

Identificação do medicamento



Elodius® tipranavir

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação comercializada

Cápsulas: frasco com 120 cápsulas

Solução: frasco com 95 ml acompanhado de seringa dosadora

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

Composição

Cada cápsula contém:

tipranavir250 mg

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

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

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

Cada 1 ml de solução oral contém:

tipranavir100 mg

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento ou Como este medicamento funciona?

ELODIUS inibe a enzima protease do vírus HIV-1 e, portanto inibe a replicação do vírus. O início da ação farmacológica é alcançado em 1 a 5 horas após a administração da dose, dependendo da dose utilizada.

Indicações do medicamento ou Por que este medicamento foi indicado?

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

Riscos do medicamento ou Quando não devo usar este medicamento?

Contra-indicações

ELODIUS é contra-indicado em pacientes com alergia acentuada a qualquer componente da fórmula, em pacientes com condições hereditárias raras que podem ser incompatíveis com qualquer excipiente da fórmula (vide item precauções) e em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh).

É contra-indicada a co-administração de ELODIUS/ritonavir com fármacos altamente metabolizados no fígado e para as quais, concentrações elevadas no sangue são associadas com eventos sérios e/ou potencialmente fatais como: antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), derivados de ergot (diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), agentes de motilidade gastrointestinal (cisaprida), neurolépticos (pimozida) e sedativos/hipnóticos (midazolam e triazolam administrado por via oral), e medicamento para tratar próstata aumentada (alfuzosina) e para tratar distúrbios na ereção (sildenafil).

A combinação de rifampicina com ELODIUS/ritonavir é contra-indicada.

Fitoterápicos contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*) não devem ser administrados durante o uso de ELODIUS/ritonavir, devido ao risco de diminuição da eficácia de tipranavir.

Advertências e precauções especiais

ELODIUS deve ser administrado com baixa dose de ritonavir para assegurar seu efeito terapêutico (vide posologia). Se ELODIUS não for corretamente administrado com ritonavir, o efeito antiviral poderá não ser alcançado.

ELODIUS não se constitui em uma cura para a infecção pelo HIV-1 ou AIDS. Os pacientes em uso de ELODIUS ou qualquer outro tratamento antiretroviral podem continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV-1.

Não está demonstrado que a terapia com ELODIUS reduza o risco de transmissão de HIV-1 a outras pessoas.

Em geral requer-se cautela e monitoramento na administração de ELODIUS a pacientes idosos.

Insuficiência e toxicidade hepática:

ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo alguns óbitos.

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

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

O tipranavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Portanto deve ser tomado cuidado quando administrar essa droga a pacientes com insuficiência hepática, pois as concentrações de tipranavir podem estar aumentadas.

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

Pacientes virgens de tratamento: o uso de ELODIUS/ritonavir não é recomendado em pacientes virgens de tratamento infectados com vírus do tipo selvagem.

Disfunção renal: em pacientes com disfunção renal não é esperado um aumento na concentração plasmática, visto que a eliminação do tipranavir pelos rins é insignificante.

Hemofilia: em pacientes com hemofilia de tipo A e B tratados com inibidores da protease há relatos de aumento de sangramento, inclusive de hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose (sangramento nas articulações). Não se estabeleceu uma relação causal entre inibidores da protease e estes eventos.

Hemorragia intracraniana: hemorragia intracraniana (HIC) fatal e não-fatal foi associada ao uso de ELODIUS/ritonavir em alguns pacientes, muitos dos quais portadores de outras doenças ou que estavam em uso de medicações concomitantes que poderiam ter causado ou contribuído para esses eventos. Não foi estabelecida uma relação entre ELODIUS e HIC.

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

Diabetes mellitus/hiperglicemia: em pacientes infectados com HIV em tratamento com inibidores da protease há relatos de farmacovigilância pós-comercialização de novos surgimentos de diabetes mellitus, exacerbações de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia. Alguns pacientes podem necessitar iniciar ou ajustar a dose de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais para tratamento desses eventos. Não se estabeleceu uma relação causal entre inibidores da protease e esses eventos.

Elevações de lipídios: o tratamento com ELODIUS/ritonavir e também com outros agentes anti-retrovirais tem resultado em elevações plasmáticas de triglicérides e colesterol totais. Portanto os pacientes devem realizar exames de triglicérides e colesterol antes de iniciar o tratamento com ELODIUS e durante a terapia.

Redistribuição de gordura: em pacientes infectados com HIV foi constatada uma associação entre terapia anti-retroviral combinada e a redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia). Ainda não se conhecem as conseqüências em longo prazo desses eventos.

Síndrome da reconstituição imune: em pacientes tratados com terapia anti-retroviral combinada, inclusive com ELODIUS, há relatos de síndrome da reconstituição imune (exacerbação das manifestações clínicas das doenças oportunistas em portadores do vírus HIV durante a fase inicial do tratamento anti-retroviral) que poderão requerer avaliação adicional e tratamento.

Advertências sobre tratamento concomitante com outras drogas: ELODIUS/ritonavir pode alterar a exposição plasmática de outras drogas e outras drogas podem alterar a exposição plasmática de tipranavir e ritonavir. Veja na seção **Interações Medicamentosas** uma descrição dos mecanismos e potenciais mecanismos que contribuem para o perfil de interação de ELODIUS.

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

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária de pacientes menores de 2 anos

de idade.

Informe ao médico ou ao cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não existem estudos específicos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez e lactação

ELODIUS só deve ser administrado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco para o feto.

Mães infectadas com o HIV-1 não devem amamentar seus bebês. As mães devem interromper a amamentação se estiverem tomando ELODIUS.

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

Interações medicamentosas

O tipranavir é metabolizado no fígado e também é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). A associação de tipranavir e baixas doses de ritonavir com agentes também metabolizados no fígado, ou que sejam substratos da glicoproteína-P, pode resultar em modificação dos efeitos terapêuticos e adversos destes fármacos. Os agentes especificamente contraindicados em virtude destas interações e do potencial em causar eventos adversos sérios constam em **Contra-indicações**.

Anti-retrovirais:

- *enfuvirtida*: não se recomenda ajuste de dose de tipranavir ou de ritonavir.
- *zidovudina*: não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis plasmáticos de zidovudina e abacavir quando co-administrados com ELODIUS/ritonavir, não se podendo atualmente recomendar um ajuste de dose destes medicamentos.
- *didanosina*: a administração de didanosina com revestimento entérico e de ELODIUS/ritonavir tipranavir concomitantemente com baixa dose de ritonavir devem ser separadas em pelo menos duas horas.
- *lamivudina e estavudina*: não se recomenda ajuste posológico de lamivudina ou estavudina quando administrado concomitantemente ELODIUS/ritonavir .
- *nevirapina*: não há necessidade de ajustes de dose, embora se recomende cautela, ao combinar nevirapina com ELODIUS/ritonavir.
- *amprenavir, atazanavir, lopinavir, saquinavir*: não se recomenda a combinação de um inibidor da protease com ELODIUS/ritonavir. Se a administração concomitante for considerada absolutamente necessária, atualmente não há como recomendar ajustes de dose.

Não existem atualmente dados disponíveis sobre interações de tipranavir co-administrado com baixa dose de ritonavir e inibidores da protease além das constantes acima.

Aumento da próstata:

- *alfuzosina*: a administração conjunta de tipranavir e alfuzosina pode resultar em hipotensão.

Anticonvulsivantes: a carbamazepina, o fenobarbital e a fenitoína devem ser utilizados com cautela em combinação com ELODIUS/ritonavir, pois pode resultar em diminuição da

eficácia de ELODIUS.

Antifúngicos: não há necessidade de ajustes de dose ao combinar fluconazol com ELODIUS/ritonavir, sendo desaconselhado usar doses de fluconazol superiores a 200 mg/dia. O cetoconazol assim como o itraconazol devem ser utilizados com cautela, sendo desaconselhado usar doses superiores a 200 mg/dia, quando co-administrado ELODIUS/ritonavir.

Como há vários sistemas enzimáticos implicados no metabolismo de voriconazol, é difícil prever a interação.

Antigota:

- *colchicina*: se associado recomenda-se o ajuste na dose.

Tratamento de crises de gota: quando coadministrado com ELODIUS/ritonavir, a dose de colchicina deve ser de 0,6 mg, seguido de 0,3 mg após 1 hora. A dose não deve ser repetida antes de 3 dias.

Hipertensão pulmonar

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

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

Reguladores de lípidos - Inibidores da HMG-CoA Redutase:

- *sinvastatina e lovastatina*: são altamente dependentes do fígado para seu metabolismo, de forma que o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir com esses medicamentos não é recomendado, devido ao maior risco de miopatia, inclusive rabdomiólise. Caso se co-administre atorvastatina, que é metabolizada em menor extensão pelo fígado, recomenda-se iniciar o tratamento com a menor dose possível de atorvastatina, com cuidadoso monitoramento, ou considerar outros inibidores da HMG-CoA redutase, tais como pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina.

- *rosuvastatina e pravastatina*: a co-administração de TPV/r deve ser iniciada com a menor dose de rosuvastatina e pravastatina, acompanhada de monitoração cuidadosa quanto aos sintomas associados a estes medicamentos.

Inaladores:

- *salmeterol*: essa associação não é recomendada devido ao risco de eventos adversos cardiovasculares.

Fármacos metabolizados no fígado:

Indutores da isoenzima CYP:

- *rifabutina*: recomenda-se a redução das doses de rifabutina em pelo menos 75% dos 300 mg/dia usuais (p. ex. 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana), quando for co-administrada com ELODIUS/ritonavir, e os pacientes devem ser estreitamente monitorados com vistas à ocorrência de eventos adversos associados com a terapia de rifabutina. Poderá haver necessidade de mais reduções de dose.

- *rifampicina*: o uso concomitante de ELODIUS e rifampicina é contra-indicado, pois esta associação pode resultar em perda da resposta virológica e possível resistência ao ELODIUS ou outros inibidores de protease.

Inibidores da isoenzima CYP:

- *claritromicina*: pacientes utilizando claritromicina em doses superiores a 500 mg duas vezes ao dia devem ser atentamente monitorados quanto a sinais de toxicidade quando for

associada com ELODIUS/ritonavir. Em pacientes com insuficiência renal devem-se considerar ajustes de dose.

Cabe notar que outros compostos metabolizados no fígado (substratos do CYP3A) poderão apresentar concentrações plasmáticas elevadas quando administrados com ELODIUS/ritonavir.

Anticoncepcionais orais e estrogênios: medidas anticoncepcionais alternativas ou adicionais são necessárias quando se administram anticoncepcionais orais à base de estrogênio com ELODIUS/ritonavir. Pacientes usuárias de estrogênios como terapia de reposição hormonal devem ser clinicamente monitoradas com vistas a sinais de deficiência estrogênica. Mulheres usuárias de estrogênios correm risco aumentado de *rash* (manchas avermelhadas na pele) não-sério.

Disfunção erétil

- *tadalafila, sildenafil, vardenafila:* é necessário cuidado especial na associação com esses medicamentos, pois a concentração dessas substâncias pode aumentar muito, causando efeitos como: queda de pressão, alteração visual e ereção persistente e frequentemente dolorosa.

- *tadalafila:* se for associada dentro dos primeiros dias do tratamento com ELODIUS/ritonavir, deve ser administrada a dose mais baixa. Entretanto, após 7 – 10 dias de tratamento com ELODIUS/ritonavir, a dose pode ser aumentada, conforme necessidade.

- *sildenafil:* é necessário cuidado especial nesta associação, pois existe um potencial crescente para eventos adversos como: distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope.

Inibidores da bomba de prótons: a dose de omeprazol pode necessitar ser aumentada quando o medicamento é co-administrado com ELODIUS/ritonavir.

Fitoterápicos: os fitoterápicos contendo erva de São João não devem ser combinados com ELODIUS/ritonavir, pois esta associação pode resultar em perda da resposta virológica e possível resistência ao ELODIUS ou outros inibidores de protease.

Analgésicos narcóticos:

- *metadona:* a co-administração de ELODIUS/ritonavir com dose única de metadona resulta em reduções nas concentrações de metadona. Portanto, em tais casos os pacientes devem ser monitorados com vistas à síndrome da abstinência de opiáceos. Poderá ser necessário aumentar a dose de metadona.

- *meperidina:* ELODIUS/ritonavir poderá reduzir as concentrações de meperidina e elevar as concentrações do metabólito normeperidina. Não se recomenda aumento da dose e tratamento prolongado com meperidina em conjunto com ELODIUS/ritonavir por causa da elevação das concentrações do metabólito normeperidina, que tem ação tanto analgésica como estimulante do SNC (p. ex. convulsões).

Outros medicamentos:

- *buprenorfina/naloxona:* a co-administração com ELODIUS/ritonavir não resultou em alterações dos efeitos clínicos de buprenorfina/naloxona.

- *bupropiona:* recomenda-se monitoração clínica cuidadosa quando estes medicamentos forem combinados.

- *midazolam:* o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir e midazolam oral é contra-indicado.

- *imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimo, sirolimo):* recomenda-se monitorar as concentrações dos imunossuppressores quando estes medicamentos forem combinados com ELODIUS/ritonavir.

- *anticoagulantes - varfarina e outros anticoagulantes orais:* recomenda-se monitoramento clínico e biológico quando estes medicamentos forem combinados.

- *teofilina:* poderá haver necessidade de elevar a dose de teofilina quando co-administrado com ELODIUS/ritonavir, devendo-se considerar monitoramento terapêutico.

- *desipramina*: é recomendada a redução das doses de desipramina quando co-administrado com ELODIUS/ritonavir e monitorar as concentrações.
- *loperamida*: a administração de loperamida e de ELODIUS/ritonavir não causa nenhuma alteração clinicamente relevante na resposta respiratória ao dióxido de carbono.
- *dissulfiram e metronidazol*: as cápsulas moles de ELODIUS contêm álcool, que pode causar reações do tipo dissulfiram quando co-administradas com dissulfiram ou outras drogas que produzam essa reação (p. ex. metronidazol).
- *propionato de fluticasona*: ritonavir eleva significativamente as exposições plasmáticas de propionato de fluticasona, resultando em significativo decréscimo das concentrações séricas de cortisol. Portanto, não se recomenda a co-administração de propionato de fluticasona e ELODIUS/ritonavir a não ser que o potencial benefício para o paciente compense o risco de eventos adversos sistêmicos do corticosteróide.
- *trazodona*: observaram-se eventos adversos tais como náusea, tontura, hipotensão e síncope subseqüentes à co-administração de trazodona e ritonavir. Se a trazodona for utilizada com ELODIUS/ritonavir, a combinação deve ser adotada com cautela e considerando-se uma dose mais baixa de trazodona.
- *antiácidos contendo alumínio e magnésio*: as administrações de ELODIUS/ritonavir e antiácidos devem ser feitas em separado a fim de impedir a redução da absorção de tipranavir.

Modo de uso ou Como devo usar este medicamento?

Aspecto físico

Cápsulas: cápsula de gelatina mole, oblonga, de cor rosa, impressa em preto com os dizeres “TPV 250”.

Solução oral: líquido transparente, amarelo e viscoso.

Propriedades organolépticas

A solução oral apresenta agradável sabor adocicado.

Posologia

Adultos: tomar 500 mg (duas cápsulas de 250 mg), co-administrados com 200 mg de ritonavir (baixa dose de ritonavir), duas vezes ao dia.

Crianças a partir de 2 anos de idade:

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

O médico deverá calcular a dose adequada de ELODIUS para cada criança com base no peso corporal (kg) ou área de superfície corporal (ASC, m²) e não deve exceder a dose recomendada para adultos.

Antes de prescrever ELODIUS 250 mg cápsulas, deve ser avaliado se a criança tem capacidade de engolir as cápsulas, caso ela não tenha capacidade de engolir a cápsula com segurança, deve-se prescrever ELODIUS solução oral.

A dose recomendada de ELODIUS para crianças é 14 mg/kg com 6 mg/kg de ritonavir (ou 375 mg/m² co-administrado com ritonavir 150 mg/m²) 2 vezes ao dia para não exceder a dose máxima de 500 mg de ELODIUS coadministrado com 200 mg de ritonavir duas vezes ao dia. Para as crianças que desenvolverem intolerância ou toxicidade e não puderem continuar com ELODIUS 14 mg/kg com 6 mg/kg de ritonavir, o médico pode considerar a redução da dose para ELODIUS 12 mg/kg com 5 mg/kg de ritonavir (ou ELODIUS 290 mg/m² coadministrado com 115 mg/m² ritonavir), 2 vezes ao dia, desde que o seu vírus não seja resistente a múltiplos inibidores da protease.

Para o cálculo da área da superfície corporal em m² pode-se usar a seguinte fórmula:

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

Como usar



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

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

Consulte também as informações para prescrição de ritonavir sobre contra-indicações, advertências, reações adversas e possíveis interações medicamentosas.

ELODIUS deve ser co-administrado com baixa dose de ritonavir e devem ser ingeridos com alimentos para melhorar a tolerabilidade do ritonavir.

O que fazer em caso de esquecimento de dose

É importante tomar ELODIUS todos os dias, conforme a prescrição médica. Se você esquecer de tomar uma das doses, não deve dobrar a dose seguinte, porém tomar a próxima dose de ELODIUS, juntamente com ritonavir, o mais rápido possível.

Terapia concomitante

ELODIUS/ritonavir deve ser tomado com pelo menos dois agentes anti-retrovirais adicionais, observando-se as instruções de prescrição dos fabricantes dos agentes anti-retrovirais.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.

Reações adversas ou Quais os males que este medicamento pode causar?

Pacientes adultos:

Os eventos adversos mais freqüentes foram diarreia, náusea, fadiga, cefaléia, febre, vômito e dor abdominal.

As reações adversas mais freqüentes foram:

Distúrbios metabólicos e nutricionais: aumento anormal da taxa de triglicédeos no sangue, excesso de gorduras no sangue, falta ou perda de apetite

Distúrbios do sistema nervoso: dor de cabeça

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômito, flatulência (gases), distensão abdominal, dor abdominal, fezes amolecidas, sensação de desconforto digestivo

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: rash (manchas avermelhadas na pele), coceira.

Distúrbios gerais: fadiga

As reações adversas clinicamente significativas de intensidade moderada a grave ocorridas em menos de 1% dos pacientes adultos tratados com a dose de 500 mg/200 mg de ELODIUS/ritonavir foram:

Distúrbios no sangue e do sistema linfático: anemia, redução do número de neutrófilos e de

plaquetas

Distúrbios do sistema imune: hipersensibilidade

Distúrbios metabólicos e nutricionais: queda de apetite, diabetes mellitus, excesso de enzima amilase e de colesterol no sangue, desidratação, perda de massa muscular e de gordura na face, hiperglicemia (excesso de glicose, ou açúcar, no sangue)

Distúrbios psiquiátricos: insônia, distúrbios do sono

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, neuropatia periférica, sonolência, hemorragia intracraniana

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos: dispnéia (dificuldade de respirar)

Distúrbios gastrointestinais: doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite

Distúrbios hepatobiliares: hepatite, hepatite citolítica, hepatite tóxica, gordura hepática, insuficiência hepática (inclusive com desfecho fatal), aumento de bilirrubina no sangue

Distúrbios da pele e do sistema subcutâneo: manchas róseas ou avermelhadas, redução, perda ou aumento da gordura localizada, lipodistrofia adquirida

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo: câibras musculares, dor muscular

Distúrbios renais e urinários: insuficiência renal

Distúrbios gerais: doença do tipo gripal, indisposição, febre

Exames: elevação de enzimas hepáticas, testes anormais de função hepática, perda de peso, elevação de lipase

Observaram-se reativações de infecções com os vírus *Herpes simplex* e *Varicella zoster*.

Anormalidades laboratoriais

Freqüências de anormalidades laboratoriais clínicas acentuadas (Graus 3 ou 4) relatadas em pelo menos 2% dos pacientes foram: elevação dos níveis de alanina aminotransferase/ALT (6,1%), aspartato aminotransferase/AST (9,6%), amilase (6,0%), colesterol (4,2%), triglicérides (24,9%) e redução da contagem de leucócitos (5,7%).

O risco de desenvolvimento de elevações de transaminases durante o segundo ano de tratamento é mais baixo do que durante o primeiro ano.

Pacientes pediátricos:

ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir foi estudado em pacientes pediátricos entre 2 e 18 anos de idade.

As reações adversas mais freqüentemente observadas foram similares às descritas em adultos, e a freqüência da maioria das reações adversas tendeu a ser menor em pacientes pediátricos. Vômito e erupção cutânea ocorreram mais freqüentemente em pacientes pediátricos.

As anormalidades laboratoriais mais freqüentes que surgiram com o tratamento em pacientes pediátricos foram similares às observadas em adultos.

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Conduta em caso de superdose ou O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Não se conhece antídoto para a superdose de ELODIUS. O tratamento da superdosagem deve consistir de medidas gerais de suporte.

Cuidados de conservação e uso ou Onde e como devo guardar este medicamento?

As cápsulas devem ser conservadas entre 2°C e 8°C, sob refrigeração. Após a abertura do frasco, as cápsulas de ELODIUS poderão ser consumidas dentro de 60 dias, devendo ser mantidas sob temperatura abaixo de 30°C.

A solução oral deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não refrigerar nem congelar. Após a abertura do frasco, a solução oral deve ser consumida dentro de 60 dias.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

Características farmacológicas

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

Atividade antiviral *in vitro*: o tipranavir inibe a replicação de cepas laboratoriais do HIV-1 e de isolados clínicos em modelos agudos de infecção de células T. Suas concentrações de 50% de eficácia (CE₅₀) variam entre 0,03 e 0,07 µM (18-42 ng/ml). O tipranavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um amplo painel de isolados de HIV-1 de subtipos não-B do grupo M (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Isolados do grupo O e de HIV-2 tiveram a susceptibilidade reduzida *in vitro* a tipranavir com valores de CE₅₀ variando respectivamente entre 0,164-1 µM e 0,233-0,522 µM. Estudos de ligação protéica demonstraram que a atividade antiviral de tipranavir decresce em média 3,75 vezes na presença de soro humano.

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

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

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

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

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

avaliados com vírus basal sem mutações para IP pré-existentes, nenhum vírus desenvolveu resistência a inibidores de protease.

Dentre os 28 pacientes pediátricos do estudo clínico 1182.14 que tiveram falha virológica ou terapêutica, as substituições de aminoácido que surgiram foram similares às aquelas observadas em adultos. Assim como nos adultos, a suscetibilidade reduzida ao tipranavir nos pacientes pediátricos foi associada com o aparecimento de mutações.

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

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

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

Farmacocinética em pacientes adultos: para se obter concentrações plasmáticas de tipranavir eficazes em um esquema posológico de 2x/dia, a co-administração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir 2x/dia é essencial. O ritonavir atua como inibidor do citocromo hepático P450 CYP3A, da bomba de efluxo intestinal de glicoproteína P (P-gp) e possivelmente também do citocromo P450 CYP3A intestinal. Conforme ficou demonstrado em uma avaliação de ajuste de dose em 113 voluntários sadios HIV-negativos de ambos os sexos, o ritonavir eleva a AUC_{0-12h} , a C_{max} e a C_{min} de tipranavir e reduz sua depuração. O ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir (500 mg/200 mg 2x/dia) associa-se com um aumento de 29 vezes da média geométrica das concentrações plasmáticas matutinas médias comparadas ao ELODIUS 500 mg 2x/dia sem ritonavir em estado de equilíbrio.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Populações especiais:

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

avaliação dos idosos, mas houve sustentação para a tendência de consistência das concentrações de vale de tipranavir com avanço da idade até 80 anos em homens.

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

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

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

Disfunção hepática: em um estudo comparativo de 9 pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) com 9 controles, a disposição farmacocinética de doses únicas e múltiplas de tipranavir e ritonavir aumentou em pacientes com insuficiência hepática, mas ainda dentro da faixa observada nos estudos clínicos. Não há necessidade de ajustes de doses em pacientes com insuficiência hepática leve.

Não se avaliou a influência de insuficiência hepática moderada (Child Pugh B) sobre a farmacocinética de dose múltipla de tipranavir ou ritonavir. O ELODIUS é contra-indicado em insuficiência hepática moderada ou grave (veja o item Contra-indicações).

Farmacocinética em pacientes pediátricos: dentre os pacientes pediátricos do estudo 1182.14, as concentrações plasmáticas de vale no estado de equilíbrio foram alcançadas 10 a 14 horas após a administração. A média geométrica das concentrações plasmáticas de vale de tipranavir avaliada em 50 pacientes que utilizaram uma dose de 375 mg/m²/150 mg/m² duas vezes ao dia esteve entre 46,9 e 61,3 μM . A média geométrica das concentrações plasmáticas de vale em crianças maiores tendeu a ser maior do que em pacientes pediátricos mais novos.

Toxicologia

Realizaram-se estudos toxicológicos em animais com tipranavir isolado e co-administrado com ritonavir (proporção 3,75:1 p/p) em várias espécies. Os estudos de co-administração de tipranavir e ritonavir não revelaram nenhum efeito toxicológico adicional em comparação com os observados nos estudos toxicológicos com tipranavir como agente isolado.

Os efeitos predominantes da administração repetida de tipranavir em todas as espécies submetidas a testes toxicológicos ocorreram no trato gastrointestinal (vômito, fezes moles, diarreia) e o fígado (hipertrofia).

Os efeitos foram reversíveis com o término do tratamento. Outras alterações ocorridas foram sangramentos em ratos, com altas doses (específico para roedores). O sangramento observado em ratos associou-se com prolongamento do tempo de protrombina (TP) e o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA). A maioria dos efeitos nos estudos de toxicidade de doses repetidas apareceu em níveis de exposição sistêmica equivalentes ou inferiores aos níveis de exposição em humanos com a dose clínica recomendada.

Em um estudo conduzido com tipranavir em ratos em níveis de exposição sistêmica (AUC) equivalentes à exposição humana com a dose clínica para humanos adultos, não se

observaram efeitos adversos sobre acasalamento ou fertilidade. Com doses maternas produtoras de exposição medicamentosa sistêmica aproximadamente equivalentes ou inferiores à dose clínica para humanos adultos (ELODIUS/ritonavir 500 mg/200 mg 2x/dia), tipranavir não produziu efeitos teratogênicos.

Com exposições de ratos a tipranavir correspondentes a 0,8 da exposição de humanos na dose clínica, observou-se toxicidade fetal (decréscimo da ossificação da estenebra e dos pesos corporais). Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, não se notaram efeitos adversos com 0,2 vez a exposição a humanos, mas se observou inibição de crescimento dos filhotes com doses de toxicidade materna próximas de 0,8 vez a exposição a humanos.

Bioensaio prolongado de carcinogenicidade em ratos e camundongos foi completado e revelou potencial tumorigênico específico para essas espécies, que foi considerado como não tendo relevância clínica. O tipranavir não demonstrou evidência de toxicidade genética em uma bateria de cinco testes *in vitro* e *in vivo* para avaliação de mutagenicidade e clastogenicidade.

Em estudos pré-clínicos realizados em ratos, o tratamento com tipranavir induziu modificações dose-dependentes nos parâmetros de coagulação (aumento do tempo de protrombina, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, e diminuição de alguns fatores dependentes de vitamina K). Em alguns ratos, essas alterações levaram a hemorragia em múltiplos órgãos e morte. A co-administração de tipranavir com vitamina E na forma de TPGS (succinato de alfa-tocoferol polietileno glicol 1000) resultou em aumento significativo dos efeitos sobre os parâmetros de coagulação, eventos hemorrágicos e morte. Desconhece-se o mecanismo para esses efeitos.

Em estudos pré-clínicos de tipranavir em cães, não se observou efeito nos parâmetros de coagulação. A co-administração de tipranavir e vitamina E não foi estudado em cães. A avaliação clínica dos efeitos de coagulação nos pacientes infectados por HIV-1 não demonstrou efeito de tipranavir com ritonavir tampouco da solução oral contendo vitamina E sobre os parâmetros de coagulação.

Resultados de eficácia

Descrição dos estudos clínicos:

Pacientes adultos previamente tratados [1, 2]

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

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

O RESIST-1 e o RESIST-2 são estudos randomizados, abertos e multicêntricos em andamento em pacientes HIV-positivos previamente tratados com três classes de anti-retrovirais, para avaliação do tratamento com ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir (ELODIUS/ritonavir) mais um OBR definido individualmente para cada paciente com base em testes de resistência genotípica e na história do paciente. O esquema comparativo inclui um IP reforçado com ritonavir (CPI/r também definido individualmente) mais um OBR. Escolheu-se o IP reforçado com ritonavir entre saquinavir, amprenavir, indinavir e lopinavir/ritonavir. Por ocasião do ingresso no estudo, todos os pacientes haviam sido tratados com pelo menos dois esquemas anti-retrovirais à base de IP que falharam. Teria de haver pelo menos uma mutação basal de gene da protease dentre 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, com não mais do que duas mutações nos códons 33, 82, 84 ou 90. Após a semana 8, os pacientes no grupo comparativo que se enquadraram nos critérios de falta inicial de resposta virológica definidos no protocolo tiveram a opção de interromper o tratamento e de transferir-se para ELODIUS/ritonavir em

um estudo de transferência separado. Foram incluídos na análise primária dos estudos RESIST combinados 1483 pacientes (ELODIUS/ritonavir n = 746; CPI/r n = 737). Os grupos de pacientes tiveram médias de idade de 43 anos (faixa de 17-80 anos) e 42 anos (faixa de 21-72) para ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir, respectivamente. Os pacientes eram 84% e 88% masculinos, 77% e 74% brancos, 12,6% e 13,3% negros e 0,7% e 1,2% asiáticos, respectivamente para os grupos ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir. Nos grupos ELODIUS/ritonavir e CPI/ritonavir, as contagens basais de células CD4 foram de 158 e 166 células/mm³, respectivamente (faixas entre quartis (IQRs) de 66-285 e 53-280 células/mm³); os níveis plasmáticos medianos de RNA de HIV-1 foram de 4,79 e 4,80 log₁₀ cópias/ml, respectivamente (IQRs: 4,32-5,24 e 4,25-5,27 log₁₀ cópias/ml).

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

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

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

*Desfecho composto definido como pacientes com queda de 1 log₁₀ cópias de RNA em relação ao basal e sem evidência de falha do tratamento

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

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

Os dados do RESIST também demonstram que ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir exibiu melhor resposta ao tratamento em 48 semanas quando o OBR continha agentes anti-retrovirais genotipicamente disponíveis (p. ex. enfuvirtida).

Durante as 96 semanas de tratamento, o tempo mediano até falha terapêutica foi de 115 dias entre os pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir, e 0 dia entre os pacientes tratados com CPI/ritonavir. Nos pacientes que receberam nova enfuvirtida (definido como início do uso de enfuvirtida pela primeira vez), o tempo mediano até a falha terapêutica foi de 587 dias entre os pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir e 60 dias entre os tratados com CPI/ritonavir.

Análises de resistência a tipranavir em pacientes previamente tratados

Os índices de resposta de ELODIUS/ritonavir foram avaliados por meio de genotipagem e fenotipagem de tipranavir realizados na avaliação basal. Foi avaliado o relacionamento entre

a suscetibilidade fenotípica a tipranavir, mutações de resistência associadas a tipranavir e resposta ao tratamento com ELODIUS/ritonavir.

Mutações de resistência associadas ao tipranavir:

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

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

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

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

¹ Inclui pacientes que não receberam ENF e os que foram previamente tratados com ENF e continuaram

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

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

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

¹ Inclui pacientes que não receberam ENF e os que foram previamente tratados com ENF e continuaram

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

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

Resistência fenotípica ao tipranavir:

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

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

Referências bibliográficas

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

Pacientes pediátricos [3, 4]

As informações clínicas sobre pacientes pediátricos derivam das análises dos dados de 48 semanas do estudo 1182.14, que avalia os efeitos de ELODIUS, co-administrado com baixa dose de ritonavir, sobre os níveis plasmáticos de RNA HIV-1 e contagem das células CD4+ e percentual de CD4. O estudo 1182.14 foi um estudo randomizado, aberto, multicêntrico com pacientes pediátricos HIV-positivos, entre 2 e 18 anos de idade, aos quais era requerido que tivessem uma concentração basal de RNA HIV-1 de no mínimo 1500 cópias/ml. Os pacientes foram estratificados por idade (2 a <6 anos, 6 a <12 anos e 12 a 18 anos) e randomizados para receber ELODIUS, co-administrado com baixa dose de ritonavir em uma das doses: 375mg/m² / 150mg/m², comparado com 290mg/m² / 115 mg/m², além de terapia anterior com pelo menos 2 anti-retrovirais não-inibidores de protease, otimizados utilizando-se o teste de resistência genotípica basal. Todos os pacientes receberam inicialmente ELODIUS solução oral. Os pacientes pediátricos com idade igual ou superior a 12 anos e que recebiam a dose máxima de 500/200 mg duas vezes ao dia puderam substituir pelo ELODIUS cápsulas no dia 28. O estudo primariamente comparou as duas doses quanto à segurança e tolerabilidade com base nas reações adversas e achados laboratoriais e secundariamente avaliou a farmacocinética, as respostas virológica e imunológica e o tempo até a falha terapêutica em 48 semanas.

As características basais e demográficas foram equilibradas entre os grupos com ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir. Todos os pacientes, com exceção de 3, foram previamente tratados. Os 115 pacientes pediátricos randomizados tinham idade média de 11,5 anos (faixa de 2 a 18 anos), 56,5% eram do sexo masculino, 69,6% eram brancos, 28,7% eram negros e 1,7% asiáticos. A concentração plasmática mediana basal de RNA HIV-1 foi 4,7 log₁₀ cópias/ml (valores entre 3,0 e 6,8); a contagem mediana basal de células CD4+ foi de 379 células/mm³ (valores entre 2 e 2578) e o percentual de CD4 foi de 20,1% (valores entre 0,6 e 44,0). De maneira geral, 37,4% dos pacientes tinham uma concentração basal de RNA HIV-1 >100.000 cópias/ml; 28,7% tinham uma contagem basal de CD4+ ≤200 células/mm³ e 48% tinham apresentado previamente um evento Classe C definidor de AIDS. Os paciente foram expostos previamente a uma média de 4 inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, 1 inibidor não-nucleosídeo da transcriptase reversa e 2 inibidores de protease.

Em 48 semanas, 42,7% dos pacientes tinham uma carga viral <400 cópias/ml. A proporção de pacientes com carga viral <400 cópias/ml tendeu a ser maior nos pacientes mais jovens, que tinham uma resistência viral basal menor, em comparação com o grupo de pacientes com idade maior (36,9% e 32,7%). Dentre estes, que tinham uma resistência viral basal maior, aqueles que receberam a dose de 375mg/m²/150mg/m² tenderam a ter uma probabilidade maior de alcançar a carga viral <400 cópias/ml em 48 semanas, em comparação com o grupo de dose de 290mg/m²/115mg/m². Em 48 semanas, para os grupos de dose 375mg/m² / 150mg/m² e 290mg/m²/115mg/m², a alteração média da carga viral basal foi de -1,4 e -0,8 cópias/ml respectivamente; a alteração média na contagem de

células CD4+ foi de 59 e 100 células/mm³ e no percentual de CD4 foi de 3 e 5% respectivamente.

Referências bibliográficas

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

Indicações

ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir é indicado para o tratamento anti-retroviral combinado de pacientes adultos infectados por HIV-1 que tenham sido previamente submetidos a tratamento extensivo e portadores de infecção por cepas de HIV-1 resistentes a mais de um inibidor da protease.

Na decisão por um novo esquema para pacientes em que um esquema anti-retroviral tenha falhado, deve-se considerar cuidadosamente a história de tratamento do paciente e os padrões de mutações associados com as diferentes drogas. Onde houver disponibilidade, poderá ser apropriado realizar testes de resistência.

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

Contra-indicações

ELODIUS é contra-indicado em pacientes com alergia acentuada a qualquer componente da fórmula.

ELODIUS é contra-indicado em pacientes com condições hereditárias raras que podem ser incompatíveis com um excipiente da fórmula (vide item precauções).

ELODIUS é contra-indicado para pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Classe B ou C de Child-Pugh).

É contra-indicada a co-administração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir com fármacos altamente dependentes de CYP3A para depuração e para as quais concentrações elevadas no sangue são associadas com eventos sérios e/ou potencialmente fatais como: antiarrítmicos (amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina), anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), derivados de ergot (diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), agentes de motilidade gastrointestinal (cisaprida), neurolépticos (pimozida) e sedativos/hipnóticos (midazolam e triazolam administrado por via oral) e antagonistas do adrenoceptor alfa-1 (alfuzosina e a sildenafila) quando usado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar.

A combinação de rifampicina com ELODIUS/ritonavir é contra-indicada (veja também Interações medicamentosas).

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

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto



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

As cápsulas devem ser conservadas entre 2°C e 8°C, sob refrigeração. Após a abertura do frasco, as cápsulas de ELODIUS poderão ser consumidas dentro de 60 dias, devendo ser mantidas sob temperatura abaixo de 30°C.

A solução oral deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não refrigerar nem congelar. Após a abertura do frasco, a solução oral deve ser consumida dentro de 60 dias.

Generalidades:

Para assegurar seu efeito terapêutico, ELODIUS deve ser administrado com baixa dose de ritonavir. Os pacientes devem ser instruídos de acordo.

Consulte também as informações para prescrição de ritonavir sobre contra-indicações, advertências, efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas.

ELODIUS deve ser co-administrado com baixa dose de ritonavir e devem ser ingeridos com alimentos para melhorar a tolerabilidade do ritonavir.

Terapia concomitante:

ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir deve ser tomado com pelo menos dois agentes anti-retrovirais adicionais, observando-se as instruções de prescrição dos fabricantes dos agentes anti-retrovirais.

Posologia

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

Crianças a partir de 2 anos de idade:

O médico deverá calcular a dose adequada de ELODIUS para cada criança com base no peso corporal (kg) ou área de superfície corporal (m²) e não deve exceder a dose recomendada para adultos.

A dose recomendada para crianças é 14 mg/kg de ELODIUS com 6 mg/kg de ritonavir (ou 375 mg/m² coadministrado com ritonavir 150 mg/m²) 2 vezes ao dia para não exceder a dose máxima de 500 mg de ELODIUS administrado junto com 200 mg de ritonavir 2 vezes ao dia.

Para o cálculo da área da superfície corporal em m² pode-se usar a seguinte fórmula:

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

Para as crianças que desenvolverem intolerância ou toxicidade e não puderem continuar com ELODIUS 14 mg/kg com 6 mg/kg de ritonavir, o médico pode considerar a redução da dose para ELODIUS 12 mg/kg com 5 mg/kg de ritonavir (ou ELODIUS 290 mg/m² co-administrado com 115 mg/m² ritonavir), 2 vezes ao dia, desde que o seu vírus não seja resistente a múltiplos inibidores da protease.

Conduta em caso de esquecimento de dose

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

Advertências

ELODIUS deve ser administrado com baixa dose de ritonavir para assegurar seu efeito terapêutico (vide posologia). Se ELODIUS não for corretamente administrado com ritonavir, os níveis plasmáticos de ELODIUS permanecerão baixos e poderão ser insuficientes para atingir o efeito antiviral desejado. Os pacientes devem ser instruídos.

ELODIUS não constitui cura para a infecção por HIV-1 ou AIDS. Os pacientes tratados com tipranavir ou qualquer outro agente anti-retroviral poderão continuar a desenvolver infecções oportunistas e outras complicações da infecção por HIV-1.

Não há dados que mostrem que a terapia com ELODIUS reduza o risco de transmissão de HIV-1 a outras pessoas.

Insuficiência e toxicidade hepática:

ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir foi associado com relatos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo alguns óbitos.

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

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

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

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

Caso ocorra hepatite sintomática, ELODIUS deve ser descontinuado.

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

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

O tipranavir é metabolizado principalmente pelo fígado. Portanto deve ser tomado cuidado quando administrar essa droga a pacientes com insuficiência hepática, pois as concentrações de tipranavir podem estar aumentadas.

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

Pacientes virgens de tratamento: em um estudo realizado com pacientes virgens de tratamento, 16,2% dos pacientes tiveram elevações de AST grau 3 ou 4 enquanto recebiam ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir até a semana 48. O uso de ELODIUS co-administrado com baixas doses de ritonavir não é recomendado em pacientes virgens de tratamento infectados com vírus tipo selvagem.

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

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

uma relação causal entre inibidores da protease e estes eventos.

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

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

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

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

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

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

Elevações de lipídios: o tratamento com ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir e também com outros agentes anti-retrovirais tem resultado em elevações plasmáticas de triglicérides e colesterol totais. Portanto os pacientes devem realizar exames de triglicérides e colesterol antes de iniciar o tratamento com ELODIUS e durante a terapia. As elevações lipídicas relacionadas ao tratamento devem ser controladas conforme conveniência clínica.

Redistribuição de gordura: em pacientes infectados com HIV foi constatada uma associação entre terapia anti-retroviral combinada e a redistribuição de gordura corporal (lipodistrofia). Ainda não se conhecem as conseqüências em longo prazo desses eventos. O conhecimento a respeito do mecanismo é incompleto. Foi levantada uma hipótese de conexão entre lipomatose visceral e inibidores de protease e lipodistrofia e inibidores da transcriptase reversa. Fatores individuais tais como idade avançada e fatores

medicamentosos tais como duração mais prolongada do tratamento anti-retroviral e distúrbios metabólicos associados, têm sido relacionados a um risco maior de lipodistrofia. Portanto, o exame clínico deve incluir avaliação de sinais físicos de redistribuição de gordura. Deve-se considerar a dosagem de lipídios séricos e glicemia em jejum. Os distúrbios lipídicos devem ser controlados segundo a conveniência clínica.

Síndrome da reconstituição imune: em pacientes tratados com terapia anti-retroviral combinada, inclusive com ELODIUS, há relatos de síndrome da reconstituição imune. Os pacientes que apresentam resposta do sistema imunológico durante a fase inicial do tratamento anti-retroviral combinado podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções oportunistas indolentes ou residuais (tais como infecção por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, tuberculose ou reativação de Herpes simplex e Herpes zoster), que poderão requerer avaliação adicional e tratamento.

Advertências sobre tratamento concomitante com outras drogas: ELODIUS administrado com ritonavir pode alterar a exposição plasmática de outras drogas e outras drogas podem alterar a exposição plasmática de tipranavir e ritonavir. Veja na seção **Interações** uma descrição dos mecanismos e potenciais mecanismos que contribuem para o perfil de interação de ELODIUS.

- *inibidores da protease:* o tratamento concomitante com ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir e os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, lopinavir ou saquinavir (todos co-administrados com baixa dose de ritonavir) resulta em significativas reduções das concentrações plasmáticas desses inibidores da protease. Não se recomenda a combinação de um inibidor da protease com ELODIUS/ritonavir. Os pacientes tratados com combinações de ELODIUS/amprenavir, ambos com baixa dose de ritonavir, podem correr risco aumentado de elevações das transaminases hepáticas de Grau 3/4.

- *Inibidores da HMG-CoA redutase:* os inibidores da HMG-CoA redutase sinvastatina e lovastatina são altamente dependentes de CYP3A4 para seu metabolismo, de forma que o uso concomitante de ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir com esses medicamentos não é recomendado devido ao maior risco de miopatia, inclusive rabdomiólise. Caso se co-administre atorvastatina e ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir, é preciso ter cautela e utilizar a menor dose possível de atorvastatina, que é metabolizada em menor extensão pelo CYP3A4. Deve-se considerar a utilização de outros inibidores da HMG-CoA redutase que não a atorvastatina.

- *inibidores da fosfodiesterase (PDE5):* particular cautela é necessária na prescrição de inibidores da fosfodiesterase (PDE5) (p. ex. sildenafil, vardenafil ou tadalafila) a pacientes em tratamento com ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir pois podem resultar em aumento de forma substancial da concentração destes inibidores de fosfodiesterase e em um aumento dos eventos adversos relacionados aos inibidores da fosfodiesterase, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo (ereção persistente e freqüentemente dolorosa).

O uso de ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir com tadalafila resultou em aumento da exposição a tadalafila com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir sem alterações na exposição a tadalafila com ELODIUS/ritonavir em estado de equilíbrio. Se tadalafila for utilizado dentro do primeiro dia de tratamento com ELODIUS/ritonavir, deve ser administrada uma dose mais baixa de tadalafila. Após 7-10 dias de administração de ELODIUS/ritonavir, a dose de tadalafila pode ser aumentada, se clinicamente necessário. (vide a seção Interações)

- *anticoncepcionais orais e estrogênios:* medidas anticoncepcionais alternativas ou adicionais, como as de barreira, devem ser tomadas quando anticoncepcionais orais à base de estrogênio forem co-administrados com ELODIUS com baixa dose de ritonavir, pois esta associação reduz os níveis destes hormônios. Pacientes usuárias de estrógenos como

terapia de reposição hormonal devem submeter-se a monitoramento clínico de sinais de deficiência estrogênica. Mulheres usuárias de estrogênios correm risco aumentado de *rash* (manchas avermelhadas na pele) não-sério.

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

- *anticonvulsivantes*: deve ter cautela na prescrição de carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína. Em pacientes em uso concomitante desses agentes, ELODIUS pode ser menos eficaz devido a diminuição da concentração plasmática de tipranavir.

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

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

- *midazolam*: caso ELODIUS/ritonavir seja co-administrado com midazolam parenteral, deve ser instituído monitoramento estrito de depressão respiratória e/ou sedação prolongada, e deve ser considerado ajustar a dose. (vide Interações)

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

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

Fertilidade, gravidez e lactação

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas sobre o tratamento da infecção por HIV-1. ELODIUS só deve ser administrado durante a gravidez se o benefício potencial justificar o risco para o feto.

Não foi detectada teratogenicidade nos estudos pré-clínicos de reprodução com tipranavir. Dados clínicos sobre fertilidade não estão disponíveis para tipranavir. Estudos pré-clínicos

realizados com tipranavir não evidenciaram efeito adverso na fertilidade.

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

O tipranavir está classificado na categoria de risco B na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não existem estudos específicos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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

Interações medicamentosas

O tipranavir é um substrato, um indutor e um inibidor do citocromo P450 CYP3A. Todavia, quando co-administrado com ritonavir na dose recomendada, ocorre como efeito resultante a inibição do citocromo P450 CYP3A (um complexo enzimático). A co-administração de ELODIUS e de baixas doses de ritonavir com agentes metabolizados primariamente pelo CYP3A pode resultar em alteração das concentrações plasmáticas de tipranavir ou dos outros agentes, o que pode modificar seus efeitos terapêuticos e adversos. Os agentes especificamente contra-indicados em vista da esperada magnitude de interação e de potencial de eventos adversos sérios constam em **Contra-indicações**.

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

Não houve efeito líquido no CYP2C9 ou P-gp hepática com a primeira dose ou no estado de equilíbrio. Não houve efeito líquido após a primeira dose em CYP1A2, mas houve indução moderada no estado de equilíbrio. Ocorreu uma ligeira inibição após a primeira dose no CYP2C19 e indução moderada no estado de equilíbrio. Foi observada inibição potente de CYP2D6 e nas atividades hepática e intestinal de CYP3A4/5 após a primeira dose e no estado de equilíbrio. A atividade de P-gp foi inibida após a primeira dose, mas não houve efeito líquido no estado de equilíbrio. A co-administração de tipranavir e agentes que induzem CYP3A e/ou P-gp pode diminuir as concentrações de tipranavir e diminuir seus efeitos terapêuticos. A co-administração de ELODIUS e medicamentos que inibem P-gp pode aumentar as concentrações plasmáticas de tipranavir.

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

Inibidores da fusão:

- *enfuvirtida*: a co-administração de enfuvirtida com ELODIUS e baixa dose de ritonavir, se

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

Inibidor da integrase (inibidor de transferência da fita de DNA):

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

Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa:

- *zidovudina*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir reduz a AUC de zidovudina em aproximadamente 35%. Não há impacto sobre os níveis de ZDV glucuronidada. Não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis plasmáticos de zidovudina, não se podendo atualmente recomendar um ajuste de dose de zidovudina.
- *didanosina*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir causa uma redução da AUC de didanosina. Não se estabeleceu a relevância clínica dos níveis plasmáticos reduzidos de didanosina. As administrações de didanosina com revestimento entérico e de ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir devem ser separadas em pelo menos duas horas a fim de evitar incompatibilidade de formulação.
- *lamivudina e estavudina*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir não causa alterações significativas na AUC de lamivudina ou estavudina. Não se recomenda ajuste de dose de lamivudina ou estavudina.
- *abacavir*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir reduz a AUC de abacavir em aproximadamente 40%. Não se estabeleceu a relevância clínica da redução dos níveis de abacavir, não se podendo recomendar atualmente um ajuste da dose de abacavir.

Inibidores nucleotídeos da transcriptase reversa:

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

Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa:

- *nevirapina*: não se observou qualquer interação significativa entre ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir e nevirapina. Portanto não é necessário qualquer ajuste posológico.
- *efavirenz*: 600 mg de efavirenz ao dia em estado de equilíbrio co-administrado com ELODIUS em estado de equilíbrio com baixa dose de ritonavir (500/200 mg 2x/dia) não teve qualquer impacto sobre a AUC e C_{max} de tipranavir (2,9% e 8,3% de redução, respectivamente) e resultou em um aumento sem importância clínica na C_{p12h} (19,2%). ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir não tem impacto significativo na AUC e C_{min} de efavirenz .

Inibidores da protease:

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

de dose atualmente.

Não existem atualmente dados disponíveis sobre interações de ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir e inibidores da protease além das constantes acima.

Antagonista do adrenoreceptor alfa- 1:

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

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

Antifúngicos:

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

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

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

Antigota:

- *colchicina*: recomenda-se o ajuste na dose quando coadministrado com ELODIUS/ritonavir.

Tratamento de crises de gota: quando coadministrado com ELODIUS/ritonavir, a dose de colchicina deve ser de 0,6 mg, seguido de 0,3 mg após 1 hora. A dose não deve ser repetida antes de 3 dias.

Antagonistas do receptor de endotelina

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

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

Inibidores da HMG-CoA Redutase:

- *atorvastatina*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir eleva as concentrações plasmáticas de atorvastatina em aproximadamente 8-10 vezes e reduz as AUCs dos metabólitos hidroxílicos em aproximadamente 85%. A atorvastatina não modifica significativamente a AUC, a C_{max} ou a C_{min} de tipranavir. Recomenda-se iniciar o tratamento com a menor dose possível de atorvastatina, com cuidadoso monitoramento, ou considerar

outros inibidores da HMG-CoA redutase, tais como pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina (veja *rosuvastatina* e *pravastatina*).

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

Beta-agonistas inalados

- salmeterol: a administração concomitante com ELODIUS/ritonavir não é recomendada. A combinação pode ocasionar alto risco de eventos adversos cardiovasculares associados a salmeterol, inclusive o prolongamento do QT, palpitações e taquicardia sinusal.

Indutores das isoenzimas CYP:

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

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

Inibidores das isoenzimas CYP:

- *claritromicina*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir aumenta a AUC e a C_{min} de claritromicina em 19% e 68%, respectivamente, e reduz em mais de 95% a AUC do metabólito ativo 14-hidroxi. Essas alterações não são consideradas clinicamente relevantes. A claritromicina aumenta a C_{min} de tipranavir em mais de 100%. Esse grande aumento na C_{min} pode ser clinicamente relevante. Pacientes usuários de claritromicina em doses superiores a 500 mg 2x/dia devem ser atentamente monitorados quanto a sinais de toxicidade.

Em pacientes com insuficiência renal devem-se considerar os seguintes ajustes de dose: em pacientes com CL_{CR} 30 a 60 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 50%. Em pacientes com CL_{CR} <30 ml/min a dose de claritromicina deve ser reduzida em 75%. Não há necessidade de ajustes de dose em pacientes com função renal normal.

Inibidores da polimerase de DNA análogo de nucleosídeo

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

Anticoncepcionais orais/estrogênios: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir reduz em 50% a AUC e a C_{max} de etinilestradiol, mas não altera significativamente o comportamento farmacocinético da noretindrona. Requerem-se medidas anticoncepcionais

alternativas ou adicionais quando se administram anticoncepcionais orais à base de estrogênio com ELODIUS e baixa dose de ritonavir. Pacientes usuárias de estrogênios como terapia de reposição hormonal devem ser clinicamente monitoradas com vistas a sinais de deficiência estrogênica.

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

Inibidores do PDE-5

- *tadalafila*: o uso concomitante de ELODIUS com baixas doses de ritonavir e tadalafila resultou em aumento de 2,3 vezes na exposição de tadalafila com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir e nenhuma mudança na exposição de tadalafila no estado de equilíbrio de tipranavir/ritonavir.

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

- *sildenafil*: uma dose segura e eficaz não foi estabelecida quando administrada com ELODIUS/ritonavir. Existe um potencial crescente para eventos adversos relacionados a sildenafil (que incluem distúrbios visuais, hipotensão, ereção prolongada e síncope).

Inibidores da bomba de prótons

- *omeprazol*: ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir diminui a AUC e C_{max} de omeprazol respectivamente em 71% e 73%. Não foram observadas alterações clinicamente importantes no estado de equilíbrio de tipranavir e ritonavir. A dose de omeprazol pode necessitar ser aumentada quando o medicamento é co-administrado com ELODIUS e ritonavir.

Fitoterápicos

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

Outros medicamentos:

- *buprenorfina/naloxona*: a co-administração de buprenorfina/naloxona com ELODIUS/ritonavir não resultou em alterações dos efeitos clínicos de buprenorfina/naloxona. Quando comparada aos controles históricos, a C_{min} de tipranavir foi diminuída em 39% com esta combinação. Desconhece-se a relevância clínica desta alteração na concentração plasmática de tipranavir.

- *bupropiona*: a co-administração de ELODIUS/ritonavir no estado de equilíbrio resultou em uma diminuição em aproximadamente 50% nas C_{max} e AUC de bupropiona. Recomenda-se monitoração clínica cuidadosa quando estes três fármacos forem combinados.

- *midazolam*: o uso concomitante de ELODIUS/ritonavir e midazolam oral é contra-indicado. O ritonavir é um potente inibidor de CYP3A e portanto afetará fármacos metabolizados por esta enzima. As concentrações de dose única de midazolam administrado por via endovenosa foram aumentadas em 2,8 vezes ($AUC_{0-24 \text{ horas}}$) quando co-administradas com ELODIUS/ritonavir em estado de equilíbrio. Se ELODIUS/ritonavir for co-administrado com midazolam parenteral, deve ser considerada a instituição de monitoramento estrito quanto a depressão respiratória e/ou sedação prolongada.

- *imunossupressores (ciclosporina, tacrolimo, sirolimo)*: os efeitos da co-administração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir em um substrato de CYP3A4/5 demonstrou potente inibição com a primeira dose e no estado de equilíbrio de ELODIUS/ritonavir. Quando ELODIUS com baixa dose de ritonavir foi co-administrado com um substrato de P-gp, ocorreu moderada inibição de P-gp com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir, porém não

ocorreu qualquer efeito sobre a P-gp com ELODIUS/ritonavir em estado estável. É previsto que se observarão efeitos similares com estes imunossuppressores. Recomenda-se monitorar as concentrações destes imunossuppressores quando estes medicamentos forem combinados com ELODIUS/ritonavir.

- *varfarina e outros anticoagulantes orais*: os efeitos da co-administração de ELODIUS com baixa dose de ritonavir na S-varfarina resultaram em um aumento de 18% na exposição a S-varfarina com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir, e 12% de diminuição na exposição a S-varfarina com a primeira dose de ELODIUS/ritonavir. Recomenda-se monitoramento clínico e biológico (medição de INR- International Normalized Ratio) quando estes medicamentos forem combinados.
- *teofilina*: presume-se que ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir reduza as concentrações de teofilina. Poderá haver necessidade de se elevar a dose de teofilina, devendo-se considerar monitoramento terapêutico.
- *desipramina*: presume-se que ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir eleve as concentrações de desipramina. Recomenda-se reduzir as doses de desipramina e monitorar as concentrações.
- *loperamida*: um estudo farmacodinâmico em voluntários sadios demonstrou que a administração de loperamida e de ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir não causa nenhuma alteração clinicamente relevante na resposta respiratória a dióxido de carbono. A análise farmacocinética mostrou que tanto a AUC como a C_{max} da loperamida são reduzidas em 51% e 61%, respectivamente, e a C_{min} de tipranavir em 26%. Não se conhece a relevância clínica dessas alterações.
- *antiácidos contendo alumínio e magnésio*: quando se administrou ELODIUS com baixa dose de ritonavir e 20 ml de antiácido líquido à base de alumínio e magnésio, a AUC_{12h} , a C_{max} e a C_{12h} reduziram-se em 25-29%. Deve-se considerar que as administrações de ELODIUS/ritonavir e antiácidos devem ser feitas em separado a fim de impedir a redução da absorção de tipranavir.

Reações adversas a medicamentos

Adultos:

Estudou-se ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir em forma de terapia combinada em estudos clínicos num total de 6.308 adultos HIV-positivos. Destes, 1.299 pacientes previamente tratados receberam a dose de 500 mg/200 mg 2x/dia em estudos clínicos. Desses, 909 adultos previamente tratados, inclusive 541 nos estudos-piloto de fase III RESIST-1 e RESIST-2, por um prazo de, no mínimo, 48 semanas.

No grupo ELODIUS/ritonavir dos estudos RESIST-1 e RESIST-2, os eventos adversos mais freqüentes foram diarreia, náusea, cefaléia febre, vômito, fadiga e dor abdominal. Os índices de Kaplan-Meier de 48 semanas de eventos adversos que levaram à descontinuação foram de 13,3% para pacientes tratados com ELODIUS/ritonavir e de 10,8% dos pacientes do grupo comparativo.

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

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

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

As reações adversas mais freqüentes de qualquer intensidade (Graus 1-4) reportadas nos grupos de ELODIUS/ritonavir dos estudos clínicos de fase III (n=749) constam abaixo por classe de sistema orgânico e freqüência segundo as seguintes categorias:

> 1/10; > 1/100 – <1/10

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

> 1/100 – <1/10: hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, anorexia

Distúrbios do sistema nervoso:

> 1/100 – <1/10: cefaléia

Distúrbios gastrintestinais:

> 1/10: diarreia, náusea

> 1/100 – <1/10: vômito, flatulência, distensão abdominal, dor abdominal, fezes amolecidas, dispepsia

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo:

> 1/100 – <1/10: rash, prurido

Distúrbios gerais:

> 1/100 – <1/10: fadiga

As reações adversas clinicamente significativas de intensidade moderada a grave ocorridas em menos de 1% (<1/100) dos pacientes adultos tratados com a dose de 500 mg/200 mg de ELODIUS/ritonavir em todos os estudos de fases II e III (n=1.397) constam abaixo por classe de sistema orgânico e frequência segundo as seguintes categorias:

>1/1000 - <1/100; <1/1000

Distúrbios no sangue e do sistema linfático:

>1/1000 - <1/100: anemia, neutropenia, trombocitopenia

Distúrbios do sistema imune:

>1/1000 - <1/100: hipersensibilidade

Distúrbios metabólicos e nutricionais:

>1/1000 - <1/100: diminuição do apetite, diabetes mellitus, hiperamilasemia, hipercolesterolemia

<1/1000: desidratação, emaciação facial, hiperglicemia

Distúrbios psiquiátricos:

>1/1000 - <1/100: insônia, distúrbios do sono

Distúrbios do sistema nervoso:

>1/1000 - <1/100: tontura, neuropatia periférica, sonolência

<1/1000: hemorragia intracraniana

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos:

>1/1000 - <1/100: dispnéia

Distúrbios gastrintestinais:

>1/1000 - <1/100: doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite

Distúrbios hepatobiliares:

>1/1000 - <1/100: hepatite, hepatite citolítica, hepatite tóxica, esteatose hepática

<1/1000: insuficiência hepática (inclusive com desfecho fatal), hiperbilirrubinemia

Distúrbios da pele e do sistema subcutâneo:

>1/1000 - <1/100: exantema, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipoipertrofia

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conjuntivo:

>1/1000 - <1/100: câibras musculares, mialgia

Distúrbios renais e urinários:

>1/1000 - <1/100: insuficiência renal

Distúrbios gerais:

>1/1000 - <1/100: doença do tipo gripal, indisposição, pirexia

Exames:

>1/1000 - <1/100: elevação de enzimas hepáticas, testes anormais de função hepática, perda de peso, elevação de lipase

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

Anormalidades laboratoriais

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

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

Pacientes pediátricos:

No estudo clínico 1182.14, ELODIUS co-administrado com baixa dose de ritonavir foi estudado em 115 pacientes pediátricos infectados por HIV com idades entre 2 e 18 anos. Durante as primeiras 48 semanas de tratamento, 58 pacientes pediátricos foram randomizados para a dose de tipranavir/ritonavir de 290 mg/m²/115 mg/m² duas vezes ao dia, e 57 foram randomizados para a dose de tipranavir/ritonavir de 375 mg/m²/150 mg/m² duas vezes ao dia. Todos pacientes pediátricos, exceto três, já haviam sido previamente tratados.

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

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

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

Superdose

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

Armazenagem

As cápsulas devem ser conservadas entre 2°C e 8°C, sob refrigeração. Após a abertura do frasco, as cápsulas de ELODIUS poderão ser consumidas dentro de 60 dias, devendo ser mantidas sob temperatura abaixo de 30°C.

A solução oral deve ser mantida em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Não refrigerar nem congelar. Após a abertura do frasco, a solução oral deve ser consumida dentro de 60 dias.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S - 1.0367.0162

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

Esta bula é atualizada continuamente. Por favor, proceda à sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Roxane, Inc.

Columbus - Ohio - Estados Unidos

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Rod. Regis Bittencourt (BR 116), km 286 - Itapecerica da Serra – SP

CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

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

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

CCDS 0259-06 20100906
CS 11-01