, propilenoglicol, glicerol, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40, potássio (sob a forma de acessulfame potássio).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

300 ml (5 frascos x 60 ml) de solução oral com cinco seringas orais de **5 ml**.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral  
Para volumes superiores a 2 ml.  
Utilizar a seringa oral de 5 ml na preparação da dose.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico.**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Solução oral – Cartonagem contendo 120 ml (2 frascos x 60 ml) solução oral**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml solução oral  
(lopinavir + ritonavir)  
Para crianças com idade igual ou superior a 2 semanas e com peso até 15 kg

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém: 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Inclui: álcool, xarope de milho de elevado teor de frutose, propilenoglicol, glicerol, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40, potássio (sob a forma de acessulfame potássio).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 ml (2 frascos x 60 ml) de **solução oral** com duas seringas orais de **2 ml**.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral  
Para volumes até 2 ml.  
Utilizar a seringa oral de 2 ml na preparação da dose.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/009

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Solução Oral – Rótulo do frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml solução oral  
(lopinavir + ritonavir)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada ml contém 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir .

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Inclui: álcool (42% v/v, ver folheto informativo), xarope de milho de elevado teor de frutose, propilenoglicol, glicerol, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40, potássio (sob a forma de acessulfame potássio).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 ml de solução oral

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral  
Importante - Abrir  
Assegure-se de que dispõe da seringa correta para a dose.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****Conservar no frigorífico.**

Conservação em uso: Se conservado fora do frigorífico, não deve ser mantido acima dos 25 °C e qualquer porção não utilizada após 42 dias (6 semanas) deve ser rejeitada. Aconselha-se escrever na embalagem a data em que o medicamento foi retirado do frigorífico.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie (logo)

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Comprimidos 200 mg/50 mg – Cartonagem de 1 frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película  
lopinavir/ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lopinavir coformulado com 50 mg de ritonavir como um potenciador farmacocinético.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Comprimidos 200 mg/50 mg – Cartonagem de embalagem múltipla contendo 360 (3 frascos de 120) comprimidos revestidos por película – incluindo blue box**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película  
lopinavir/ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lopinavir coformulado com 50 mg de ritonavir como um potenciador farmacocinético.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla: 360 (3 frascos de 120) comprimidos revestidos por película  
Embalagem para 3 meses

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/007

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Comprimidos 200 mg/50 mg – Rótulo do frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película  
lopinavir/ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lopinavir coformulado com 50 mg de ritonavir como um potenciador farmacocinético.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

120 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

<b>11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
---

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

<b>12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
--

EU/1/01/172/004  
EU/1/01/172/007

<b>13. NÚMERO DO LOTE</b>
---------------------------

Lote

<b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b>
---

<b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Não aplicável

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

Não aplicável



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Comprimidos 100 mg/25 mg – Cartonagem de 1 frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
lopinavir/ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lopinavir coformulado com 25 mg de ritonavir como um potenciador farmacocinético.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/172/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Comprimidos 100 mg/25 mg – Rótulo do frasco**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
lopinavir/ritonavir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de lopinavir coformulado com 25 mg de ritonavir como um potenciador farmacocinético.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

<b>11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
---

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemanha

<b>12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b>
--

EU/1/01/172/006

<b>13. NÚMERO DO LOTE</b>
---------------------------

Lote

<b>14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO</b>
---

<b>15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO</b>
-------------------------------------

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Não aplicável

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

Não aplicável

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Kaletra (80 mg + 20 mg) / ml solução oral** (lopinavir + ritonavir)

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si ou para o seu filho.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Kaletra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Kaletra
3. Como tomar Kaletra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kaletra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Kaletra e para que é utilizado**

- O seu médico receitou-lhe Kaletra para ajudar a controlar a sua infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Kaletra ajuda a diminuir a evolução da infeção no seu organismo.
- Kaletra não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA.
- Kaletra é usado em crianças com 14 dias de idade e mais, adolescentes e adultos, infetados com VIH, o vírus que causa a SIDA.
- Kaletra contém as substâncias ativas lopinavir e ritonavir. Kaletra é um medicamento antirretroviral. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da protease.
- Kaletra é receitado para uso em associação com outros medicamentos antivíricos. O seu médico irá falar consigo e determinar quais os medicamentos mais indicados para si.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Kaletra**

##### **Não tome Kaletra**

- se tem alergia a lopinavir, ritonavir ou a qualquer outro componente de Kaletra (ver secção 6);
- se tem problemas do fígado graves.

##### **Não tome Kaletra com nenhum dos seguintes medicamentos:**

- astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
- midazolam oral (tomado pela boca), triazolam (usados para alívio da ansiedade e/ou perturbações do sono);
- pimozida (usado para tratar a esquizofrenia);
- quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva maior);
- lurasidona (usado para tratar a depressão);
- ranolazina (usado para tratar a dor no peito crónica [angina]);
- cisaprida (usado no alívio de certas perturbações do estômago);
- ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (usados para tratar dores de cabeça);
- amiodarona, dronedarona (usadas para tratar alterações do batimento cardíaco);
- lovastatina, sinvastatina (usados para baixar o colesterol no sangue);

- lomitapida (usado para baixar o colesterol no sangue);
- alfuzosina (usada no homem para tratar sintomas de próstata aumentada (hiperplasia benigna da próstata (HBP)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecções da pele causadas por bactérias *Staphylococcus* tais como impetigo e dermatite infetada. Ácido fusídico usado para tratar infecções prolongadas dos ossos e articulações pode ser tomado sob supervisão médica (ver a secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- colquicina (usada para tratar a gota) se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver a secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (usados para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
- neratinib (usado para tratar o cancro da mama);
- avanafil ou vardenafil (usado para tratar a disfunção erétil);
- sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar). Sildenafil usado para tratar a disfunção erétil pode ser tomado com a supervisão do médico (ver secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*).

**Leia a lista de medicamentos abaixo na secção “Outros medicamentos e Kaletra”** para informação sobre outros medicamentos que requerem cuidados especiais.

Se atualmente estiver a tomar algum destes medicamentos, pergunte ao seu médico sobre alterações necessárias no tratamento para a outra doença(s) ou no seu tratamento antirretroviral.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Kaletra.

### **Informação importante**

- Os doentes a tomar Kaletra podem ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH e SIDA. É pois importante que continue sob vigilância do seu médico enquanto toma Kaletra.

### **Informe o seu médico se você ou o seu filho têm/tiveram**

- **Hemofilia** tipo A e B, porque Kaletra pode aumentar o risco de hemorragia.
- **Diabetes** porque foi descrito aumento do açúcar no sangue em doentes tratados com Kaletra.
- Antecedentes de **problemas hepáticos** porque os doentes com antecedentes de doença hepática, incluindo hepatite B e C crónica possuem um risco aumentado de efeitos indesejáveis hepáticos graves e potencialmente fatais.

### **Informe o seu médico se você ou o seu filho tiverem**

- Náuseas, vómitos, dor abdominal, dificuldade em respirar e fraqueza muscular grave nas pernas e braços, porque estes sintomas podem indicar aumento dos níveis de ácido láctico.
- Sede, urinar com frequência, visão desfocada ou perda de peso, porque isso pode indicar aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Náuseas, vómitos, dor abdominal (dor de barriga), assim como aumentos elevados nos triglicéridos (gordura no sangue) foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de pancreatite (inflamação do pâncreas) e estes sintomas podem sugerir isso.
- Nalguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores imediatamente após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que o organismo combata infeções que possam estar presentes sem sintomas óbvios.  
Além das infeções oportunistas, depois de iniciar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH, podem também ocorrer doenças autoimunes (uma condição que ocorre

quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo). As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se sentir alguns sintomas de infecção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que se inicia nas mãos e nos pés progredindo em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, deve informar o seu médico imediatamente para receber o tratamento necessário.

- **Rigidez das articulações e dores** (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos, porque alguns doentes a tomar estes medicamentos podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica de associação antirretroviral, uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave (redução na atividade do sistema imunitário), índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos fatores de risco de desenvolvimento desta doença.
- **Dor muscular**, sensibilidade ou fraqueza, particularmente associadas a estes medicamentos. Em raras ocasiões estes problemas musculares foram graves.
- Sintomas de tonturas, vertigens, desmaio ou sensação de batimentos cardíacos anormais. Kaletra pode causar alterações no ritmo cardíaco e atividade elétrica do seu coração. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

## Outros medicamentos e Kaletra

**Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos.**

- antibióticos (por ex. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (por ex. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, a maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina);
- anticoagulantes (por ex. dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano e varfarina);
- antidepressivos (por ex. trazodona, bupropiom);
- medicamentos antiepiléticos (por ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos antigota (por ex. colquicina). Não pode tomar Kaletra com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima '**Não tome Kaletra**');
- medicamentos para a tuberculose (bedaquilina, delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e tadalafil);
- ácido fusídico usado no tratamento de infeções prolongadas nos ossos e articulações (por ex. osteomielite);
- medicamentos para o coração incluindo:
  - digoxina;
  - antagonistas dos canais de cálcio (por ex. felodipina, nifedipina, nicardipina);
  - medicamentos usados para corrigir o ritmo do coração (por ex. bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonistas-CCR5 do VIH (por ex. maraviroc);
- inibidores da integrase do VIH-1 (por ex. raltegravir);
- medicamentos usados para tratar a contagem baixa de plaquetas no sangue (por ex. fostamatinib);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tiroide);
- medicamentos usados para baixar o colesterol no sangue (por ex. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina);
- medicamentos usados para tratar a asma e outros problemas relacionados com o pulmão tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (por ex. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (por ex. bosentano, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamentos que afetam o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);



- medicamentos usados para deixar de fumar (por ex. bupropiom);
- medicamentos para o alívio das dores (por ex. fentanilo);
- medicamentos tipo morfina (por ex. metadona);
- contraceptivos orais ou adesivos contraceptivos para evitar a gravidez (ver secção abaixo intitulada **Contraceptivos**);
- inibidores da protease (por ex. fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- sedativos (por ex. midazolam administrado por injeção);
- esteroides (por ex. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinil estradiol, triamcinolona);
- medicamentos que causam uma reação com o álcool (por ex. dissulfiramo).

**Leia a lista de medicamentos acima na secção “Não tomar Kaletra com nenhum dos seguintes medicamentos”** para informação sobre medicamentos que não deve tomar com Kaletra.

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Medicamentos para a disfunção erétil (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Não tomar Kaletra** se estiver atualmente a tomar avanafil ou vardenafil.
- Não deve tomar Kaletra com sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (ver também abaixo secção **Não tome Kaletra**).
- Se estiver a tomar sildenafil ou tadalafil e Kaletra ao mesmo tempo, pode estar em risco de ter efeitos indesejáveis como por exemplo pressão arterial baixa, desmaio, alterações visuais e ereção no pénis durante mais de 4 horas. Se uma ereção durar mais de 4 horas, deve procurar ajuda médica **imediatamente** para evitar lesão permanente no pénis. O seu médico pode explicar-lhe estes sintomas.

### **Contraceptivos**

- Se está atualmente a tomar um contraceptivo oral ou a usar um adesivo contraceptivo para evitar a gravidez, deverá usar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por ex. preservativo) porque Kaletra pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais ou dos adesivos contraceptivos.

### **Gravidez e amamentação**

- Informe o seu médico **imediatamente** se está a planear ter um bebé, se está ou pensa estar grávida.
- Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.
- Se está grávida ou a amamentar, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento, uma vez que contém propilenoglicol e álcool.
- Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus bebés devido à possibilidade de transmissão do VIH ao bebé através do leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kaletra não foi especificamente testado relativamente aos seus possíveis efeitos na capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas. Não conduza um carro nem utilize máquinas se tiver alguns efeitos indesejáveis (por ex. náuseas) que possam impedi-lo de o fazer com segurança. Consulte o seu médico.

Kaletra contém 42% v/v de álcool. A quantidade de álcool neste medicamento pode afetar a capacidade de condução ou de utilização de máquinas e pode afetar os tempos de julgamento e de reação.

## **Informações importantes sobre alguns componentes de Kaletra**

Kaletra contém 42% v/v de álcool e 15% de propilenoglicol p/v. Cada 1 ml de Kaletra solução oral contém 356,3 mg de álcool e 152,7 mg de propilenoglicol. O álcool e o propilenoglicol são potencialmente prejudiciais para os que sofrem de doença hepática, doença renal, alcoolismo, epilepsia, lesão ou doença cerebral, assim como nas mulheres grávidas e crianças. Podem modificar ou aumentar o efeito de outros medicamentos.

Na(s) dose(s) recomendada(s) para adulto, a concentração estimada de álcool no sangue no seu corpo é cerca de 0,02 – 0,01 g/dl. Isto é semelhante a um adulto bebendo 4-22 ml de cerveja ou 1-4 ml de vinho.

Outros medicamentos podem também conter álcool e o álcool pode ser consumido através dos alimentos e bebidas. Os efeitos combinados podem levar a um aumento dos níveis de álcool no sangue e aumentar os efeitos indesejáveis do álcool.

Este medicamento contém até 0,8 g de frutose por dose quando tomado de acordo com as doses recomendadas. Inadequado na intolerância hereditária à frutose. Devido à possibilidade de intolerância não detetável à frutose, este medicamento só deve ser administrado em bebés e crianças após consulta médica.

Kaletra contém glicerol, que é prejudicial em doses elevadas. Pode causar dor de cabeça e indisposição gástrica e diarreia.

Kaletra contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40. Em doses elevadas pode causar náuseas, vômitos, cólicas, purgação grave. Não deve ser administrado em presença de obstrução intestinal.

Kaletra contém potássio sob a forma de acessulfame potássio, que pode ser prejudicial nos doentes com uma dieta pobre em potássio. Níveis elevados de potássio no sangue podem causar indisposição gástrica e diarreia.

Kaletra contém sódio sob a forma de sacarina sódica, cloreto de sódio e citrato de sódio, que pode ser prejudicial para pessoas com uma dieta pobre em sódio.

### **Kaletra contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por ml ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Kaletra**

Kaletra é recomendado para uso em adultos e crianças com 14 dias de idade e mais, infetados com o VIH.  
Ter atenção à posologia em crianças. A dose deve ser inferior a 5 ml, duas vezes ao dia, para crianças com peso inferior a 40 kg.

Se você ou o seu filho conseguir engolir comprimidos, Kaletra é também fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película contendo 200 mg de lopinavir e 50 mg de ritonavir e comprimidos revestidos por película contendo 100 mg de lopinavir e 25 mg de ritonavir.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento.

## **Quando e que quantidade de Kaletra devo tomar?**

### **Uso em crianças com idade igual ou superior a 14 dias e com peso até 15 kg**

- O seu médico decidirá a dose correta com base na altura e no peso da criança.
- É importante que todas as doses de Kaletra solução oral sejam tomadas com alimentos.
- Utilize a seringa oral de 2 ml fornecida para medir a dose.

### **Uso em crianças com peso superior a 15 kg**

- O seu médico decidirá a dose correta com base na altura e no peso da criança.
- É importante que todas as doses de Kaletra solução oral sejam tomadas com alimentos.
- Utilize a seringa oral de 5 ml fornecida para medir a dose.

### **Uso em adultos**

- A dose habitual para o adulto é de 5 ml de solução oral, duas vezes ao dia, isto é, de 12 em 12 horas, associado a outros medicamentos anti VIH. O seu médico indicará a quantidade de Kaletra que deve tomar.
- É importante que todas as doses de Kaletra solução oral sejam tomadas com alimentos.
- Utilize a seringa oral de 5 ml fornecida para medir a dose.

### **Como posso medir a dose correta?**

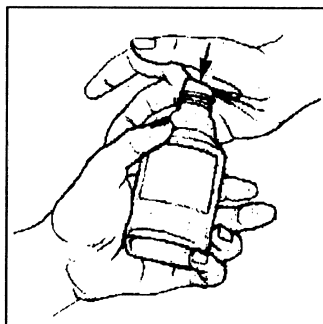
- Se a dose for até 2 ml – utilizar a seringa doseadora de 2 ml na preparação da dose.
- Se a dose for entre 2 ml e 5 ml – utilizar a seringa doseadora de 5 ml na preparação da dose.

Verifique com o seu farmacêutico se a seringa tem o tamanho correto. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas em como utilizar a seringa oral doseadora. Eles irão indicar-lhe como utilizar a seringa corretamente.

Antes da primeira utilização da seringa doseadora, lave o êmbolo e a seringa com água morna e detergente líquido. Enxague com água limpa e deixe secar ao ar.

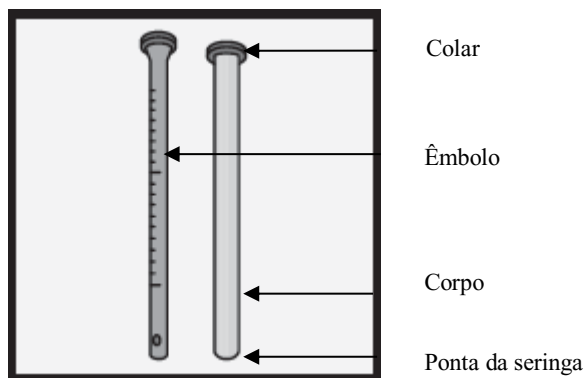
Não agite o frasco - isto é porque podem formar-se bolhas de ar que irão afetar a melhor forma de medir a dose.

Abra a tampa de difícil abertura para crianças carregando para baixo com a palma da sua mão e rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio, ou na direção indicada pela seta na parte superior da tampa. Fale com o seu farmacêutico se tiver dificuldade em abrir o frasco.

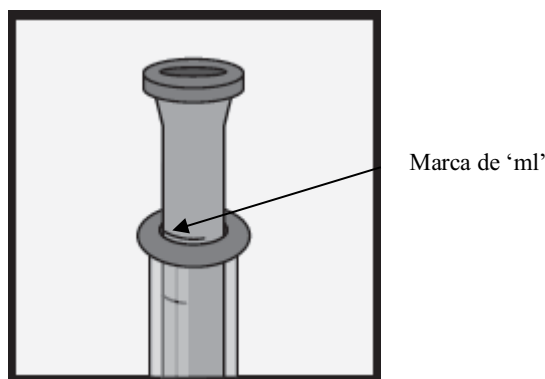


### Utilizando a seringa doseadora de 2 ml para doses até 2 ml

A seringa é composta por duas partes principais, um “êmbolo” e um “corpo”. Nesta figura puxámos o êmbolo para que possa observar claramente todas as partes.



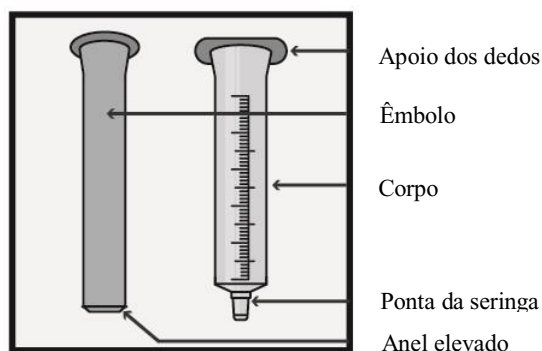
1. Empurre o êmbolo todo para dentro do corpo da seringa.
2. Introduza a ponta da seringa no líquido.
3. Puxe para trás o êmbolo até que a quantidade de dose correta esteja visível no êmbolo. Deve ver a marca dos “ml” alinhada com a parte de cima do colar da seringa.
4. Vire a seringa de modo a que a ponta fique virada para cima, bata levemente na seringa e empurre o êmbolo para retirar quaisquer bolhas de ar.
5. Após remover todas as bolhas, observe a marca da dose.
  - Se a marca dos “ml” no colar estiver acima da dose prescrita, empurre o êmbolo até à dose prescrita.
  - Se a marca dos “ml” no colar estiver abaixo da dose prescrita, introduza mais solução até à dose prescrita.
6. Coloque a seringa doseadora no interior da boca do seu filho, direcionada para o interior da bochecha e empurre o êmbolo lentamente para administrar o medicamento.



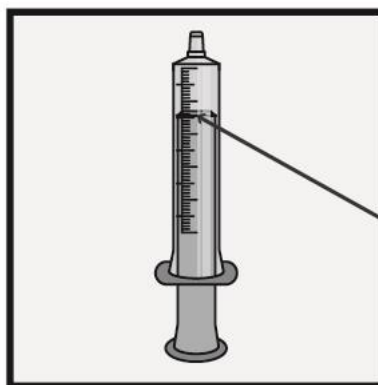
Substitua a tampa do frasco após cada dose.

### Utilizando a seringa doseadora de 5 ml para doses superiores a 2 ml

A seringa é composta por duas partes principais, um “êmbolo” e um “corpo”. Nesta figura puxámos o êmbolo para que possa observar claramente todas as partes.



1. Empurre o êmbolo todo para dentro do corpo da seringa.
2. Introduza a ponta da seringa no líquido.
3. Puxe para trás o êmbolo até que o anel elevado esteja na marca de ml no corpo da seringa correspondente à dosagem correta.
4. Vire a seringa de modo a que a ponta fique virada para cima, bata levemente na seringa e empurre o êmbolo para retirar quaisquer bolhas de ar.



Marca de 'ml'

5. Após remover todas as bolhas, observe a marca da dose.
  - Se a marca dos “ml” no anel elevado estiver acima da dose prescrita, empurre o êmbolo até à dose prescrita.
  - Se a marca dos “ml” no anel elevado estiver abaixo da dose prescrita, introduza mais solução até à dose prescrita.
6. Coloque a seringa doseadora no interior da boca do seu filho, direcionada para o interior da bochecha e empurre o êmbolo lentamente para administrar o medicamento.

Substitua a tampa do frasco após cada dose.

Após cada dose de Kaletra separar o êmbolo e a seringa. Logo que possível, lavar o êmbolo e a seringa com detergente líquido e água morna; pode por de molho em água saponificada durante 15 minutos. Enxaguar a seringa e êmbolo com água limpa. Volte a juntar a seringa e faça entrar e sair água algumas vezes para enxaguar. Deixe secar completamente a seringa antes de voltar a usá-la.

Não utilize as seringas doseadoras fornecidas com Kaletra solução oral para administrar quaisquer outros medicamentos que você ou o seu filho estiveram a tomar.

### **Se você ou o seu filho tomarem mais Kaletra do que deveriam**

- Se se aperceber que tomou mais Kaletra do que devia, contacte o seu médico de imediato.
- Se não puder contactar o seu médico, dirija-se a um hospital.

### **Caso você ou o seu filho se tenham esquecido de tomar Kaletra**

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 6 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 6 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se você ou o seu filho pararem de tomar Kaletra**

- Não pare ou mude a dose diária de Kaletra sem consultar primeiro o seu médico.
- Kaletra deve ser sempre tomado duas vezes ao dia para ajudar a controlar a sua infeção pelo VIH, mesmo que se sinta melhor.
- Se utilizar Kaletra como lhe foi recomendado terá mais possibilidades de atrasar o desenvolvimento de resistência ao produto.
- Se um efeito indesejável o está a impedir de tomar Kaletra de acordo com as instruções, informe o seu médico imediatamente.

- Tenha sempre Kaletra suficiente para que não lhe falte. Quando viaja ou está hospitalizado, certifique-se de que tem Kaletra suficiente até obter o próximo fornecimento.
- Continue a tomar este medicamento até instruções em contrário do seu médico.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, Kaletra pode causar efeitos indesejáveis, no entanto, estes não se manifestam em todas as pessoas. Pode ser difícil diferenciar entre os efeitos indesejáveis causados por Kaletra e aqueles que podem surgir devido a outros medicamentos que esteja a tomar ao mesmo tempo ou pelas complicações da infeção pelo VIH.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

#### **Os efeitos indesejáveis seguintes foram comunicados por doentes a tomar este medicamento.**

Informe o seu médico imediatamente acerca destes ou quaisquer outros sintomas. Se os sintomas persistirem ou agravarem, consulte o seu médico.

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- diarreia;
- náuseas;
- infeção do trato respiratório superior.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- inflamação do pâncreas;
- vômitos, aumento do abdómen, dor na parte superior e inferior do estômago, gases intestinais, indigestão, diminuição do apetite, refluxo do estômago para o esófago que pode causar dor;
  - **Informe o seu médico** se sentir náuseas, vômitos ou dor abdominal porque estes sintomas podem ser sugestivos de pancreatite (inflamação do pâncreas).
- inchaço ou inflamação do estômago, intestinos e cólon;
- aumento nos níveis de colesterol no sangue, aumento nos níveis de triglicéridos (uma forma de gordura) no sangue, tensão arterial elevada;
- diminuição na capacidade do organismo processar o açúcar incluindo diabetes mellitus, perda de peso;
- contagem baixa de glóbulos vermelhos, contagem baixa de glóbulos brancos que geralmente combatem a infeção;
- erupção na pele, eczema, acumulação de crostas de pele gordurosa;
- tonturas, ansiedade, dificuldade em dormir;
- cansaço, falta de forças e de energia, dor de cabeça incluindo enxaqueca;
- hemorroidas;
- inflamação do fígado incluindo aumento das enzimas hepáticas;
- reações alérgicas incluindo aftas e inflamação na boca;
- infeção do trato respiratório inferior;
- aumento dos nódulos linfáticos;
- impotência, fluxo menstrual anormalmente abundante ou prolongado ou ausência de menstruação;
- problemas musculares como por exemplo fraqueza e espasmos, dor nas articulações, músculos e costas;
- lesão nos nervos do sistema nervoso periférico;
- suores noturnos, comichão, erupção na pele incluindo inchaço na pele, infeção na pele, inflamação da pele ou folículos pilosos, acumulação de líquido nas células ou tecidos.

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sonhos anormais;
- perda ou alteração do sentido do paladar;
- queda de cabelo;
- anomalia no ECG (eletrocardiograma) chamada bloqueio auriculoventricular;
- formação de placas dentro das artérias que podem originar ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral;
- inflamação dos vasos sanguíneos e capilares;
- inflamação do canal biliar;
- agitação descontrolada do corpo;
- prisão de ventre;
- inflamação das veias profundas relacionada com um coágulo sanguíneo;
- boca seca;
- incapacidade para controlar os intestinos;
- inflamação da primeira secção do intestino delgado logo a seguir ao estômago, ferida ou úlcera no aparelho digestivo, hemorragia no aparelho intestinal ou reto;
- sangue na urina;
- cor amarela da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia);
- depósito de gordura no fígado, aumento do fígado;
- não funcionamento dos testículos;
- exacerbação dos sintomas relacionados com uma infeção inativa no corpo (reconstituição imunológica);
- aumento do apetite;
- níveis anormalmente elevados de bilirrubina (um pigmento produzido a partir do colapso dos glóbulos vermelhos) no sangue;
- diminuição do desejo sexual;
- inflamação dos rins;
- morte óssea causada por fraco aporte de sangue à zona;
- feridas na boca ou ulcerações, inflamação do estômago e intestino;
- falência do rim;
- colapso das fibras musculares resultando na libertação do conteúdo das fibras musculares (mioglobina) na corrente sanguínea;
- ruído num ou ambos os ouvidos, como por exemplo zumbido, zunido ou assobio;
- tremor;
- encerramento anormal de uma das válvulas (válvula tricúspide no coração);
- vertigens (sensação de rodar);
- problemas nos olhos, alteração na visão;
- aumento de peso.

**Raros:** podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- erupção grave ou mesmo letal na pele e bolhas (síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme).

**Desconhecido:** a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- pedras nos rins.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kaletra**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Kaletra após o prazo de validade impresso no frasco.
- Não utilize este medicamento se notar que a solução está descolorada ou contém partículas.

### **Como devo conservar Kaletra e durante quanto tempo?**

- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
- Conservação em uso: se conservado fora do frigorífico, não deve ser mantido acima dos 25 °C e qualquer porção não utilizada após 42 dias (6 semanas) deve ser rejeitada. Aconselha-se escrever na embalagem a data em que o medicamento foi retirado do frigorífico.
- É importante manter Kaletra no frasco de origem e substituir a tampa do frasco após cada dose. Não transferir para qualquer outro recipiente.

### **Como devo eliminar qualquer quantidade de Kaletra não utilizada?**

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kaletra**

As substâncias ativas são lopinavir e ritonavir.

Cada ml de Kaletra solução oral contém 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir.

Os outros componentes são:

Álcool, xarope de milho de elevado teor em frutose, propilenoglicol, água purificada, glicerol, povidona, aroma Magnasweet-110 (mistura de glicerrizinato mono-amónio e glicerol), aroma de baunilha (contendo ácido p-hidroxibenzoico, p-hidroxibenzaldeído, ácido vanílico, vanilina, heliotropina, etil vanilina), óleo de ricino hidrogenado polioxilo 40, aroma de algodão doce (contendo etil maltol, etil vanilina, acetoina, di-hidroocumarina, propilenoglicol), acessulfame potássio, sacarina sódica, cloreto de sódio, óleo de hortelã-pimenta, citrato de sódio, ácido cítrico, levomentol.

### **Qual o aspeto de Kaletra e conteúdo da embalagem**

Kaletra solução oral apresenta-se num frasco multidoso de cor âmbar de 60 ml. Cada ml de Kaletra contém 80 mg de lopinavir e 20 mg de ritonavir.

Estão disponíveis duas apresentações:

- 120 ml (2 frascos x 60 ml). A embalagem de 2 frascos contém também duas seringas de 2 ml com graduações de 0,1 ml.  
Para volumes até 2 ml. Para volumes maiores está disponível uma embalagem alternativa.
- 300 ml (5 frascos x 60 ml). A embalagem de 5 frascos contém também cinco seringas de 5 ml com graduações de 0,1 ml.  
Para volumes superiores a 2 ml. Para volumes menores está disponível uma embalagem alternativa.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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



**Fabricante:**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Alemanha  
AbbVie Logistics B.V., Zuiderzeelaan 53, 8017 JV Zwolle, Holanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 910

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor  
Tel: +354 535 7000

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +421 2 5050 0777

**Italia**

AbbVie S.r.l.  
Tel: +39 06 928921

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Κύπρος**

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Sverige**

AbbVie AB  
Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Este folheto foi revisto pela última vez em: {MM/AAAA}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão em letras grandes>, ou <áudio>, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Kaletra 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película lopinavir/ritonavir**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si ou para o seu filho.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Kaletra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Kaletra
3. Como tomar Kaletra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kaletra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Kaletra e para que é utilizado**

- O seu médico receitou-lhe Kaletra para ajudar a controlar a sua infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Kaletra ajuda a diminuir a evolução da infeção no seu organismo.
- Kaletra não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA.
- Kaletra é usado em crianças com 2 anos de idade ou mais, adolescentes e adultos, infetados com VIH, o vírus que causa a SIDA.
- Kaletra contém as substâncias ativas lopinavir e ritonavir. Kaletra é um medicamento antirretroviral. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da protease.
- Kaletra é receitado para uso em associação com outros medicamentos antivíricos. O seu médico irá falar consigo e determinar quais os medicamentos mais indicados para si.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Kaletra**

##### **Não tome Kaletra**

- se tem alergia a lopinavir, ritonavir ou a qualquer outro componente de Kaletra (ver secção 6);
- se tem problemas do fígado graves.

##### **Não tome Kaletra com nenhum dos seguintes medicamentos:**

- astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
- midazolam oral (tomado pela boca), triazolam (usados para alívio da ansiedade e/ou perturbações do sono);
- pimozida (usado para tratar a esquizofrenia);
- quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva maior);
- lurasidona (usado para tratar a depressão);
- ranolazina (usado para tratar a dor no peito crónica [angina]);
- cisaprida (usado no alívio de certas perturbações do estômago);
- ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (usados para tratar dores de cabeça);
- amiodarona, dronedarona (usadas para tratar alterações do batimento cardíaco);
- lovastatina, sinvastatina (usados para baixar o colesterol no sangue);

- lomitapida (usado para baixar o colesterol no sangue);
- alfuzosina (usada no homem para tratar sintomas de próstata aumentada (hiperplasia benigna da próstata (HBP)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecções da pele causadas por bactérias *Staphylococcus* tais como impetigo e dermatite infetada. Ácido fusídico usado para tratar infecções prolongadas dos ossos e articulações pode ser tomado sob supervisão médica (ver a secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- colquicina (usada para tratar a gota) se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver a secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (usados para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
- neratinib (usado para tratar o cancro da mama);
- avanafil ou vardenafil (usado para tratar a disfunção erétil);
- sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar). Sildenafil usado para tratar a disfunção erétil pode ser tomado com a supervisão do médico (ver secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*).

**Leia a lista de medicamentos abaixo na secção “Outros medicamentos e Kaletra”** para informação sobre outros medicamentos que requerem cuidados especiais.

Se atualmente estiver a tomar algum destes medicamentos, pergunte ao seu médico sobre alterações necessárias no tratamento para a outra doença(s) ou no seu tratamento antirretroviral.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Kaletra.

### **Informação importante**

- Os doentes a tomar Kaletra podem ainda desenvolver infecções ou outras doenças associadas à infecção por VIH e SIDA. É pois importante que continue sob vigilância do seu médico enquanto toma Kaletra.

### **Informe o seu médico se você ou o seu filho têm/tiveram**

- **Hemofilia** tipo A e B, porque Kaletra pode aumentar o risco de hemorragia.
- **Diabetes** porque foi descrito aumento do açúcar no sangue em doentes tratados com Kaletra.
- Antecedentes de **problemas hepáticos** porque os doentes com antecedentes de doença hepática, incluindo hepatite B e C crónica possuem um risco aumentado de efeitos indesejáveis hepáticos graves e potencialmente fatais.

### **Informe o seu médico se você ou o seu filho tiverem**

- Náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar e fraqueza muscular grave nas pernas e braços, porque estes sintomas podem indicar aumento dos níveis de ácido láctico.
- Sede, urinar com frequência, visão desfocada ou perda de peso, porque isso pode indicar aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Náuseas, vômitos, dor abdominal (dor de barriga), assim como aumentos elevados nos triglicéridos (gordura no sangue) foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de pancreatite (inflamação do pâncreas) e estes sintomas podem sugerir isso.
- Nalguns doentes com infecção pelo VIH avançada e antecedentes de infecção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infecções anteriores imediatamente após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que o organismo combata infecções que possam estar presentes sem sintomas óbvios.  
Além das infecções oportunistas, depois de iniciar os medicamentos para o tratamento da sua infecção pelo VIH, podem também ocorrer doenças autoimunes (uma condição que ocorre

quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo). As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se sentir alguns sintomas de infecção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que se inicia nas mãos e nos pés progredindo em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, deve informar o seu médico imediatamente para receber o tratamento necessário.

- **Rigidez das articulações e dores** (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos, porque alguns doentes a tomar estes medicamentos podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica de associação antirretroviral, uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave (redução na atividade do sistema imunitário), índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos fatores de risco de desenvolvimento desta doença.
- **Dor muscular**, sensibilidade ou fraqueza, particularmente associadas a estes medicamentos. Em raras ocasiões estes problemas musculares foram graves.
- Sintomas de tonturas, vertigens, desmaio ou sensação de batimentos cardíacos anormais. Kaletra pode causar alterações no ritmo cardíaco e atividade elétrica do seu coração. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

## **Outros medicamentos e Kaletra**

**Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos.**

- antibióticos (por ex. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (por ex. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, a maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina);
- anticoagulantes (por ex. dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano e varfarina);
- antidepressivos (por ex. trazodona, bupropiom);
- medicamentos antiepiléticos (por ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos antigota (por ex. colquicina). Não pode tomar Kaletra com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima '**Não tome Kaletra**');
- medicamentos para a tuberculose (bedaquilina, delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e tadalafil);
- ácido fusídico usado no tratamento das infeções prolongadas dos ossos e articulações (por ex. osteomielite);
- medicamentos para o coração incluindo:
  - digoxina;
  - antagonistas dos canais de cálcio (por ex. felodipina, nifedipina, nicardipina);
  - medicamentos usados para corrigir o ritmo do coração (por ex. bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonistas-CCR5 do VIH (por ex. maraviroc);
- inibidores da integrase do VIH-1 (por ex. raltegravir);
- medicamentos usados para tratar a contagem baixa de plaquetas no sangue (por ex. fostamatinib);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tiroide);
- medicamentos usados para baixar o colesterol no sangue (por ex. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina);
- medicamentos usados para tratar a asma e outros problemas relacionados com o pulmão tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (por ex. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (por ex. bosentano, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamentos que afetam o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);

- medicamentos usados para deixar de fumar (por ex. bupropiom);
- medicamentos para o alívio da dor (por ex. fentanilo);
- medicamentos tipo morfina (por ex. metadona);
- inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) (por ex. efavirenz, nevirapina);
- contraceptivos orais ou adesivos contraceptivos para evitar a gravidez (ver secção abaixo intitulada **Contraceptivos**);
- inibidores da protease (por ex. fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- sedativos (por ex. midazolam administrado por injeção);
- esteroides (por ex. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinil estradiol, triamcinolona).

**Leia a lista de medicamentos acima na secção “Não tomar Kaletra com nenhum dos seguintes medicamentos”** para informação sobre medicamentos que não deve tomar com Kaletra.

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente ou se vierem a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Medicamentos para a disfunção erétil (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Não tomar Kaletra** se estiver atualmente a tomar avanafil ou vardenafil.
- Não deve tomar Kaletra com sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (ver também secção acima **Não tome Kaletra**).
- Se estiver a tomar sildenafil ou tadalafil e Kaletra ao mesmo tempo, pode estar em risco de ter efeitos indesejáveis como por exemplo pressão arterial baixa, desmaio, alterações visuais e ereção no pénis durante mais de 4 horas. Se uma ereção durar mais de 4 horas, deve procurar ajuda médica **imediatamente** para evitar lesão permanente no pénis. O seu médico pode explicar-lhe estes sintomas.

### **Contraceptivos**

- Se está atualmente a tomar um contraceptivo oral ou a usar um adesivo contraceptivo para evitar a gravidez, deverá usar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por ex. preservativo) porque Kaletra pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais ou dos adesivos contraceptivos.

### **Gravidez e amamentação**

- Informe o seu médico **imediatamente** se está a planear ter um bebé, se está ou pensa estar grávida.
- Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.
- Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus bebés devido à possibilidade de transmissão do VIH ao bebé através do leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kaletra não foi especificamente testado relativamente aos seus possíveis efeitos na capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas. Não conduza um carro nem utilize máquinas se tiver alguns efeitos indesejáveis (por ex. náuseas) que possam impedi-lo de o fazer com segurança. Consulte o seu médico.

### **Kaletra contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### 3. Como tomar Kaletra

É importante que os comprimidos de Kaletra sejam engolidos inteiros e não sejam mastigados, partidos ou esmagados.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento.

#### Quando e que quantidade de Kaletra devo tomar?

##### Uso em adultos

- A dose habitual para o adulto é de 400 mg/100 mg, duas vezes ao dia, isto é, de 12 em 12 horas, associado a outros medicamentos anti-VIH. Os doentes adultos que não tomaram previamente outros medicamentos antirretrovirais podem também tomar Kaletra comprimidos, uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg. O seu médico indicará o número de comprimidos ou volume de solução oral que deve tomar. Os doentes adultos que tomaram previamente outros medicamentos antivirais podem tomar Kaletra comprimidos uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg, se o seu médico o considerar apropriado.
- Kaletra não deve ser tomado uma vez ao dia com efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- Kaletra comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

##### Uso em crianças

- Para as crianças, o seu médico decidirá a dose correta (número de comprimidos ou volume de solução oral) com base na altura e no peso da criança.
- Kaletra comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Kaletra é também fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película a 100 mg/25 mg. Kaletra solução oral está disponível para os doentes que não podem tomar comprimidos.

#### Se você ou o seu filho tomarem mais Kaletra do que deveriam

- Se se aperceber que tomou mais Kaletra do que devia, contacte o seu médico de imediato.
- Se não puder contactar o seu médico, dirija-se a um hospital.

#### Caso você ou o seu filho se tenham esquecido de tomar Kaletra

##### Se estiver a tomar Kaletra duas vezes ao dia

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 6 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 6 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

##### Se estiver a tomar Kaletra uma vez ao dia

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 12 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 12 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **Se você ou o seu filho pararem de tomar Kaletra**

- Não pare ou mude a dose diária de Kaletra sem consultar primeiro o seu médico.
- Kaletra deve ser sempre tomado todos os dias para ajudar a controlar a sua infecção pelo VIH, mesmo que se sinta melhor.
- Se tomar Kaletra como lhe foi recomendado terá mais possibilidades de atrasar o desenvolvimento de resistência ao produto.
- Se um efeito indesejável o está a impedir de tomar Kaletra de acordo com as instruções, informe o seu médico imediatamente.
- Tenha sempre Kaletra suficiente para que não lhe falte. Quando viaja ou está hospitalizado, certifique-se de que tem Kaletra suficiente até obter o próximo fornecimento.
- Continue a tomar este medicamento até instruções em contrário do seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, Kaletra pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Pode ser difícil diferenciar entre os efeitos indesejáveis causados por Kaletra e aqueles que podem surgir devido a outros medicamentos que esteja a tomar ao mesmo tempo ou pelas complicações da infecção pelo VIH.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

### **Os efeitos indesejáveis seguintes foram comunicados por doentes a tomar este medicamento.**

Informe o seu médico imediatamente acerca destes ou quaisquer outros sintomas. Se os sintomas persistirem ou agravarem, consulte o seu médico.

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- diarreia;
- náuseas;
- infeção do trato respiratório superior.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- inflamação do pâncreas;
- vômitos, aumento do abdómen, dor na parte superior e inferior do estômago, gases intestinais, indigestão, diminuição do apetite, refluxo do estômago para o esófago que pode causar dor;
  - **Informe o seu médico** se sentir náuseas, vômitos ou dor abdominal porque estes sintomas podem ser sugestivos de pancreatite (inflamação do pâncreas).
- inchaço ou inflamação do estômago, intestinos e cólon;
- aumento nos níveis de colesterol no sangue, aumento nos níveis de triglicéridos (uma forma de gordura) no sangue, tensão arterial elevada;
- diminuição na capacidade do organismo processar o açúcar incluindo diabetes mellitus, perda de peso;
- contagem baixa de glóbulos vermelhos, contagem baixa de glóbulos brancos que geralmente combatem a infeção;
- erupção na pele, eczema, acumulação de crostas de pele gordurosa;
- tonturas, ansiedade, dificuldade em dormir;
- cansaço, falta de forças e de energia, dor de cabeça incluindo enxaqueca;
- hemorroidas;
- inflamação do fígado incluindo aumento das enzimas hepáticas;
- reações alérgicas incluindo aftas e inflamação na boca;
- infeção do trato respiratório inferior;
- aumento dos nódulos linfáticos;



- impotência, fluxo menstrual anormalmente abundante ou prolongado ou ausência de menstruação;
- problemas musculares como por exemplo fraqueza e espasmos, dor nas articulações, músculos e costas;
- lesão nos nervos do sistema nervoso periférico;
- suores noturnos, comichão, erupção na pele incluindo inchaço na pele, infecção na pele, inflamação da pele ou folículos pilosos, acumulação de líquido nas células ou tecidos.

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sonhos anormais;
- perda ou alteração do sentido do paladar;
- queda de cabelo;
- anomalia no eletrocardiograma (ECG) chamada bloqueio auriculoventricular;
- formação de placas dentro das artérias que podem originar ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral;
- inflamação dos vasos sanguíneos e capilares;
- inflamação do canal biliar;
- agitação descontrolada do corpo;
- prisão de ventre;
- inflamação das veias profundas relacionada com um coágulo sanguíneo;
- boca seca;
- incapacidade para controlar os intestinos;
- inflamação da primeira secção do intestino delgado logo a seguir ao estômago, ferida ou úlcera no aparelho digestivo, hemorragia no aparelho intestinal ou reto;
- sangue na urina;
- cor amarela da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia);
- depósito de gordura no fígado, aumento do fígado;
- não funcionamento dos testículos;
- exacerbação dos sintomas relacionados com uma infecção inativa no corpo (reconstituição imunológica);
- aumento do apetite;
- níveis anormalmente elevados de bilirrubina (um pigmento produzido a partir do colapso dos glóbulos vermelhos) no sangue;
- diminuição do desejo sexual;
- inflamação dos rins;
- morte óssea causada por fraco aporte de sangue à zona;
- feridas na boca ou ulcerações, inflamação do estômago e intestino;
- falência do rim;
- colapso das fibras musculares resultando na libertação do conteúdo das fibras musculares (mioglobina) na corrente sanguínea;
- ruído num ou ambos os ouvidos, como por exemplo zumbido, zunido ou assobio;
- tremor;
- encerramento anormal de uma das válvulas (válvula tricúspide no coração);
- vertigens (sensação de rodar);
- problemas nos olhos, alteração na visão;
- aumento de peso.

**Raros:** podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- erupção grave ou mesmo letal na pele e bolhas (síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme).

**Desconhecido:** a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- pedras nos rins.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kaletra**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Kaletra após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.
- Conservar a temperatura inferior a 25°C.
- Não utilize este medicamento se notar qualquer descoloração.

## **Como devo eliminar qualquer quantidade de Kaletra não utilizada?**

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kaletra**

As substâncias ativas são lopinavir e ritonavir.

Cada comprimido de Kaletra contém 200 mg de lopinavir e 50 mg de ritonavir.

Os outros componentes são:

### **Comprimido**

Copovidona, monolaurato de sorbitano, sílica coloidal anidra, fumarato sódico de estearilo.

### **Revestimento do comprimido**

Hipromelose, dióxido de titânio, macrogol 400 (polietilenoglicol 400), hidroxipropil celulose, talco, sílica coloidal anidra, macrogol 3350 (polietilenoglicol 3350), óxido de ferro vermelho E172, polissorbato 80.

### **Qual o aspeto de Kaletra e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Kaletra são vermelhos, com a gravação “AL” num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película de Kaletra estão disponíveis em embalagens contendo 120 comprimidos (1 frasco de plástico com 120 comprimidos) e embalagens múltiplas contendo 3 frascos de plástico cada com 120 comprimidos (360 comprimidos).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

### **Fabricante:**

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

Fournier Laboratories Ireland Limited, Carrigtwohill Business Park, Ann Grove, Carrigtwohill, Co. Cork, Irlanda.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АбВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.  
Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S  
Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)  
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.  
Tel: +34 9 1 384 910

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.  
Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited  
Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.  
Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.  
Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.  
Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.  
Tel: +386 (1)32 08 060

**Ísland**

Vistor

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Este folheto foi revisto pela última vez em: {MM/AAAA}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão em letras grandes>, ou <áudio>, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Kaletra 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película** lopinavir/ritonavir

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si ou para o seu filho.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Kaletra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Kaletra
3. Como tomar Kaletra
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kaletra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Kaletra e para que é utilizado**

- O seu médico receitou-lhe Kaletra para ajudar a controlar a sua infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Kaletra ajuda a diminuir a evolução da infeção no seu organismo.
- Kaletra não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA.
- Kaletra é usado em crianças com 2 anos de idade ou mais, adolescentes e adultos, infetados com VIH, o vírus que causa a SIDA.
- Kaletra contém as substâncias ativas lopinavir e ritonavir. Kaletra é um medicamento antirretroviral. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da protease.
- Kaletra é receitado para uso em associação com outros medicamentos antivíricos. O seu médico irá falar consigo e determinar quais os medicamentos mais indicados para si.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Kaletra**

##### **Não tome Kaletra**

- se tem alergia a lopinavir, ritonavir ou a qualquer outro componente de Kaletra (ver secção 6);
- se tem problemas do fígado graves.

##### **Não tome Kaletra com nenhum dos seguintes medicamentos:**

- astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
- midazolam oral (tomado pela boca), triazolam (usado para alívio da ansiedade e/ou perturbações do sono);
- pimozida (usado para tratar a esquizofrenia);
- quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva maior);
- lurasidona (usado para tratar a depressão);
- ranolazina (usado para tratar a dor no peito crónica [angina]);
- cisaprida (usado no alívio de certas perturbações do estômago);
- ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (usados para tratar dores de cabeça);
- amiodarona, dronedarona (usadas para tratar alterações do batimento cardíaco);
- lovastatina, sinvastatina (usados para baixar o colesterol no sangue);

- lomitapida (usado para baixar o colesterol no sangue);
- alfuzosina (usada no homem para tratar sintomas de próstata aumentada (hiperplasia benigna da próstata (HBP)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecções da pele causadas por bactérias *Staphylococcus* tais como impetigo e dermatite infetada. Ácido fusídico usado para tratar infecções prolongadas dos ossos e articulações pode ser tomado sob supervisão médica (ver a secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- colquicina (usada para tratar a gota) se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver a secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- elbasvir/grazoprevir (usados para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
- neratinib (usado para tratar o cancro da mama);
- avanafil ou vardenafil (usado para tratar a disfunção erétil);
- sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar). Sildenafil usado para tratar a disfunção erétil pode ser tomado com a supervisão do médico (ver secção **Outros medicamentos e Kaletra**);
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*).

**Leia a lista de medicamentos na secção abaixo “Outros medicamentos e Kaletra”** para informação sobre outros medicamentos que requerem cuidados especiais.

Se atualmente estiver a tomar algum destes medicamentos, pergunte ao seu médico sobre alterações necessárias no tratamento para a outra doença(s) ou no seu tratamento antirretroviral.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Kaletra.

### **Informação importante**

- Os doentes a tomar Kaletra podem ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH e SIDA. É pois importante que continue sob vigilância do seu médico enquanto toma Kaletra.

### **Informe o seu médico se você ou o seu filho têm/tiveram**

- **Hemofilia** tipo A e B, porque Kaletra pode aumentar o risco de hemorragia.
- **Diabetes** porque foi descrito aumento do açúcar no sangue em doentes tratados com Kaletra.
- Antecedentes de **problemas hepáticos** porque os doentes com antecedentes de doença hepática, incluindo hepatite B e C crónica possuem um risco aumentado de efeitos indesejáveis hepáticos graves e potencialmente fatais.

### **Informe o seu médico se você ou o seu filho tiverem**

- Náuseas, vómitos, dor abdominal, dificuldade em respirar e fraqueza muscular grave nas pernas e braços, porque estes sintomas podem indicar aumento dos níveis de ácido láctico.
- Sede, urinar com frequência, visão desfocada ou perda de peso, porque isso pode indicar aumento dos níveis de açúcar no sangue.
- Náuseas, vómitos, dor abdominal (dor de barriga), assim como aumentos elevados nos triglicéridos (gordura no sangue) foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de pancreatite (inflamação do pâncreas) e estes sintomas podem sugerir isso.
- Nalguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores imediatamente após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que o organismo combata infeções que possam estar presentes sem sintomas óbvios.  
Além das infeções oportunistas, depois de iniciar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH, podem também ocorrer doenças autoimunes (uma condição que ocorre

quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo). As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se sentir alguns sintomas de infecção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que se inicia nas mãos e nos pés progredindo em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, deve informar o seu médico imediatamente para receber o tratamento necessário.

- **Rigidez das articulações e dores** (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos, porque alguns doentes a tomar estes medicamentos podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica de associação antirretroviral, uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave (redução na atividade do sistema imunitário), índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos fatores de risco de desenvolvimento desta doença.
- **Dor muscular**, sensibilidade ou fraqueza, particularmente associadas a estes medicamentos. Em raras ocasiões estes problemas musculares foram graves.
- Sintomas de tonturas, vertigens, desmaio ou sensação de batimentos cardíacos anormais. Kaletra pode causar alterações no ritmo cardíaco e atividade elétrica do seu coração. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

## Outros medicamentos e Kaletra

**Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente, ou se vierem a tomar outros medicamentos.**

- antibióticos (por ex. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (por ex. abemaciclib, afatinib, apalutamida, ceritinib, encorafenib, ibrutinib, venetoclax, a maioria dos inibidores das tirosina cinases como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina);
- anticoagulantes (por ex. dabigatrano etexilato, edoxabano, rivaroxabano e varfarina);
- antidepressivos (por ex. trazodona, bupropiom);
- medicamentos antiepiléticos (por ex. carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos antigota (por ex. colquicina). Não pode tomar Kaletra com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima '**Não tome Kaletra**');
- medicamentos para a tuberculose (bedaquilina, delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. glecaprevir/pibrentasvir, simeprevir e sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir);
- medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e tadalafil);
- ácido fusídico usado no tratamento de infeções prolongadas nos ossos e articulações (por ex. osteomielite);
- medicamentos para o coração incluindo:
  - digoxina;
  - antagonistas dos canais de cálcio (por ex. felodipina, nifedipina, nicardipina);
  - medicamentos usados para corrigir o ritmo do coração (por ex. bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonistas-CCR5 do VIH (por ex. maraviroc);
- inibidores da integrase do VIH-1 (por ex. raltegravir);
- medicamentos usados para tratar a contagem baixa de plaquetas no sangue (por ex. fostamatinib);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tiroide);
- medicamentos usados para baixar o colesterol no sangue (por ex. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina);
- medicamentos usados para tratar a asma e outros problemas relacionados com o pulmão tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (por ex. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (por ex. bosentano, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamentos que afetam o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);

- medicamentos usados para deixar de fumar (por ex. bupropiom);
- medicamentos para o alívio da dor (por ex. fentanilo);
- medicamentos tipo morfina (por ex. metadona);
- inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) (por ex. efavirenz, nevirapina);
- contraceptivos orais ou adesivos contraceptivos para evitar a gravidez (ver secção abaixo intitulada **Contraceptivos**);
- inibidores da protease (por ex. fosamprenavir, ritonavir, tipranavir);
- sedativos (por ex. midazolam administrado por injeção);
- esteroides (por ex. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinil estradiol, triamcinolona).

**Leia a lista de medicamentos na secção acima “Não tomar Kaletra com nenhum dos seguintes medicamentos”** para informação sobre medicamentos que não deve tomar com Kaletra.

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente ou se vierem a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Medicamentos para a disfunção erétil (avanafil, vardenafil, sildenafil, tadalafil)**

- **Não tomar Kaletra** se estiver atualmente a tomar avanafil ou vardenafil.
- Não deve tomar Kaletra com sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (ver também secção acima **Não tome Kaletra**).
- Se estiver a tomar sildenafil ou tadalafil e Kaletra ao mesmo tempo, pode estar em risco de ter efeitos indesejáveis como por exemplo pressão arterial baixa, desmaio, alterações visuais e ereção no pénis durante mais de 4 horas. Se uma ereção durar mais de 4 horas, deve procurar ajuda médica **imediatamente** para evitar lesão permanente no pénis. O seu médico pode explicar-lhe estes sintomas.

### **Contraceptivos**

- Se está atualmente a tomar um contraceptivo oral ou a usar um adesivo contraceptivo para evitar a gravidez, deverá usar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por ex. preservativo) porque Kaletra pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais ou dos adesivos contraceptivos.

### **Gravidez e amamentação**

- Informe o seu médico **imediatamente** se está a planear ter um bebé, se está ou pensa estar grávida.
- Se estiver a amamentar ou planeia vir a amamentar, deve falar com o seu médico o mais rapidamente possível.
- Recomenda-se que as mulheres que vivem com VIH não amamentem os seus bebés devido à possibilidade de transmissão do VIH ao bebé através do leite materno.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Kaletra não foi especificamente testado relativamente aos seus possíveis efeitos na capacidade de condução de veículos ou de utilização de máquinas. Não conduza um carro nem utilize máquinas se tiver alguns efeitos indesejáveis (por ex. náuseas) que possam impedi-lo de o fazer com segurança. Consulte o seu médico.

### **Kaletra contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.



### 3. Como tomar Kaletra

É importante que os comprimidos de Kaletra sejam engolidos inteiros e não sejam mastigados, partidos ou esmagados.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre a utilização deste medicamento.

#### Quando e que quantidade de Kaletra devo tomar?

##### Uso em adultos

- A dose habitual para o adulto é de 400 mg/100 mg, duas vezes ao dia, isto é, de 12 em 12 horas, associado a outros medicamentos anti-VIH. Os doentes adultos que não tomaram previamente outros medicamentos antirretrovirais podem também tomar Kaletra comprimidos, uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg. O seu médico indicará o número de comprimidos ou volume de solução oral que deve tomar. Os doentes adultos que tomaram previamente outros medicamentos antivirais podem tomar Kaletra comprimidos uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg, se o seu médico o considerar apropriado.
- Kaletra não deve ser tomado uma vez ao dia com efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- Kaletra comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

##### Uso em crianças com idade igual ou superior a 2 anos

- Para as crianças, o seu médico decidirá a dose correta (número de comprimidos ou volume de solução oral) com base na altura e no peso da criança.
- Kaletra comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos.

Kaletra é também fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película a 200 mg/50 mg, Kaletra solução oral está disponível para os doentes que não podem tomar comprimidos.

#### Se você ou o seu filho tomarem mais Kaletra do que deveriam

- Se se aperceber que tomou mais Kaletra do que devia, contacte o seu médico de imediato.
- Se não puder contactar o seu médico, dirija-se a um hospital.

#### Caso você ou o seu filho se tenham esquecido de tomar Kaletra

##### Se estiver a tomar Kaletra duas vezes ao dia

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 6 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 6 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

##### Se estiver a tomar Kaletra uma vez ao dia

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 12 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 12 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **Se você ou o seu filho pararem de tomar Kaletra**

- Não pare ou mude a dose diária de Kaletra sem consultar primeiro o seu médico.
- Kaletra deve ser sempre tomado todos os dias para ajudar a controlar a sua infecção pelo VIH, mesmo que se sinta melhor.
- Se tomar Kaletra como lhe foi recomendado terá mais possibilidades de atrasar o desenvolvimento de resistência ao produto.
- Se um efeito indesejável o está a impedir de tomar Kaletra de acordo com as instruções, informe o seu médico imediatamente.
- Tenha sempre Kaletra suficiente para que não lhe falte. Quando viaja ou está hospitalizado, certifique-se de que tem Kaletra suficiente até obter o próximo fornecimento.
- Continue a tomar este medicamento até instruções em contrário do seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, Kaletra pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Pode ser difícil diferenciar entre os efeitos indesejáveis causados por Kaletra e aqueles que podem surgir devido a outros medicamentos que esteja a tomar ao mesmo tempo ou devido a complicações da infecção pelo VIH.

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico irá realizar testes para determinar estas alterações.

### **Os efeitos indesejáveis seguintes foram comunicados por doentes a tomar este medicamento.**

Informe o seu médico imediatamente acerca destes ou quaisquer outros sintomas. Se os sintomas persistirem ou agravarem, consulte o seu médico.

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- diarreia;
- náuseas;
- infecção do trato respiratório superior.

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- inflamação do pâncreas;
- vômitos, aumento do abdómen, dor na parte superior e inferior do estômago, gases intestinais, indigestão, diminuição do apetite, refluxo do estômago para o esófago que pode causar dor;
- **Informe o seu médico** se sentir náuseas, vômitos ou dor abdominal porque estes sintomas podem ser sugestivos de pancreatite (inflamação do pâncreas).
- inchaço ou inflamação do estômago, intestinos e cólon;
- aumento nos níveis de colesterol no sangue, aumento nos níveis de triglicéridos (uma forma de gordura) no sangue, tensão arterial elevada;
- diminuição na capacidade do organismo processar o açúcar incluindo diabetes mellitus, perda de peso;
- contagem baixa de glóbulos vermelhos, contagem baixa de glóbulos brancos que geralmente combatem a infecção;
- erupção na pele, eczema, acumulação de crostas de pele gordurosa;
- tonturas, ansiedade, dificuldade em dormir;
- cansaço, falta de forças e de energia, dor de cabeça incluindo enxaqueca;
- hemorroidas;
- inflamação do fígado incluindo aumento das enzimas hepáticas;
- reações alérgicas incluindo aftas e inflamação na boca;
- infecção do trato respiratório inferior;
- aumento dos nódulos linfáticos;

- impotência, fluxo menstrual anormalmente abundante ou prolongado ou ausência de menstruação;
- problemas musculares como por exemplo fraqueza e espasmos, dor nas articulações, músculos e costas;
- lesão nos nervos do sistema nervoso periférico;
- suores noturnos, comichão, erupção na pele incluindo inchaço na pele, infecção na pele, inflamação da pele ou folículos pilosos, acumulação de líquido nas células ou tecidos.

**Pouco frequentes:** podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sonhos anormais;
- perda ou alteração do sentido do paladar;
- queda de cabelo;
- anomalia no eletrocardiograma (ECG) chamada bloqueio auriculoventricular;
- formação de placas dentro das artérias que podem originar ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral;
- inflamação dos vasos sanguíneos e capilares;
- inflamação do canal biliar;
- agitação descontrolada do corpo;
- prisão de ventre;
- inflamação das veias profundas relacionada com um coágulo sanguíneo;
- boca seca;
- incapacidade para controlar os intestinos;
- inflamação da primeira secção do intestino delgado logo a seguir ao estômago, ferida ou úlcera no aparelho digestivo, hemorragia no aparelho intestinal ou reto;
- sangue na urina;
- cor amarela da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia);
- depósito de gordura no fígado, aumento do fígado;
- não funcionamento dos testículos;
- exacerbação dos sintomas relacionados com uma infecção inativa no corpo (reconstituição imunológica);
- aumento do apetite;
- níveis anormalmente elevados de bilirrubina (um pigmento produzido a partir do colapso dos glóbulos vermelhos) no sangue;
- diminuição do desejo sexual;
- inflamação dos rins;
- morte óssea causada por fraco aporte de sangue à zona;
- feridas na boca ou ulcerações, inflamação do estômago e intestino;
- falência do rim;
- colapso das fibras musculares resultando na libertação do conteúdo das fibras musculares (mioglobina) na corrente sanguínea;
- ruído num ou ambos os ouvidos, como por exemplo zumbido, zunido ou assobio;
- tremor;
- encerramento anormal de uma das válvulas (válvula tricúspide no coração);
- vertigens (sensação de rodar);
- problemas nos olhos, alteração na visão;
- aumento de peso.

**Raros:** podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- erupção grave ou mesmo letal na pele e bolhas (síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme).

**Desconhecido:** a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- pedras nos rins.

Se algum dos efeitos indesejáveis se agravar ou se detetar quaisquer efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Kaletra**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize Kaletra após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.
- Conservar a temperatura inferior a 25°C.
- Não utilize este medicamento se notar qualquer descoloração.

## **Como devo eliminar qualquer quantidade de Kaletra não utilizada?**

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Kaletra**

As substâncias ativas são lopinavir e ritonavir.

Cada comprimido de Kaletra contém 100 mg de lopinavir e 25 mg de ritonavir.

Os outros componentes são:

### **Comprimido**

Sílica coloidal anidra, copovidona, fumarato sódico de estearilo, monolaurato de sorbitano.

### **Revestimento do comprimido**

Álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, macrogol 3350, óxido de ferro vermelho E172.

### **Qual o aspeto de Kaletra e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película de Kaletra são rosa claro, com a gravação “AC” num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película de Kaletra 100 mg/25 mg apresentam-se em frascos de plástico contendo 60 comprimidos.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

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

### **Fabricante:**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### **België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA

Tél/Tel: +32 10 477811

### **Lietuva**

AbbVie UAB

Tel: +370 5 205 3023

**България**

АбВи ЕООД

Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +420 233 098 111

**Danmark**

AbbVie A/S

Tlf: +45 72 30-20-28

**Deutschland**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)

Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

**Eesti**

AbbVie OÜ

Tel: +372 623 1011

**Ελλάδα**

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 214 4165 555

**España**

AbbVie Spain, S.L.U.

Tel: +34 9 1 384 910

**France**

AbbVie

Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

AbbVie d.o.o.

Tel: +385 (0)1 5625 501

**Ireland**

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor

Tel: +354 535 7000

**Italia**

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

**Κύπρος**

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

**Luxembourg/Luxemburg**

AbbVie SA

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 10 477811

**Magyarország**

AbbVie Kft.

Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

V.J.Salomone Pharma Limited

Tel: +356 21220174

**Nederland**

AbbVie B.V.

Tel: +31 (0)88 322 2843

**Norge**

AbbVie AS

Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH

Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

AbbVie Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 372 78 00

**Portugal**

AbbVie, Lda.

Tel: +351 (0)21 1908400

**România**

AbbVie S.R.L.

Tel: +40 21 529 30 35

**Slovenija**

AbbVie Biofarmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

**Slovenská republika**

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

**Suomi/Finland**

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

**Sverige**

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Este folheto foi revisto pela última vez em: {MM/AAAA}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <impressão em letras grandes>, ou <áudio>, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.