



## FICHA TÉCNICA

# SOBRE O LOPINAVIR E RITONAVIR (LPV/R) PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG POR CÁPSULA, frasco com 120 cápsulas

Em resposta a uma exigência de longa data de uma formulação termoestável e fácil de administrar de lopinavir potenciado com ritonavir (LPV/r) para bebês e crianças pequenas, está agora disponível uma nova formulação sob a forma de pellets<sup>1</sup>.

As informações contidas neste documento não substituem as que são fornecidas em conjunto com o produto, conforme aprovadas pela autoridade reguladora. Recomenda-se que os médicos leiam o folheto da embalagem do produto aprovado e as diretrizes relevantes sobre o tratamento para obterem informações mais pormenorizadas e atualizadas.

## ANTECEDENTES

---

Em 2013, a OMS recomendou ou o abacavir (ABC) ou a zidovudina (AZT) com lamivudina (3TC) e o LPV/r como terapia antirretroviral (TARV) de primeira linha para todos os bebês e crianças entre os 14 dias e os 3 anos de idade infectados pelo VIH<sup>2</sup>.

Ambas as formas farmacêuticas atualmente disponíveis do LPV/r para esta faixa etária colocam dificuldades:

- O LPV/r líquido oral 80 mg/20 mg/ml é disponibilizado numa embalagem de 5 frascos, cada um contendo 60 ml, ou num frasco com 160 ml. Esta formulação contém 42% de etanol e 15% de propilenoglicol e tem um sabor desagradável. **NÃO** é termoestável e exige transporte em frio. O LPV/r líquido oral deve ser armazenado a 2 °C-8 °C pelo menos até ao momento da distribuição. Depois de distribuído e fora do frigorífico, o LPV/r líquido oral mantém-se estável a 25 °C durante 42 dias (6 semanas). O LPV/r líquido oral deve ser ingerido com alimentos.
- O LPV/r comprimidos termoestáveis 100 mg/25 mg em embalagens de 60 comprimidos e de 120 comprimidos é formulado numa matriz de “extrusão por fusão”, o que significa que **TEM DE** ser engolido inteiro e que **NÃO PODE** ser partido, esmagado mastigado ou dissolvido antes da administração. O LPV/r comprimidos pode ser ingerido com ou sem alimentos e é adequado a crianças com  $\geq 10$  kg que consigam engolir comprimidos inteiros. Estes comprimidos **NÃO** são adequados a bebês ou crianças pequenas que não consigam engolir comprimidos inteiros.

<sup>1</sup> Esta formulação era designada por “sprinkle” (“partículas”) ou “mini-tab” (“minicomprimido”) em referências passadas.

<sup>2</sup> Organização Mundial da Saúde. *Diretrizes consolidadas sobre a utilização de medicamentos antirretrovirais para o tratamento e prevenção da infeção pelo VIH*. Recomendações para uma abordagem à saúde pública, junho de 2013. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/index.html>

## NOVA FORMA FARMACÊUTICA: LOPINAVIR E RITONAVIR PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG POR CÁPSULA

No dia 21 de maio de 2015, o LPV/r pellets orais termoestáveis 40 mg/100 mg (contido em cápsulas) recebeu a aprovação provisória da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para utilização em crianças com mais de 14 dias de idade e com  $\geq 5$  kg<sup>3</sup>.

O ensaio clínico CHAPAS 2<sup>4,5</sup> constituía um ensaio clínico aberto cruzado e aleatório do LPV/r pellets orais 40 mg/10 mg, líquido oral 80 mg/20 mg/ml e comprimidos 100 mg/25 mg em bebês e crianças dos 3 meses aos <13 anos de idade no Uganda e concluiu que o LPV/r pellets orais proporcionava níveis terapêuticos semelhantes tanto aos do líquido oral como dos comprimidos quando ingerido com alimentos.

Esta **FICHA** fornece informações simplificadas para facilitar a dosagem e a administração corretas do lopinavir e ritonavir pellets orais 40 mg/10 mg.

## INDICAÇÕES

O LPV/r pellets orais 40 mg/10 mg por cápsula está indicado para o tratamento da infecção pelo VIH-1 em bebês e crianças com 14 dias de idade ou mais e com  $>5$  kg<sup>6</sup> em combinação com outros agentes antirretrovirais.

O LPV/r pellets orais 40 mg/10 mg não deve ser administrado a neonatos prematuros (nascidos um mês ou mais antes da data de nascimento prevista) até 14 dias **após a data de nascimento prevista**.

## PLANO DE DOSAGEM SIMPLIFICADO POR FAIXA DE PESO PARA O LPV/R PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG

O LPV/r pellets orais é administrado duas vezes por dia (de 12 em 12 horas). O LPV/r **NÃO DEVE** ser administrado uma vez por dia (de 24 em 24 horas) a crianças com <18 anos de idade.

| FAIXA DE PESO (KG)        | CÁPSULAS DE LPV/R PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG, DUAS VEZES POR DIA |       |
|---------------------------|---|-------|
|                           | Manhã   | Tarde |
| 3-4.9kg <sup>6</sup>      | 2   | 2     |
| 5-5.9kg                   | 2   | 2     |
| 6 - 9.9kg                 | 3   | 3     |
| 10- 13.9kg                | 4   | 4     |
| 14 - 19.9kg               | 5   | 5     |
| 20 - 24.9kg               | 6   | 6     |
| 25 - 29.9kg               | 7   | 7     |
| 30 - 34.9 kg              | 8   | 8     |
| $\geq 35$ kg <sup>7</sup> | 10  | 10    |

Adaptado do folheto da embalagem da Cipla aprovado pela FDA e de dosagens da OMS para 2013 de medicamentos antirretrovirais recomendados

<sup>3</sup> A FDA aprovou a utilização de pellets em crianças com  $>5$  kg, mas a segurança da dosagem em bebês de 3-4,9 kg foi demonstrada num pequeno número de bebês no grupo CHAPAS-2.

<sup>4</sup> Musiime, V. et al. "The Pharmacokinetics and Acceptability of Lopinavir/Ritonavir Minitab Sprinkles, Tablets, and Syrups in African HIV-Infected Children". *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de junho de 2014. 66(2) 148-54.

<sup>5</sup> Kekitiinwa, Adeodata et al. "Acceptability of Lopinavir/r Minitabs (Pellets), Tablets and Syrups in HIV-Infected Children" (fevereiro de 2015). Cartaz apresentado na CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections), Seattle Washington. <http://www.croiconference.org/sessions/acceptability-lopinavir-r-minitabs-tablets-and-syrups-hiv-infected-children>

<sup>6</sup> A FDA aprovou a utilização de pellets em crianças com  $>5$  kg, mas a segurança da dosagem em bebês de 3-4,9 kg foi demonstrada num pequeno número de bebês no grupo CHAPAS-2. Consulte a tabela de dosagem acima.

<sup>7</sup> A dosagem para crianças com  $\geq 35$  kg pode seguir as recomendações para adultos que tomam LPV/r comprimidos 200 mg/50 mg.

## COMO ADMINISTRAR LPV/r PELLETS ORAIS

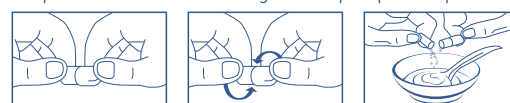
### Nota importante

As cápsulas que contêm LPV/r pellets orais **NÃO PODEM** ser engolidas inteiras.

Para bebês e crianças pequenas **com mais de 6 meses de idade** que consigam ingerir alimentos moles:

- Abra o frasco, conte e retire o número exato de cápsulas necessárias para a dose imediata que foi prescrita. Coloque-as numa superfície limpa e feche o frasco.
- Segure a cápsula por ambas as extremidades e, enquanto roda em sentidos contrários, separe as duas partes para depositar os pellets **sobre** uma pequena quantidade de alimentos moles, como papa à temperatura ambiente.
- Os pellets **NÃO PODEM** ser mexidos, esmagados, dissolvidos/espalhados em alimentos ou mastigados.
- Administre de imediato a dose inteira de pellets com alimentos à criança.
- É importante garantir que a criança tenha ingerido a dose inteira de pellets limitando os alimentos utilizados a uma quantidade que a criança consiga consumir facilmente de uma só vez, que pode ser seguida por outra quantidade de alimentos a fim de assegurar que a dose inteira foi ingerida.
- Não guarde nenhuma mistura de pellets e alimentos para utilizar mais tarde.
- Elimine o invólucro da cápsula em conjunto com os resíduos quotidianos.

Adaptado do folheto da embalagem da Cipla aprovado pela FDA



Para bebês que ainda não ingerem alimentos sólidos, ou seja, **com menos de 6 meses de idade**:

Não existe atualmente qualquer experiência de administração de pellets a bebês com <3 meses<sup>8</sup>. Nos bebês mais novos do estudo CHAPAS 2 (3-6 meses de idade), os pellets orais<sup>9</sup> foram adicionados a um pequeno volume de leite materno extraído colocado numa colher e dado ao bebê ou depositado diretamente na sua língua antes da amamentação. Na medida em que os **pellets orais NÃO PODEM ser mexidos, dissolvidos/espalhados ou esmagados em líquidos** antes da administração, é importante assegurar que os bebês estão suficientemente desenvolvidos para engoli-los.

- Abra o frasco, conte e retire o número exato de cápsulas necessárias para a dose imediata que foi prescrita. Coloque-as numa superfície limpa e feche o frasco.
- Segure a cápsula por ambas as extremidades e, enquanto roda em sentidos contrários, separe as duas partes. Os pellets podem ser adicionados a um pequeno volume de leite materno extraído ou leite em pó preparado colocado numa colher e dado ao bebê ou depositado diretamente na sua língua antes da amamentação.
- Administre de imediato a dose inteira de pellets à criança.
- É importante garantir que a criança tenha ingerido a dose inteira de pellets limitando o leite materno (ou leite em pó preparado) utilizado a uma quantidade que a criança consiga consumir facilmente em poucos goles (ex.: 2 ou 3 colheres de chá), que pode ser seguida por outra quantidade de leite materno (ou leite em pó preparado) a fim de assegurar que a dose inteira foi ingerida.
- Elimine os invólucros da cápsula em conjunto com os resíduos quotidianos.

<sup>8</sup> Estão previstas mais informações sobre a segurança do LPV/r pellets em bebês pequenos e orientações sobre a implementação da administração de pellets no estudo LIVING: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02346487>

<sup>9</sup> Designados por "minitabs" ("minicomprimidos") no Ensaio clínico CHAPAS 2.

## INFORMAÇÕES PARA PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE

- Há que prestar instruções adequadas ao cuidador ou criança mais velha no que respeita à administração dos pellets orais a fim de assegurar que o número correto de cápsulas é aberto e que a dose inteira é administrada conforme necessário.
- Pode revelar-se útil **DEMONSTRAR** como administrar a **PRIMEIRA** dose ao cuidador.
- Se estiver a administrar LPV/r pellets a bebés com <6 meses, pode também revelar-se útil **OBSERVAR** a administração da primeira dose a fim de garantir que o bebé engole a dose inteira. Os bebés devem ser atentamente observados no sentido de se detetar sinais de aspiração, como tosse, asfixia, engasgamento ou olhos vermelhos.
- O motivo pelo qual os pellets não devem ser partidos, esmagados, mastigados ou dissolvidos reside em manter a integridade desta forma farmacêutica, que é uma matriz de extrusão por fusão semelhante ao LPV/r comprimidos termoestáveis 100 mg/25 mg, que, quando esmagados ou partidos, podem sofrer uma diminuição significativa da sua exposição<sup>10</sup>.
- Os alimentos moles recomendados devem ser alimentos que não exijam mastigação para minimizar as hipóteses de a criança mastigar ou esmagar os pellets.
- Pondere a hipótese de utilizar o LPV/r líquido oral, de acordo com o quadro que se segue, no caso de crianças que não conseguem engolir partículas sólidas como os pellets.
- Pondere a hipótese de utilizar LPV/r comprimidos 100 mg/25 mg, de acordo com o quadro que se segue, no caso de crianças mais velhas que conseguem engolir comprimidos para evitar a necessidade de abrir e administrar um elevado número de cápsulas de LPV/r pellets.

### PLANO DE DOSAGEM SIMPLIFICADO POR FAIXA DE PESO PARA O LPV/R PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG, LÍQUIDO ORAL 80 MG/20 MG E COMPRIMIDOS TERMOESTÁVEIS 100 MG/25 MG

| FAIXA DE PESO (KG)     | NÚMERO DE CÁPSULAS DE LPV/R PELLETS ORAIS 40 MG/10 MG |       | LPV/R LÍQUIDO ORAL 80 MG/20 MG/ML |        | NÚMERO DE COMPRIMIDOS DE LPV/R 100 MG/25 MG |       |
|------------------------|---|-------|-----------------------------------|--------|---|-------|
|                        | Manhã   | Tarde | Manhã                             | Tarde  | Manhã                                       | Tarde |
| 3-4.9 kg <sup>11</sup> | 2   | 2     | 1 ml                              | 1 ml   | NR  | NR    |
| 5-5.9 kg               | 2   | 2     | 1 ml                              | 1 ml   | NR  | NR    |
| 6 - 9.9kg              | 3   | 3     | 1.5 ml                            | 1.5 ml | NR  | NR    |
| 10- 13.9kg             | 4   | 4     | 2 ml                              | 2 ml   | 2   | 1     |
| 14 - 19.9kg            | 5   | 5     | 2.5 ml                            | 2.5 ml | 2   | 2     |
| 20 - 24.9kg            | 6   | 6     | 3 ml                              | 3 ml   | 2   | 2     |
| 25 - 29.9kg            | 7   | 7     | NR                                | NR     | 3   | 3     |
| 30 - 34.9 kg           | 8   | 8     | NR                                | NR     | 3   | 3     |

#### NR=NÃO RECOMENDADO

Adaptado do folheto da embalagem da Cipla aprovado pela FDA e de dosagens da OMS para 2013 de medicamentos antirretrovirais recomendados

<sup>10</sup> Best, B et al "Pharmacokinetics of Lopinavir/Ritonavir Crushed versus Whole Tablets in Children" *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1 de dezembro de 2011, 58(4): 385-391.

<sup>11</sup> A FDA aprovou a utilização de pellets em crianças com ≥5 kg, mas a segurança da dosagem em bebés de 3-4,9 kg foi demonstrada num pequeno número de bebés no grupo CHAPAS-2. Os pellets podem ser administrados nesta faixa de peso se os bebés estiverem suficientemente desenvolvidos para engoli-los.



## FORNECIMENTO, ARMAZENAMENTO RECOMENDADO E MANUSEAMENTO DO LPV/r pellets orais

O Lopinavir/Ritonavir pellets orais 40 mg/10 mg por cápsula é fornecido em frascos com 120 cápsulas. Deve:

- 1 - Ser transportado e armazenado na embalagem original.
- 2 - Ser transportado e armazenado a temperaturas **NÃO SUPERIORES A 30 °C (86 °F)**.
- 3 - Não ser exposto a um elevado nível de humidade fora da embalagem original durante mais de duas semanas.

NOTA: serão fornecidas mais orientações relativas ao aprovisionamento e à gestão da cadeia de abastecimento pela ETIA sobre a Prevenção e Tratamento da Infecção do VIH em Mulheres Grávidas, Mães e Crianças (IATT) e pelo PAPWG - Paediatric ARV Procurement Working Group (Grupo de Trabalho para o Aprovisionamento Pediátrico de TARV).



### Para mais informações, contacte:

Martina Penazzato ([penazzatom@who.int](mailto:penazzatom@who.int))

David Jamieson ([djamieson@pfscm.org](mailto:djamieson@pfscm.org))

Atieno Ojoo ([aojoo@unicef.org](mailto:aojoo@unicef.org))

Nandita Sugandhi ([nsugandhi@clintonhealthaccess.org](mailto:nsugandhi@clintonhealthaccess.org))

Marianne Gauval ([mgauval@clintonhealthaccess.org](mailto:mgauval@clintonhealthaccess.org))

#### Termo de responsabilidade:

Esta publicação foi elaborada pela Equipa de Intervenção Interagências (IATT – Inter-Agency Task Team) para a Prevenção e o Tratamento da Infecção pelo VIH em Grávidas, Mães e Crianças, um grupo de organizações multilaterais, governamentais e não-governamentais empenhadas em fortalecer parcerias e programas globais, regionais e nacionais que visam a sobrevivência de grávidas, mães e crianças que vivem com o VIH. Estabelecida em 1998, a IATT é copresidida pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Para mais informações sobre a IATT, visite: <http://www.emtct-iatt.org/about/>.

As denominações usadas e a apresentação do conteúdo desta publicação não pressupõem a expressão de qualquer tipo de opinião por parte da UNICEF ou da OMS a respeito da situação jurídica de qualquer país, território, cidade ou zona ou das suas autoridades, ou a respeito da delimitação das suas fronteiras ou dos seus limites. As linhas ponteadas nos mapas representam linhas de fronteira aproximadas que poderão ainda não ser objeto de total acordo.

A menção a empresas específicas ou a produtos de determinados fabricantes não implica que sejam aprovados ou recomendados pela UNICEF ou pela OMS em detrimento de outros de natureza semelhante que não são mencionados. Excetuando erros e omissões, os nomes de marcas de produtos distinguem-se pelo uso de iniciais maiúsculas.

Foram tomadas pela UNICEF e pela OMS todas as precauções razoáveis para verificar as informações contidas nesta publicação. Porém, o conteúdo publicado é distribuído sem qualquer tipo de garantia, seja ela expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e pelo uso do conteúdo pertence ao leitor. Em caso algum a UNICEF ou a OMS serão responsáveis por danos decorrentes do seu uso.

Esta publicação é uma obra da IATT e não reflete necessariamente as opiniões da UNICEF ou da OMS.

**Atribuição de direitos autorais:** © Fundo das Nações Unidas para a Infância e Organização Mundial da Saúde - 28 de setembro de 2015