

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, revestido por película, de forma oval, biconvexo e com bordo biselado, com cerca de 15,0 mm x 8,0 mm, gravado com 'MLR4' numa das faces e liso na outra face.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, revestido por película, de forma oval, biconvexo e com bordo biselado, com cerca de 18,8 mm x 10,0 mm, gravado com 'MLR3' numa das faces e liso na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

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

4.2 Posologia e modo de administração

Lopinavir/ritonavir deve ser receitado por médicos com experiência no tratamento da infeção pelo VIH.

Os comprimidos de Lopinavir/ ritonavir devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

Posologia

Adultos e adolescentes

A dose padrão recomendada de comprimidos de lopinavir/ritonavir é de 400/100 mg (dois comprimidos de 200/50 mg), duas vezes ao dia, com ou sem alimentos.

Em doentes adultos, nos casos em que é considerada necessária a administração uma vez ao dia para tratamento do doente, os comprimidos de lopinavir/ritonavir podem ser administrados numa dose de 800/200 mg (quatro comprimidos de 200/50 mg), uma vez ao dia, com ou sem alimentos. A administração uma vez ao dia deve limitar-se aos doentes adultos que apresentem apenas um número muito reduzido de mutações associadas ao inibidor da protease (IP) (isto é, menos de 3 mutações ao IP, em linha com os resultados do ensaio clínico, ver secção 5.1 para descrição completa da população) e deve ter em consideração o risco de uma menor sustentabilidade da supressão virológica (ver secção 5.1) e um risco mais elevado de diarreia (ver secção 4.8) comparativamente com a dose padrão recomendada de duas vezes ao dia.

População pediátrica (2 anos de idade ou mais)

A dose de comprimidos de lopinavir/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) em adultos pode ser utilizada em crianças com peso igual ou superior a 40 kg ou com uma área de superfície corporal (ASC)* superior a 1,4 m². Para crianças com peso inferior a 40 kg ou com uma ASC entre 0,5 e 1,4 m² e que conseguem engolir comprimidos, consulte os quadros de orientação posológica abaixo. Com base nos dados atuais disponíveis, lopinavir/ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em doentes pediátricos (ver secção 5.1).

Antes de prescrever os comprimidos de lopinavir/ritonavir 100/25 mg, deverá ser avaliada a capacidade de lactentes e crianças jovens engolirem os comprimidos inteiros. Para lactentes e crianças jovens que não conseguem engolir os comprimidos, deve verificar-se a existência de fórmulas mais adequadas que contêm lopinavir/ritonavir.

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

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

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

Se for mais conveniente para os doentes, os comprimidos de lopinavir/ritonavir 200/50 mg podem também ser considerados isolados ou em associação com o comprimido de lopinavir/ritonavir 100/25 mg, para atingir a dose recomendada.

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

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

Crianças com menos de 2 anos de idade

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

Terapêutica concomitante: Efavirenz ou nevirapina

O quadro seguinte contém orientações posológicas para os comprimidos de lopinavir/ritonavir, com base na ASC, quando utilizados em associação com efavirenz ou nevirapina em crianças.

Orientações posológicas pediátricas na utilização concomitante de efavirenz ou de nevirapina*	
Área de superfície corporal (m ²)	Dose recomendada de lopinavir/ritonavir (mg), duas vezes ao dia. A dose adequada pode ser alcançada com as duas dosagens disponíveis de comprimidos de lopinavir/ritonavir: 100/25 mg e 200/50 mg.*
≥ 0,5 a < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 a < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 a < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

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

Compromisso hepático

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

Compromisso renal

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

Gravidez e pós-parto

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

Modo de administração

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

4.3 Contraindicações

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

Insuficiência hepática grave.

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

Classe de Medicamento	Medicamentos na classe	Fundamentação
Níveis aumentados do medicamento concomitante		
Antagonistas dos recetores Alfa ₁ -adrenérgicos	Alfuzosina	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave. A administração concomitante com alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.5).

Classe de Medicamento	Medicamentos na classe	Fundamentação
Antianginosos	Ranolazina	Concentrações plasmáticas aumentadas de ranolazina que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona, dronedarona	Concentrações plasmáticas aumentadas de amiodarona e dronedarona. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outras reações adversas graves (ver secção 4.5).
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico. A administração concomitante com ácido fusídico é contraindicada nas infeções dermatológicas. (ver secção 4.5).
Antineoplásicos	Venetoclax	Concentrações plasmáticas aumentadas de venetoclax. Risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início da dose e durante a fase de «ramp-up» (ver secção 4.5).
Medicamentos antigota	Colquicina	Concentrações plasmáticas aumentadas de colquicina. Potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.4 e 4.5).
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias causadas por estes medicamentos (ver secção 4.5).
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Lurasidona	Concentrações plasmáticas aumentadas de lurasidona que podem aumentar o potencial para reações graves e/ou que colocam a vida em risco (ver secção 4.5).
	Pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento (ver secção 4.5).
	Quetiapina	Concentrações plasmáticas aumentadas de quetiapina que podem causar coma. A administração concomitante com quetiapina é contraindicada (ver secção 4.5).
Derivados da cravagem do centeio	Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmos e isquemia (ver secção 4.5).

Classe de Medicamento	Medicamentos na classe	Fundamentação
Modificadores da motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento (ver secção 4.5).
Antivíricos de ação direta para o vírus da hepatite C	Elbasvir/grazoprevir	Risco aumentado de elevações da alanina transaminase (ALT) (ver secção 4.5).
	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir	Concentrações plasmáticas aumentadas de paritaprevir; por conseguinte, aumentando o risco de elevações da alanina transaminase (ALT) (ver secção 4.5).
Inibidores da HMG Co-A Redutase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte, aumentando o risco de miopatia incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
Inibidores da fosfodiasterase (PDE5)	Avanafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de avanafil (ver secções 4.4 e 4.5).
	Sildenafil	Contraindicado quando usado apenas para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP). Concentrações plasmáticas aumentadas de sildenafil. Por conseguinte, aumentado o potencial para acontecimentos adversos associados ao sildenafil (que incluem hipotensão e síncope). Ver secções 4.4 e 4.5 para administração concomitante de sildenafil em doentes com disfunção erétil.
	Vardenafil	Concentrações plasmáticas aumentadas de vardenafil (ver secções 4.4 e 4.5)
Sedativos/hipnóticos	Midazolam por via oral, triazolam	Concentrações plasmáticas aumentadas de midazolam por via oral e triazolam. Por conseguinte, aumentando o risco de sedação extrema e depressão respiratória causadas por estes medicamentos. Para precauções sobre a administração parentérica de midazolam, ver secção 4.5.
Níveis diminuídos do medicamento lopinavir/ritonavir		
Preparações de plantas medicinais	Hipericão	Preparações de plantas medicinais contendo Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) devido ao risco de concentrações plasmáticas diminuídas e de efeitos clínicos diminuídos de lopinavir e ritonavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com patologias subjacentes

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de lopinavir/ritonavir não foram estabelecidas em doentes com afeções hepáticas subjacentes significativas. Lopinavir/ritonavir está contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3). Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica antirretroviral apresentam um risco aumentado para desenvolverem reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Em caso de terapêutica antivírica concomitante para a hepatite B ou C, deverá consultar-se a informação relevante do Resumo das Características destes Medicamentos para estes medicamentos.

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

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

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

Compromisso renal

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

Hemofilia

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

Pancreatite

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

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

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da terapêutica antirretroviral combinada (TARC), pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais e causar várias situações clínicas graves, ou o agravamento dos sintomas. Tipicamente, estas reações foram observadas durante as primeiras semanas ou meses após início da TARC. São exemplos relevantes a retinite por citomegalovírus, as infeções micobacterianas

generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento.

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

Osteonecrose

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

Prolongamento do intervalo PR

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

Peso e parâmetros metabólicos

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

Interações medicamentosas

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

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

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

Foram notificadas interações medicamentosas fatais e que colocam a vida em risco em doentes tratados com colchicina e inibidores fortes do CYP3A como o ritonavir. A administração

concomitante com colquicina é contraindicada, em doentes com compromisso renal e/ou hepático (ver secções 4.3 e 4.5).

A associação de lopinavir/ritonavir com:

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

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

Inibidores da PDE5

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

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

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

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

Outros

Lopinavir/ritonavir não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA. Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais. Os doentes tratados com lopinavir/ritonavir ainda podem desenvolver infeções ou outras doenças associadas ao VIH e SIDA.

Lopinavir/Ritonavir Mylan contém sódio

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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

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

Todos os estudos de interação, quando não indicado em contrário, foram efetuados com lopinavir / ritonavir cápsulas, o que leva a aproximadamente 20% de menor exposição ao lopinavir do que comprimidos de 200/50 mg.

Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma eventual interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina. A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com ritonavir.

As interações conhecidas e teóricas com antirretrovirais específicos e medicamentos não antirretrovirais são descritas no quadro seguinte:

Quadro de interações

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

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

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Fármacos Antirretrovirais</i>		
<i>Inibidores Nucleósidos/Nucleótidos da transcriptase reversa (NRTIs)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: As concentrações podem estar diminuídas devido ao aumento da glucuronidação pelo lopinavir/ritonavir.	Desconhece-se o significado clínico das concentrações diminuídas de abacavir e zidovudina.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Mecanismo de interação	
Tenofovir, 300 mg QD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose. Concentrações mais elevadas de tenofovir podem potencializar os acontecimentos adversos de tenofovir, incluindo alterações renais.
<i>Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs)</i>		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	A dose de comprimidos de Lopinavir/Ritonavir Mylan deve ser aumentada para 500/125 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com efavirenz. Lopinavir/Ritonavir Mylan não deve ser administrado uma vez ao dia com efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relativo a 400/100 mg BID administrado isoladamente)	
Nevirapina, 200 mg BID	Lopinavir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	A dose de comprimidos de Lopinavir/Ritonavir Mylan deve ser aumentada para 500/125 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com nevirapina. Lopinavir/Ritonavir Mylan não deve ser administrado uma vez ao dia com nevirapina.
Etravirina (Lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg BID)	Etravirina: AUC: ↓ 35% C _{min} : ↓ 45% C _{max} : ↓ 30% Lopinavir : AUC: ↔ C _{min} : ↓ 20% C _{max} : ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Rilpivirina (Lopinavir/ritonavir cápsulas 400/100 mg BID)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C _{min} : ↑ 74% C _{max} : ↑ 29% Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↔ (inibição das enzimas da CYP3A)	O uso concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan com rilpivirina causa um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina mas não é necessário ajuste da dose.
<i>Antagonistas do CCR5 do VIH</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295 % C _{max} : ↑ 97% Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A dose de maraviroc deve ser reduzida para 150 mg duas vezes ao dia durante a coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan 400/100 mg duas vezes ao dia.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Mecanismo de interação		
<i>Inibidor da Integrase</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
<i>Coadministração com outros inibidores da protease do VIH (IPs)</i> Segundo as orientações de tratamento atuais, geralmente não é recomendada a terapêutica dupla com inibidores da protease.		
Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID) ou Fosamprenavir (1400 mg BID) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)	Fosamprenavir: As concentrações de amprenavir estão significativamente diminuídas.	A coadministração de doses aumentadas de fosamprenavir (1400 mg, BID) com lopinavir/ritonavir (533/133 mg BID), em doentes previamente tratados com inibidores da protease resultou numa incidência mais elevada de acontecimentos adversos gastrointestinais e aumento dos triglicéridos com o regime de associação, sem aumentos na eficácia virológica, quando comparado com doses padrão de fosamprenavir/ritonavir. Não se recomenda a administração concomitante destes medicamentos. Lopinavir/Ritonavir Mylan não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com amprenavir.
Indinavir, 600 mg BID	Indinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 3,5-vezes C _{max} : ↓ (relativo a indinavir 800 mg TID isolado) Lopinavir: ↔ (relativo a comparação histórica)	Não foram estabelecidas as doses adequadas para esta associação, relativamente à eficácia e segurança.
Saquinavir 1000 mg BID	Saquinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% C _{min} : ↓ 70% C _{max} : ↓ 47%	Não é recomendada a administração concomitante destes medicamentos.
<i>Antiácidos</i>		
Omeprazol (40 mg QD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Ranitidina (150 mg dose única)	Ranitidina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Antagonistas dos recetores Alfa₁-adrenérgicos</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de alfuzosina aumentem.	A administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3) porque a toxicidade relacionada com a alfuzosina, incluindo hipotensão, pode estar aumentada.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Risco aumentado de efeitos secundários (depressão respiratória, sedação) devido a concentrações plasmáticas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização cuidadosa dos efeitos secundários (especialmente depressão respiratória mas também sedação) quando fentanilo é administrado concomitantemente com Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Antianginosos</i>		
Ranolazina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de ranolazina aumentem.	A administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e ranolazina é contraindicada (ver secção 4.3).
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e amiodarona ou dronedarona é contraindicada (ver secção 4.3) uma vez que o risco de arritmias ou outras reações adversas graves pode estar aumentado.
Digoxina	Digoxina: As concentrações plasmáticas podem aumentar devido a inibição da glicoproteína P pelo lopinavir/ritonavir. O nível aumentado de digoxina pode diminuir ao longo do tempo, quando se desenvolve indução da Pgp.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações de digoxina, se disponíveis, quando Lopinavir/Ritonavir Mylan e digoxina são administrados concomitantemente. Deve ter-se especial precaução ao prescrever Lopinavir/Ritonavir Mylan em doentes tratados com digoxina, porque se prevê que o efeito inibitório agudo do ritonavir na Pgp aumente significativamente os níveis de digoxina. A inibição da digoxina nos doentes previamente tratados com Lopinavir/Ritonavir Mylan pode resultar em aumentos mais baixos do que o esperado nas concentrações de digoxina.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Mecanismo de interação	
Bepiridilo, Lidocaína Sistêmica, e Quinidina	Bepiridilo, Lidocaína Sistêmica, Quinidina: As concentrações podem estar aumentadas quando coadministrados com lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações do fármaco, quando disponíveis.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Esperam-se aumentos moderados na AUC da claritromicina devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Nos doentes com compromisso renal (CrCL < 30 ml/min) deve ser considerada redução na dose de claritromicina (ver secção 4.4). Recomenda-se precaução ao administrar claritromicina com Lopinavir/Ritonavir Mylan em doentes com compromisso da função renal ou hepática.
<i>Antineoplásicos</i>		
Afatinib (Ritonavir 200 mg duas vezes ao dia)	Afatinib: AUC: ↑ C _{max} : ↑ A extensão do aumento depende do momento da administração de ritonavir. Devido à inibição de BCRP (proteína de resistência do cancro da mama/ABCG2) e à inibição aguda P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	Usar de precaução ao administrar afatinib com Lopinavir/Ritonavir Mylan. Consultar o RCM de afatinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com afatinib.
Ceritinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	Usar de precaução ao administrar ceritinib com Lopinavir/Ritonavir Mylan. Consultar o RCM de ceritinib para recomendações de ajuste da dose. Monitorizar as RAMs relacionadas com ceritinib.
A maioria dos inibidores das tirosinacinasas como dasatinib e nilotinib, vincristina, vinblastina	A maioria dos inibidores das tirosinacinasas como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina: Risco aumentado de acontecimentos adversos devido a concentrações séricas mais elevadas por causa da inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Monitorização cuidadosa da tolerância destes fármacos antineoplásicos.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Ibrutinib	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de ibrutinib e Lopinavir/Ritonavir Mylan pode aumentar a exposição a ibrutinib, o que pode aumentar o risco de toxicidade, incluindo risco de síndrome de lise tumoral. A coadministração de ibrutinib e Lopinavir/Ritonavir Mylan deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco e se Lopinavir/Ritonavir Mylan tiver que ser utilizado, a dose de ibrutinib deve ser reduzida para 140 mg e o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto à toxicidade.
Venetoclax	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, resultando em risco aumentado de síndrome de lise tumoral no início da dose e durante a fase de «ramp-up» (ver secção 4.3 e consultar o RCM do venetoclax). Para os doentes que concluíram a fase de «ramp-up» e estão a tomar uma dose diária estável de venetoclax, reduza a dose de venetoclax em pelo menos 75% quando utilizado com inibidores fortes da CYP3A (consultar o RCM do venetoclax quanto às instruções de dosagem). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais relacionados com toxicidades do venetoclax.
<i>Anticoagulantes</i>		
Varfarina	Varfarina: As concentrações podem ser afetadas quando coadministrada com lopinavir/ritonavir devido a indução da CYP2C9.	Recomenda-se a monitorização da INR (relação normalizada internacional).

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg duas vezes ao dia)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C _{max} : ↑ 55% Devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de rivaroxaban e Lopinavir/Ritonavir Mylan pode aumentar a exposição ao rivaroxaban, a qual pode aumentar o risco de hemorragia. A utilização de rivaroxaban não é recomendada em doentes recebendo tratamento concomitante com Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver secção 4.4).
Vorapaxar	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de vorapaxar com Lopinavir/Ritonavir Mylan não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de vorapaxar).
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Fenitoína	Fenitoína: As concentrações em estado estacionário estavam moderadamente diminuídas devido à indução da CYP2C9 e da CYP2C19 pelo lopinavir/ritonavir. Lopinavir: As concentrações estão diminuídas devido a indução da CYP3A pela fenitoína.	Usar de precaução ao administrar fenitoína com Lopinavir/Ritonavir Mylan. Os níveis de fenitoína devem ser monitorizados quando coadministrada com Lopinavir/Ritonavir Mylan. Quando coadministrado com fenitoína, pode ser necessário um aumento na dose de Lopinavir/Ritonavir Mylan. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica. Lopinavir/Ritonavir Mylan não deve ser administrado uma vez ao dia com fenitoína.
Carbamazepina e Fenobarbital	Carbamazepina: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir. Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela carbamazepina e fenobarbital.	Usar de precaução ao administrar carbamazepina ou fenobarbital com Lopinavir/Ritonavir Mylan. Os níveis de carbamazepina e fenobarbital devem ser monitorizados quando forem coadministrados com Lopinavir/Ritonavir Mylan. Quando coadministrados com carbamazepina ou fenobarbital, pode considerar-se um aumento na dose de Lopinavir/Ritonavir Mylan. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica. Lopinavir/Ritonavir Mylan não deve ser administrado uma vez ao dia com carbamazepina e fenobarbital.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C_{max}: ↓ 46% C_{min}: ↓ 56%</p> <p>Devido à indução da glucuronidação da lamotrigina</p> <p>Valproato: ↓</p>	<p>Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a um decréscimo do efeito do VPA quando Lopinavir/Ritonavir Mylan e o ácido valproico ou valproato são utilizados concomitantemente.</p> <p><u>Em doentes a iniciar ou interromper Lopinavir/Ritonavir Mylan enquanto tomam atualmente dose de manutenção de lamotrigina:</u> poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se Lopinavir/Ritonavir Mylan for adicionado, ou reduzir se Lopinavir/Ritonavir Mylan for interrompido; deste modo, deve ser efetuada monitorização da lamotrigina plasmática, em particular antes e durante 2 semanas após o início ou interrupção de Lopinavir/Ritonavir Mylan, de forma a verificar se é necessário proceder a um ajustamento de dose da lamotrigina.</p> <p><u>Em doentes que estejam atualmente a tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan e a iniciar lamotrigina:</u> não deverão ser necessários ajustamentos de dose ao escalonamento de dose recomendado de lamotrigina.</p>
<i>Antidepressivos e Ansiolíticos</i>		
Trazodona dose única (Ritonavir, 200 mg BID)	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4-vezes</p> <p>Após a coadministração de trazodona e ritonavir observaram-se acontecimentos adversos de náusea, tonturas, hipotensão e síncope.</p>	Desconhece-se se a associação de Lopinavir/Ritonavir Mylan causa um aumento semelhante na exposição à trazodona. A associação deve ser usada com precaução e deve ser considerada uma dose mais baixa de trazodona.
<i>Antifúngicos</i>		
Cetoconazol e Itraconazol	Cetoconazol, Itraconazol: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomendam doses elevadas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).

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

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C _{max} , C _{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Antimicobacterianos:</i>		
<p>Bedaquilina (dose única)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID, dose múltipla)</p>	<p>Bedaquilina: AUC: ↑ 22% C_{max}: ↔</p> <p>Pode ser observado um efeito mais pronunciado nas exposições plasmáticas da bedaquilina durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.</p> <p>A inibição do CYP3A4 é provavelmente devida ao lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Devido ao risco de reações adversas relacionadas com a bedaquilina, a associação de bedaquilina e Lopinavir/Ritonavir Mylan deve ser evitada. Se o benefício for superior ao risco, a coadministração de bedaquilina com Lopinavir/Ritonavir Mylan deve ser realizada com precaução. Recomenda-se a monitorização mais frequente através do eletrocardiograma e a monitorização das transaminases (ver secção 4.4 e consultar o Resumo das Características do Medicamento bedaquilina).</p>
<p>Delamanid (100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p>	<p>Delamanid: AUC: ↑ 22%</p> <p>DM-6705 (metabolito ativo de delamanid): AUC: ↑ 30%</p> <p>Pode ser observado um efeito mais pronunciado na exposição de DM-6705 durante a coadministração prolongada com lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Devido ao risco de prolongamento do intervalo QTc associado ao DM- 6705, caso se considere necessária a coadministração de delamanid com Lopinavir/Ritonavir Mylan, recomenda-se monitorização muito frequente do ECG durante todo o período de tratamento com delamanid (ver secção 4.4 e consultar o RCM de delamanid).</p>

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Rifabutina, 150 mg QD	Rifabutina (substância original e metabolito ativo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7-vezes C _{max} : ↑ 3,5-vezes	Quando administrada com Lopinavir/Ritonavir Mylan a dose recomendada de rifabutina é de 150 mg três vezes por semana nos dias estabelecidos (por exemplo 2 ^a feira – 4 ^a feira – 6 ^a feira). Recomenda-se aumentar a monitorização das reações adversas associadas à rifabutina incluindo neutropenia e uveíte por se esperar um aumento na exposição à rifabutina. Recomenda-se redução adicional na dose de rifabutina para 150 mg duas vezes por semana nos dias estabelecidos para os doentes nos quais a dose de 150 mg três vezes por semana não é tolerada. Não esquecer que a dose de 150 mg duas vezes por semana pode não proporcionar uma exposição ótima à rifabutina, levando por conseguinte a um risco de resistência à rifampicina e um fracasso no tratamento. Não é necessário ajuste na dose de Lopinavir/Ritonavir Mylan.

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

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
<i>Benzodiazepinas</i>		
Midazolam	Midazolam Oral: AUC: ↑ 13-vezes Midazolam Parentérico: AUC: ↑ 4-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	Lopinavir/Ritonavir Mylan não deve ser coadministrado com midazolam por via oral (ver secção 4.3), devendo ter-se precaução com a administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e midazolam por via parentérica. Se Lopinavir/Ritonavir Mylan for coadministrado com midazolam por via parentérica, a administração deve ser feita numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a assegurar uma monitorização clínica rigorosa e tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado ajuste na dose de midazolam especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
<i>Agonistas dos recetores beta₂ (longa ação)</i>		
Salmeterol	Salmeterol: As concentrações podem aumentar devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir	A associação pode resultar em risco aumentado de acontecimentos adversos cardiovasculares aumentados associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, a coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan com salmeterol não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>Bloqueadores dos canais de cálcio</i>		
Felodipina, Nifedipina, e Nicardipina	Felodipina, Nifedipina, Nicardipina: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização clínica da terapêutica e dos efeitos adversos quando estes medicamentos são administrados concomitantemente com Lopinavir/Ritonavir Mylan.
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela dexametasona.	Recomenda-se monitorização clínica da eficácia antiviral quando estes medicamentos são administrados concomitantemente Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Propionato de fluticasona, budesonida, triamcinolona, por via inalatória, injetável ou nasal	Propionato de fluticasona, 50 µg por via nasal, 4 vezes ao dia: Concentrações plasmáticas ↑ Níveis de cortisol ↓ 86%	Pode esperar-se uma exacerbação dos efeitos quando o propionato de fluticasona é inalado. Em doentes tratados com ritonavir e propionato de fluticasona, administrado por via inalatória ou nasal, foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo síndrome de Cushing e supressão adrenal; estes efeitos podem igualmente verificar-se com outros corticosteroides metabolizados pela via P450 3A, como por exemplo, a budesonida e a triamcinolona. Consequentemente, não se recomenda a administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e estes glucocorticoides, a não ser que o benefício potencial do tratamento supere o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve ser considerada uma redução na dose de glucocorticoide, com monitorização cuidadosa dos efeitos locais e sistémicos, ou a substituição por um glucocorticoide que não seja substrato para a CYP3A4 (por exemplo beclometasona). Além disso, no caso de suspensão dos glucocorticoides, a redução progressiva da dose pode ter de realizar-se por um período de tempo mais longo.
<i>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</i>		
Avanafil (ritonavir 600 mg BID)	Avanafil: AUC: ↑ 13-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	O uso de avanafil com Lopinavir/Ritonavir Mylan é contraindicado (ver secção 4.3).
Tadalafil	Tadalafil: AUC: ↑ 2-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	<u>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar:</u> A coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan com sildenafil é contraindicada (ver

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	secção 4.3). A coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan com tadalafil não é recomendada. <u>Para a disfunção erétil:</u> Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil em doentes tratados com Lopinavir/Ritonavir Mylan, aumentando a monitorização dos acontecimentos adversos incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.4). Quando coadministrado com Lopinavir/Ritonavir Mylan, as doses de sildenafil não devem exceder 25 mg em 48 horas e as doses de tadalafil não devem exceder 10 mg cada 72 horas.
Vardenafil	Vardenafil: AUC: ↑ 49-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Está contraindicado o uso de vardenafil com Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver secção 4.3).
<i>Derivados da cravagem do centeio</i>		
Di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e alcaloides da cravagem do centeio é contraindicada, uma vez que pode causar toxicidade aguda por derivados de cravagem do centeio, incluindo vasospasmo e isquemia (ver secção 4.3).
<i>Modificadores da motilidade GI</i>		
Cisaprida	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	A administração concomitante de Lopinavir/Ritonavir Mylan e cisaprida é contraindicada, uma vez que pode aumentar o risco de arritmias graves causado por este medicamento (ver secção 4.3).
<i>Antivíricos de ação direta para o VHC</i>		

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min} Mecanismo de interação	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
Elbasvir/grazoprevir (50/200 mg QD)	Elbasvir: AUC: ↑ 2,71 vezes C _{max} : ↑ 1,87 vezes C ₂₄ : ↑ 3,58 vezes Grazoprevir: AUC: ↑ 11,86 vezes C _{max} : ↑ 6,31 vezes C ₂₄ : ↑ 20,70 vezes (associações de mecanismos incluindo inibição da CYP3A) Lopinavir: ↔	A administração concomitante de elbasvir/grazoprevir com Lopinavir/Ritonavir Mylan é contraindicada (ver secção 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir (25/150/100 mg QD + 400 mg BID) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 2,17 vezes C _{max} : ↑ 2,04 vezes C _{vale} : ↑ 2,36 vezes (inibição da CYP3A/transportadores de efluxo) Dasabuvir: ↔ Lopinavir: ↔	A coadministração é contraindicada. Lopinavir/ritonavir 800/200 mg QD foi administrado com ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir. O efeito nos DAA e no lopinavir foi semelhante ao observado quando lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID foi administrado (ver secção 4.3).
Ombitasvir/paritaprevir/ ritonavir (25/150/100 mg QD) Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Ombitasvir: ↔ Paritaprevir: AUC: ↑ 6,10 vezes C _{max} : ↑ 4,76 vezes C _{vale} : ↑ 12,33 vezes (inibição da CYP3A/transportadores de efluxo) Lopinavir: ↔	
<i>Inibidores da protease do VHC</i>		
Boceprevir 800 mg três vezes ao dia	Boceprevir: AUC: ↓ 45% C _{max} : ↓ 50% C _{min} : ↓ 57% Lopinavir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 30% C _{min} : ↓ 43%	Não é recomendada a coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan e boceprevir.

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Mecanismo de interação	
Simeprevir 200 mg por dia (ritonavir 100 mg BID)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2-vezes C _{max} : ↑ 4,7-vezes C _{min} : ↑ 14,4-vezes	Não é recomendada a coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan e simeprevir.
Telaprevir 750 mg três vezes ao dia	Telaprevir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 53% C _{min} : ↓ 52% Lopinavir: ↔	Não é recomendada a coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan e telaprevir.
<i>Preparações de plantas medicinais</i>		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pelo hipericão.	As preparações de plantas medicinais com hipericão não devem ser associadas a lopinavir e ritonavir. Se um doente estiver já a tomar hipericão, deve suspender a sua administração e, se possível, verificar os níveis virais. Os níveis de lopinavir e ritonavir podem aumentar quando a administração de hipericão é interrompida. Pode ser necessário ajustar a dose de Lopinavir/Ritonavir Mylan. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão (ver secção 4.3). Por conseguinte, Lopinavir/Ritonavir Mylan pode ser iniciado com segurança 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hipericão.
<i>Imunossupressores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina), e Tacrolimus	Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina), Tacrolimus: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas até estabilização dos níveis plasmáticos destes produtos.
<i>Antidislipídemicos</i>		
Lovastatina e Sinvastatina	Lovastatina, Sinvastatina: Concentrações plasmáticas marcadamente aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Dado que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar miopatia, incluindo rabdomiólise, está contraindicada a associação destes medicamentos com Lopinavir/Ritonavir Mylan (ver secção 4.3).

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Mecanismo de interação	
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-vezes C _{max} : ↑ 4,7-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomenda a associação de Lopinavir/Ritonavir Mylan com atorvastatina. Se a utilização de atorvastatina for absolutamente necessário, deve ser administrada a dose mais baixa possível com monitorização cuidadosa da segurança (ver secção 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg QD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2-vezes C _{max} : ↑ 5-vezes Embora a rosuvastatina seja fracamente metabolizada pela CYP3A4, observou-se um aumento nas suas concentrações plasmáticas. O mecanismo da sua interação pode resultar da inibição das proteínas de transporte.	Quando Lopinavir/Ritonavir Mylan é coadministrado com rosuvastatina deve ser tida precaução e deve ser considerada redução da dose (ver secção 4.4).
Fluvastatina ou Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: Não se espera interação clínica relevante. A pravastatina não é metabolizada pela CYP450. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pela CYP2C9.	Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se fluvastatina ou pravastatina.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Metadona	Metadona: ↓	Recomenda-se monitorização das concentrações plasmáticas de metadona.
<i>Contraceptivos orais</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Em caso de coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan com contraceptivos orais contendo etinilestradiol (independentemente da formulação contraceptiva, por exemplo oral ou penso), devem ser usados métodos contraceptivos adicionais.
<i>Cessaçãõ tabágica</i>		
Bupropiom	Bupropiom e o seu metabolito ativo, hidroxibupropiona: AUC e C _{max} ↓ ~50% Este efeito pode ser devido a indução do metabolismo do bupropiom.	Se a coadministração de Lopinavir/Ritonavir Mylan com bupropiom for considerada inevitável, a mesma deve ser feita com monitorização clínica rigorosa da eficácia do bupropiom, não excedendo a posologia recomendada, apesar da indução observada.
<i>Terapêutica de substituição da hormona da tiroide</i>		

Medicamento coadministrado por área terapêutica	Efeitos nos níveis do fármaco Alteração Média Geométrica (%) na AUC, C_{max}, C_{min}	Recomendação clínica relativa à coadministração com Lopinavir/Ritonavir Mylan
	Mecanismo de interação	
Levotiroxina	Foram notificados casos pós-comercialização que indicam uma potencial interação entre medicamentos que contêm ritonavir e levotiroxina.	A hormona estimuladora da tiroide (TSH) deve ser monitorizada nos doentes tratados com levotiroxina pelo menos durante o primeiro mês após o início e/ou interrupção do tratamento com lopinavir/ritonavir.
<i>Vasodilatadores:</i>		
Bosentano	Lopinavir-ritonavir: As concentrações plasmáticas de lopinavir-ritonavir podem diminuir devido à indução da CYP3A4 pelo bosentano. Bosentano: AUC: ↑ 5-vezes C _{max} : ↑ 6-vezes <u>Inicialmente, bosentano</u> C _{min} : ↑ aproximadamente 48-vezes. Devido à inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.	Usar de precaução ao administrar Lopinavir/Ritonavir Mylan com bosentano. Quando Lopinavir/Ritonavir Mylan é administrado concomitantemente com bosentano, a eficácia do tratamento VIH deve ser monitorizada e os doentes devem ser cuidadosamente observados relativamente à toxicidade do bosentano, especialmente durante a primeira semana da coadministração.
Riociguat	As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.	A coadministração de riociguat com Lopinavir/Ritonavir Mylan não é recomendada (ver secção 4.4 e consultar o RCM de riociguat).
<i>Outros produtos medicinais</i>		
Com base nos perfis metabólicos conhecidos, não se esperam interações clinicamente importantes entre Lopinavir/Ritonavir Mylan e dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazole.		

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

Fertilidade

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

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

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

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

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

b. Quadro das reações adversas

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

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

Os acontecimentos descritos como tendo frequência “Desconhecida” foram identificados na vigilância pós-comercialização.

Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos e pós-comercialização em doentes adultos

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Muito frequentes	Infeção do trato respiratório superior
	Frequentes	Infeção do trato respiratório inferior, infeções da pele incluindo celulite, foliculite e furúnculos
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Anemia, leucopenia, neutropenia, linfadenopatia
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade incluindo urticária e angioedema
	Pouco frequentes	Síndrome inflamatória de reconstituição imunológica
Doenças endócrinas	Pouco frequente	Hipogonadismo
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Problemas na glucose sanguínea incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, diminuição de peso, diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Aumento de peso, aumento do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequente	Ansiedade
	Pouco frequentes	Sonhos anormais, diminuição da libido
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia (incluindo enxaqueca), neuropatia (incluindo neuropatia periférica) tonturas, insónias
	Pouco frequentes	Acidente cerebrovascular, convulsões, disgeusia, ageusia, tremor
Afeções oculares	Pouco frequentes	Diminuição visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Zumbidos, vertigens
Cardiopatias	Pouco frequentes	Aterosclerose como por exemplo enfarte do miocárdio, bloqueio auriculoventricular, insuficiência da válvula tricúspide
Vasculopatias	Frequente	Hipertensão
	Pouco frequente	Trombose das veias profundas
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia, náuseas
	Frequentes	Pancreatite ¹ , vômitos, doença do refluxo gastroesofágico, gastroenterite e colite, dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, dispepsia, hemorroidas, flatulência
	Pouco frequentes	Hemorragia gastrointestinal incluindo úlcera gastrointestinal, duodenite, gastrite e retorragia, estomatite e úlceras orais, incontinência fecal, obstipação, boca seca

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

¹ Ver secção 4.4: pancreatite e lípidos

c. Descrição de reações adversas selecionadas

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

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

Parâmetros metabólicos

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

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

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

d. Populações pediátricas

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

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

4.9 Sobredosagem

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

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

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

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

Mecanismo de ação

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

Efeitos no eletrocardiograma

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

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

Atividade antivírica *in vitro*

A atividade antivírica *in vitro* do lopinavir contra estirpes laboratoriais e clínicas de VIH foi avaliada em, respetivamente, linhas de células linfoblásticas intensivamente infetadas e linfócitos do sangue periférico. Na ausência de soro humano, a IC₅₀ média de lopinavir contra 5 estirpes laboratoriais diferentes de VIH-1 foi de 19 nM. Na ausência e presença de 50 % de soro humano, a IC₅₀ média de lopinavir contra o VIH-1_{III}B em células MT4 foi, respetivamente, de 17 nM e 102 nM. Na ausência de soro humano, a IC₅₀ média de lopinavir foi de 6,5 nM contra vários isolados clínicos VIH-1.

Resistência

*Seleção da resistência *in vitro**

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

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

Análise da resistência em doentes não submetidos a tratamento ARV prévio

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

Análise da resistência em doentes previamente tratados com IPs

A seleção de resistência ao lopinavir em doentes nos quais a terapêutica inicial com inibidores da protease falhou, foi caracterizada através de análise dos isolados longitudinais de 19 indivíduos previamente tratados com inibidores da protease, em 2 estudos de Fase II e um estudo de Fase III, nos quais se observou supressão virológica incompleta ou *rebound* viral subsequente à resposta inicial ao lopinavir/ritonavir e que demonstraram incrementos na resistência *in vitro* entre os valores iniciais e *rebound* (definido como emergência de novas mutações ou mudança de 2 vezes na suscetibilidade fenotípica ao lopinavir). Foi mais comum o aumento de resistência nos indivíduos cujos isolados de base apresentavam várias mutações associadas ao inibidor da protease, mas suscetibilidade diminuída < 40 vezes ao lopinavir na linha de base. As mutações V82A, I54V e M46I surgiram com mais frequência. Também se observaram mutações L33F, I50V e V32I combinadas com I47V/A. Os 19 isolados demonstraram um aumento de 4,3 vezes na IC₅₀ comparativamente com os isolados da linha de base (de 6,2 para 43 vezes, comparados com vírus tipo selvagem).

Correlação genotípica de reduzida sensibilidade fenotípica ao lopinavir em vírus selecionados por outros inibidores da protease. Foi avaliada a atividade antivírica *in vitro* do lopinavir contra 112 isolados clínicos obtidos em doentes nos quais a terapêutica com um ou mais inibidores da protease falhou. Neste painel, as seguintes mutações na protease VIH foram associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* ao lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L241, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V e L90M. A EC₅₀ média do lopinavir contra isolados com mutações 0–3, 4–5, 6–7 e 8–10 nas posições acima referidas de aminoácidos foi, respetivamente, de 0,8, 2,7, 13,5 e 44,0 vezes mais elevada do que a EC₅₀ contra VIH tipo selvagem. Os 16 vírus que apresentaram uma alteração

> 20 vezes na sensibilidade, continham todas mutações nas posições 10, 54, 63 mais 82 e/ou 84. Continham também uma média de 3 mutações nas posições de aminoácidos 20, 24, 46, 53, 71 e 90. Além das mutações descritas acima, observaram-se mutações V32I e I47A nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida ao lopinavir dos doentes previamente tratados com inibidores da protease que receberam tratamento com lopinavir/ritonavir e observaram-se mutações I47A e L76V nos isolados *rebound*, com suscetibilidade reduzida ao lopinavir dos doentes tratados com lopinavir/ritonavir.

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

Atividade antivírica de lopinavir/ritonavir em doentes nos quais o tratamento com inibidores da protease falhou

A relevância clínica da reduzida sensibilidade *in vitro* ao lopinavir foi examinada pela avaliação da resposta virológica ao tratamento com lopinavir/ritonavir, relativamente ao genótipo e fenótipo viral de base, em 56 doentes nos quais o tratamento anterior com vários inibidores da protease falhou. A EC₅₀ do lopinavir contra os 56 isolados virais de base foi 0,6 a 96 vezes mais elevada do que a EC₅₀ contra o VIH tipo selvagem. Após 48 semanas de tratamento com lopinavir/ritonavir, efavirenz e análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa, observou-se ARN VIH plasmático ≤ 400 cópias/ml em 93 % (25/27), 73 % (11/15) e 25 % (2/8) dos doentes com uma sensibilidade de base reduzida ao lopinavir de, respetivamente, < 10 vezes, 10 a 40 vezes e > 40 vezes. Observou-se também resposta virológica em 91 % (21/23), 71 % (15/21) e 33 % (2/6) dos doentes com mutações 0–5, 6–7 e 8–10 das mutações acima referidas na protease VIH, associadas a reduzida sensibilidade *in vitro* ao lopinavir. Dado que estes doentes não estiveram previamente expostos quer ao lopinavir/ritonavir quer ao efavirenz, parte da resposta pode ser atribuída à atividade antivírica do efavirenz, particularmente em doentes albergando vírus resistentes ao lopinavir. O estudo não contém um braço controlo de doentes não tratados com lopinavir/ritonavir.

Resistência cruzada

Atividade de outros inibidores da protease contra isolados que desenvolveram resistência aumentada ao lopinavir após tratamento com lopinavir/ritonavir, em doentes previamente tratados com inibidores da protease: A presença de resistência cruzada aos outros inibidores da protease foi analisada em 18 isolados *rebound* que tiveram evolução demonstrada de resistência ao lopinavir durante 3 estudos de lopinavir/ritonavir de Fase II e um estudo de Fase III, em doentes previamente tratados com inibidores da protease. A média de vezes da IC₅₀ do lopinavir para estes 18 isolados na linha de base e *rebound* foi 6,9 e 63 vezes, respetivamente, comparada com os vírus de tipo selvagem. Em geral, os isolados *rebound* (com resistência cruzada na linha de base) mantiveram ou desenvolveram resistência cruzada importante ao indinavir, saquinavir e atazanavir. Observaram-se reduções insignificantes na atividade do amprenavir com um aumento médio da IC₅₀ de 3,7 – 8 vezes nos isolados na linha de base e *rebound*, respetivamente. Os isolados mantiveram suscetibilidade ao tipranavir com um aumento médio da IC₅₀ nos isolados da linha de base e *rebound* de 1,9 e 1,8 vezes, respetivamente, comparativamente com os vírus de tipo selvagem. Consultar o Resumo das Características do Medicamento Aptivus para informação adicional sobre a utilização de tipranavir, incluindo indicadores da resposta genotípica no tratamento da infeção por VIH-1 resistente ao lopinavir.

Resultados clínicos

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

Uso em Adultos

Doentes sem tratamento antirretroviral prévio

O estudo M98-863 foi um ensaio aleatorizado, duplamente cego em 653 doentes que não haviam recebido tratamento antirretroviral anterior, que avaliou lopinavir/ritonavir (400/100 mg, duas vezes

ao dia) comparado com nelfinavir (750 mg, três vezes ao dia) mais estavudina e lamivudina. A contagem média de células T CD4+ na linha de base foi de 259 células/mm³ (limite: 2 a 949 células/mm³) e a média do RNA VIH-1 no plasma na linha de base foi de 4,9 log₁₀ cópias/ml (limite: 2,6 a 6,8 log₁₀ cópias/ml).

Quadro 1

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

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

† p< 0.001

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

O estudo M05-730 foi um ensaio aleatorizado, aberto, multicêntrico que comparou o tratamento com lopinavir/ritonavir 800/200 mg, uma vez ao dia, mais tenofovir DF e emtricitabina versus lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes ao dia, mais tenofovir DF e emtricitabina, em 664 doentes sem tratamento prévio com antirretrovirais. Considerando a interação farmacocinética entre lopinavir/ritonavir e tenofovir (ver secção 4.5), os resultados deste estudo podem não ser rigorosamente extrapolados quando outros regimes de base são utilizados com lopinavir/ritonavir. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem lopinavir/ritonavir 800/200 mg, uma vez ao dia (n = 333) ou lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes ao dia (n = 331). Foi efetuada uma estratificação adicional em cada grupo de 1:1 (comprimido versus cápsula mole). Os doentes receberam a formulação em comprimido ou em cápsula mole durante 8 semanas, após as quais todos os doentes receberam a formulação em comprimido, uma vez ao dia ou duas vezes ao dia, até ao final do estudo. Os doentes receberam emtricitabina 200 mg, uma vez ao dia e tenofovir DF 300 mg, uma vez ao dia. O protocolo definiu que era demonstrada não inferioridade da administração uma vez ao dia comparativamente com a administração duas vezes ao dia se a ligação inferior do intervalo de confiança de 95% para a diferença dos indivíduos que responderam (uma vez ao dia menos duas vezes ao dia) excluía -12% à Semana 48. A média de idade dos doentes admitidos foi de 39 anos (limite: 19 a 71); 75% eram caucasianos e 78% do sexo masculino. A contagem média de células T CD4+ na linha de base foi de 216 células/mm³ (limite: 20 a 775 células/mm³) e a média do ARN VIH-1 no plasma na linha de base foi de 5,0 log₁₀ cópias/ml (limite: 1,7 a 7,0 log₁₀ cópias/ml).

Quadro 2

Resposta virológica dos indivíduos em estudo às Semanas 48 e 96						
	Semana 48			Semana 96		
	QD	BID	Diferença [95% IC]	QD	BID	Diferença [95% IC]
NC= Fracasso	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3 % [-5,1, 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5, 2,8]

Dados observados	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4, 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2, 0,4]
Aumento médio desde a linha de base na contagem de células T CD4+ (células/mm ³)	186	198		238	254	

Durante a Semana 96, os resultados dos testes de resistência genotípica foram disponibilizados de 25 doentes no grupo QD e de 26 doentes no grupo BID que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo QD, nenhum doente demonstrou resistência ao lopinavir e no grupo BID, 1 doente que teve resistência significativa ao inibidor da protease na linha de base demonstrou resistência adicional ao lopinavir no estudo.

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

Quadro 3

Resultados à Semana 360: Estudo M97-720	
	Lopinavir/ritonavir(N = 100)
RNA VIH < 400 cópias/ml	61%
RNA VIH < 50 cópias/ml	59%
Aumento médio desde a linha de base na contagem de células T CD4+ (células/mm ³)	501

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

Doentes submetidos a tratamento antirretroviral prévio

O M06-802 foi um estudo aleatorizado, aberto, que comparou a segurança, a tolerabilidade e a atividade antiviral da administração uma vez ao dia e duas vezes ao dia dos comprimidos de lopinavir/ritonavir em 599 indivíduos com cargas virais detetáveis enquanto recebiam a terapêutica antiviral habitual. OS doentes não receberam terapêutica prévia com lopinavir/ritonavir. Foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem lopinavir/ritonavir 800/200 mg, uma vez ao dia (n = 300) ou lopinavir/ritonavir 400/100 mg, duas vezes ao dia (n = 299). Os doentes receberam, pelo menos, dois inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa selecionados pelo investigador. A população de doentes admitidos foi moderadamente exposta a IP, com mais de metade dos doentes a nunca terem recebido IP prévio e cerca de 80% dos doentes a apresentarem uma estirpe viral com menos de 3 mutações ao IP. A média de idade dos doentes admitidos foi de 41 anos (limite: 21 a 73); 51% eram caucasianos e 66% do sexo masculino. A contagem média de células T CD4+ na linha de base foi de 254 células/mm³ (limite: 4 a 952 células/mm³) e a média do ARN VIH-1 no plasma na linha de base foi de 4,3 log₁₀ cópias/ml (limite: 1,7 a 6,6 log₁₀ cópias/ml). Cerca de 85% dos doentes tiveram uma carga viral de < 100.000 cópias/ml.

Quadro 4

Resposta virológica dos indivíduos em estudo à Semana 48, estudo 802			
	QD	BID	Diferença [95% IC]
NC= Fracasso	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Dados observados	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3,8% [-4,3%, 11,9%]
Aumento médio desde a linha de base na contagem de células T CD4+ (células/mm ³)	135	122	

Durante a Semana 48, os resultados dos testes de resistência genotípica foram disponibilizados de 75 doentes no grupo QD e de 75 doentes no grupo BID que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo QD, 6/75 (8%) doentes demonstraram novas mutações primárias ao inibidor da protease (codões 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), assim como 12/77 (16%) doentes no grupo BID.

Uso em Pediatria

O M98-940 foi um estudo aberto da formulação líquida de lopinavir/ritonavir efetuado em 100 doentes pediátricos tratados (56 %) ou não-tratados (44 %) com antirretrovirais. Nenhum dos doentes havia recebido tratamento com análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes foram aleatorizados para 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir por m² ou 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir por m². Os doentes não tratados previamente receberam também análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os doentes tratados receberam nevirapina e até dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética dos dois esquemas de tratamento foram avaliados após 3 semanas de tratamento em cada doente. Subsequentemente, todos os doentes continuaram com a dose de 300/75 mg por m². Os doentes tinham uma idade média de 5 anos (limites de 6 meses a 12 anos), incluindo 14 doentes com menos de 2 anos de idade e 6 doentes com um ano ou menos. A contagem média de células T CD4+ foi de 838 células/mm³ e a média do ARN VIH-1 no plasma, na linha de base, foi de 4,7 log₁₀ cópias/ml.

Quadro 5

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

O KONCERT/PENTA 18 é um estudo prospetivo multicêntrico, aleatorizado, aberto que avaliou o perfil farmacocinético, a eficácia e segurança da administração suas vezes ao dia versus uma vez ao dia dos comprimidos lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg comprimidos duas vezes ao dia versus uma vez ao dia, baseada no peso, como parte da terapêutica antirretroviral combinada (TARC) em crianças infetadas pelo vírus VIH-1 em supressão virológica (n=173). As crianças consideradas elegíveis apresentavam idade <18 anos, ≥ 15 kg de peso, sob TARC que incluía lopinavir/ritonavir, ácido ribonucleico (RNA) VIH-1 < 50 cópias/ml durante pelo menos 24 semanas e que conseguiam engolir comprimidos. À semana 48, a eficácia e segurança com a posologia duas vezes ao dia (n=87) na população pediátrica que recebeu comprimidos de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg foi consistente com os resultados de eficácia e segurança de estudos anteriores em adultos e crianças com

lopinavir/ritonavir duas vezes ao dia. A percentagem de doentes que com *rebound* viral confirmado ≥ 50 cópias/ml durante 48 semanas de foi superior nos doentes pediátricos que receberam comprimidos de lopinavir/ritonavir uma vez ao dia (12%) do que nos doentes que receberam a dose duas vezes ao dia (8%, $p = 0,19$), principalmente devido à menor adesão no grupo uma vez ao dia. Os dados de eficácia que favorecem o regime de duas vezes ao dia são reforçados por um diferencial nos parâmetros farmacocinéticos que favorecem significativamente o regime de duas vezes ao dia (ver secção 5.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Efeitos dos alimentos na absorção oral

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

metabolismo do lopinavir. As concentrações da pré-dose de lopinavir diminuem com o tempo, durante administrações múltiplas, estabilizando após aproximadamente 10 dias a 2 semanas.

Eliminação

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

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

Comparativamente ao regime BID, a administração uma vez ao dia está associada a uma redução nos valores da C_{\min}/C_{vale} de aproximadamente 50%.

Grupos Especiais

Pediatria

Existem dados limitados de farmacocinética em crianças com menos de 2 anos de idade. As farmacocinéticas da solução oral de lopinavir/ritonavir $300/75 \text{ mg/m}^2$, duas vezes ao dia e $230/57,5 \text{ mg/m}^2$, duas vezes ao dia, foram estudadas num total de 53 doentes pediátricos, com idades entre os 6 meses e os 12 anos de idade. A média de lopinavir em estado estacionário de AUC, C_{\max} e C_{\min} foi de $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g/ml}$ e de $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g/ml}$, respetivamente após a solução oral de lopinavir/ritonavir $230/57,5 \text{ mg/m}^2$, duas vezes ao dia sem nevirapina ($n=12$) e foi de $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g/ml}$ e de $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$, respetivamente após $300/75 \text{ mg/m}^2$, duas vezes ao dia, com nevirapina ($n=12$). O regime de $230/57,5 \text{ mg/m}^2$, duas vezes ao dia, sem nevirapina e o regime de $300/75 \text{ mg/m}^2$, duas vezes ao dia, com nevirapina traduziram concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às obtidas em doentes adultos que receberam o regime de 400/100 mg, duas vezes ao dia, sem nevirapina.

Sexo, Raça e Idade

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

Gravidez e pós-parto

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

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

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

Quadro 6

Média (%CV) dos Parâmetros Farmacocinéticos em Estado Estacionário de Lopinavir em Mulheres Grávidas Infetadas pelo VIH			
Parâmetro farmacocinético	2.º trimestre n = 17*	3.º trimestre n = 23	Pós-parto n = 17**
AUC ₀₋₁₂ µg•hr/ml	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C _{max} :	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C _{pré-dose} µg /ml	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 para C _{max}			
** n = 16 para C _{pré-dose}			

Insuficiência Renal

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

Insuficiência Hepática

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

Nos estudos *in vitro*, os canais de potássio clonados de coração humano (HERG) apresentaram inibição de cerca de 30 % nas concentrações mais elevadas de lopinavir/ritonavir testadas, correspondendo a uma exposição total ao lopinavir 7 vezes superior e a um pico de níveis plasmáticos livres 15 vezes superiores aos obtidos nos humanos, na dose terapêutica máxima recomendada. Em contrapartida, concentrações semelhantes de lopinavir/ritonavir não demonstraram qualquer atraso na

repolarização nas fibras cardíacas de Purkinje caninas. Concentrações mais baixas de lopinavir/ritonavir não produziram bloqueio significativo no potássio circulante (HERG). Os estudos de distribuição tecidual efetuados no rato não sugerem retenção cardíaca importante da substância ativa; a AUC às 72 h no coração foi aproximadamente 50 % da AUC medida no plasma. É portanto razoável esperar que os níveis cardíacos de lopinavir não sejam significativamente mais elevados do que os níveis plasmáticos.

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

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

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

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

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo do comprimido:

Laurato de sorbitano
Sílica coloidal anidra
Copovidona
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento:

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Macrogol
Hidroxipropilcelulose
Talco
Sílica coloidal anidra
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

Frasco de HDPE: Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de conservação.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem *blister* de alumínio OPA/Al/PVC. Tamanhos de embalagem disponíveis:

- Embalagens múltiplas que contêm 60 ou 60 x 1 (2 caixas de 30 ou de 30 x 1) comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com tampa de rosca em polipropileno branca opaca e com selo de indução em alumínio e dessecante. Tamanhos de embalagem disponíveis:

- 1 frasco de 60 comprimidos revestidos por película.

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película

Embalagem *blister* de alumínio OPA/Al/PVC. Tamanhos de embalagem disponíveis:

- Embalagens múltiplas que contêm 120, 120 x 1 (4 caixas de 30 ou de 30 x 1) ou 360 (12 caixas de 30) comprimidos revestidos por película.

Frasco de HDPE com tampa de rosca em polipropileno branca opaca e com selo de indução em alumínio e dessecante. Tamanhos de embalagem disponíveis:

- 1 frasco de 120 comprimidos revestidos por película.
- Embalagem múltipla que contém 360 (3 frascos de 120) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002
EU/1/15/1067/003
EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/005
EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/007
EU/1/15/1067/008

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

Data da primeira autorização: 14 Janeiro 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

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

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

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

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 Bunschoten
Países Baixos

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

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

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

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

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

• Plano de gestão do risco (PGR)

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

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado:

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

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA *BLISTER* (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 120 (4 caixas de 30) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 120 x 1 (4 caixas de 30 x 1) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 360 (12 caixas de 30) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/004
EU/1/15/1067/006
EU/1/15/1067/005

PVP, se aplicável e de acordo com os critérios e legislação em vigor

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA *BLISTER* (EXCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1067/004 - 120 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1067/006 - 120 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1067/005 - 360 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA *BLISTER* (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 60 (2 caixas de 30) comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla: 60 x 1 (2 caixas de 30 x 1) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/001
EU/1/15/1067/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA *BLISTER* (EXCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

30 comprimidos revestidos por película
30 x 1 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1067/001 - 60 comprimidos revestidos por película
EU/1/15/1067/002 - 60 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

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

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO (RÓTULO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

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

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/008

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA FRASCO (INCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA FRASCO (EXCLUINDO *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1067/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**EMBALAGEM MÚLTIPLA FRASCO (RÓTULO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

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

Comprimido revestido por película

120 comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1067/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM (FRASCO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

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

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO (RÓTULO)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

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

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

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

Comprimido revestido por película

60 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

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

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

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

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 120 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

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

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

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

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

EU/1/15/1067/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan SAS

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
lopinavir/ritonavir

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Mylan SAS

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película lopinavir/ritonavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Lopinavir/Ritonavir Mylan e para que é utilizado

- O seu médico receitou-lhe lopinavir/ritonavir para ajudar a controlar a sua infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Lopinavir/ritonavir ajuda a diminuir a evolução da infeção no seu organismo.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA.
- Lopinavir/ritonavir é usado em crianças com 2 anos de idade ou mais, adolescentes e adultos, infetados com VIH, o vírus que causa a SIDA.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan contém as substâncias ativas lopinavir e ritonavir. Lopinavir/ritonavir é um medicamento antirretroviral. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da protease.
- Lopinavir/ritonavir é receitado para uso em associação com outros medicamentos antivíricos. O seu médico irá falar consigo e determinar quais os medicamentos mais indicados para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan se:

- tem alergia ao lopinavir, ao ritonavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem problemas do fígado graves.

Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan com nenhum dos seguintes medicamentos:

- astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
- midazolam oral (tomado pela boca), triazolam (usados para alívio da ansiedade e/ou perturbações do sono);
- pimozida (usado para tratar a esquizofrenia);
- quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva major);
- lurasidona (usado para tratar a depressão);
- ranolazina (usado para tratar a dor no peito crónica [angina]);
- cisaprida (usado no alívio de certas perturbações do estômago);

- ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (usados para tratar dores de cabeça);
- amiodarona, dronedarona (usadas para tratar alterações do batimento cardíaco);
- lovastatina, sinvastatina (usados para baixar o colesterol no sangue);
- alfuzosina (usada no homem para tratar sintomas de próstata aumentada (hiperplasia benigna da próstata (HBP)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecções da pele causadas por bactérias *Staphylococcus* tais como impetigo e dermatite infetada. Ácido fusídico usado para tratar infecções prolongadas dos ossos e articulações pode ser tomado sob supervisão médica (ver a secção **Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- coluicina (usada para tratar a gota) se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver a secção **Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
 - elbasvir/grazoprevir (usado para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
 - ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (usado para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
- avanafil ou vardenafil (usado para tratar a disfunção erétil);
- sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar). Sildenafil usado para tratar a disfunção erétil pode ser tomado com a supervisão do médico (ver secção **Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*).

Leia a lista de medicamentos abaixo na secção “Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan” para informação sobre outros medicamentos que requerem cuidados especiais.

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Informação importante

- Os doentes a tomar lopinavir/ritonavir podem ainda desenvolver infeções ou outras doenças associadas à infeção por VIH e SIDA. É pois importante que continue sob vigilância do seu médico enquanto toma lopinavir/ritonavir.
- **Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento**, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Informe o seu médico se você ou o seu filho tem/teve

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

Informe o seu médico se você ou o seu filho tiver

- Náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar e fraqueza muscular grave nas pernas e braços, porque estes sintomas podem indicar aumento dos níveis de ácido láctico.
- Sede, urinar com frequência, visão desfocada ou perda de peso, porque isso pode indicar aumento dos níveis de açúcar no sangue.

- Náuseas, vômitos, dor abdominal (dor de barriga), assim como aumentos elevados nos triglicéridos (gordura no sangue) foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de pancreatite (inflamação do pâncreas) e estes sintomas podem sugerir isso.
- Nalguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores imediatamente após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que o organismo combata infeções que possam estar presentes sem sintomas óbvios.
Além das infeções oportunistas, depois de iniciar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH, podem também ocorrer doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo). As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se sentir alguns sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que se inicia nas mãos e nos pés progredindo em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, deve informar o seu médico imediatamente para receber o tratamento necessário.
- **Rigidez das articulações e dores** (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos, porque alguns doentes a tomar estes medicamentos podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica de associação antirretroviral, uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave (redução na atividade do sistema imunitário), índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos fatores de risco de desenvolvimento desta doença.
- **Dor muscular**, sensibilidade ou fraqueza, particularmente associadas a estes medicamentos. Em raras ocasiões estes problemas musculares foram graves.
- Sintomas de tonturas, vertigens, desmaio ou sensação de batimentos cardíacos anormais. Lopinavir/ritonavir pode causar alterações no ritmo cardíaco e atividade elétrica do seu coração. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- antibióticos (por ex. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (por ex. afatinib, ceritinib, ibrutinib, venetoclax, a maioria dos inibidores das tirosinacinasas como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina);
- anticoagulantes (por ex. varfarina, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressivos (por ex. trazodona, bupropiom);
- medicamentos antiepiléticos (por ex. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos antigota (por ex. colquicina). Não pode tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima '**Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan**');
- medicamentos para a tuberculose (bedaquilina, delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. boceprevir, simeprevir e telaprevir);
- medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e tadalafil);
- ácido fusídico usado no tratamento das infeções prolongadas dos ossos e articulações (por ex. osteomielite);
- medicamentos para o coração incluindo:
 - digoxina;
 - antagonistas dos canais de cálcio (por ex. felodipina, nifedipina, nicardipina);
 - medicamentos usados para corrigir o ritmo do coração (por ex. bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonistas-CCR5 do VIH (por ex. maraviroc);
- inibidores da integrase do VIH-1 (por ex. raltegravir);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tiroide);

- medicamentos usados para baixar o colesterol no sangue (por ex. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina);
- medicamentos usados para tratar a asma e outros problemas relacionados com o pulmão tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (por ex. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (por ex. bosentano, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamentos que afetam o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicamentos usados para deixar de fumar (por ex. bupropiom);
- medicamentos para o alívio da dor (por ex. fentanilo);
- medicamentos tipo morfina (por ex. metadona);
- inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) (por ex. efavirenz, nevirapina);
- contraceptivos orais ou adesivos contraceptivos para evitar a gravidez (ver secção abaixo intitulada **Contraceptivos**);
- inibidores da protease (por ex. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedativos (por ex. midazolam administrado por injeção);
- esteroides (por ex. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol, triamcinolona).

Leia a lista de medicamentos acima na secção “Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan com nenhum dos seguintes medicamentos” para informação sobre medicamentos que não deve tomar com lopinavir/ritonavir.

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

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

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

Contraceptivos

- Se está atualmente a tomar um contraceptivo oral ou a usar um adesivo contraceptivo para evitar a gravidez, deverá usar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por ex. preservativo) porque lopinavir/ritonavir pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais ou dos adesivos contraceptivos.
- Lopinavir/ritonavir não reduz o risco de transmissão do VIH a outras pessoas. Deverão usar-se precauções apropriadas (por ex. usar um preservativo) para evitar transmitir a doença através do contacto sexual.

Gravidez e amamentação

- Informe o seu médico **imediatamente** se está a planear ter um bebé, se está ou pensa estar grávida ou se está a amamentar.
- As mulheres a amamentar não devem tomar lopinavir/ritonavir, a não ser quando especificamente indicado pelo médico.
- Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus bebés devido à possibilidade de transmissão do VIH ao bebé através do leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan contém sódio

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

3. Como tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

É importante que os comprimidos de **Lopinavir/Ritonavir Mylan** sejam engolidos inteiros e não sejam mastigados, partidos ou esmagados.

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

Quando e que quantidade de Lopinavir/Ritonavir Mylan devo tomar?

Uso em adultos

- A dose habitual para o adulto é de 400 mg/100 mg, duas vezes ao dia, isto é, de 12 em 12 horas, associado a outros medicamentos anti-VIH. Os doentes adultos que não tomaram previamente outros medicamentos antirretrovirais podem também tomar os comprimidos de lopinavir/ritonavir, uma vez ao dia, numa dose de 800/200 mg. O seu médico indicará o número de comprimidos que deve tomar. Os doentes adultos que tomaram previamente outros medicamentos antivirais podem tomar os comprimidos de lopinavir/ritonavir, uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg, se o seu médico o considerar apropriado.
- Lopinavir/ritonavir não deve ser tomado uma vez ao dia com efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- Os comprimidos de lopinavir/ritonavir podem ser tomados com ou sem alimentos.

Uso em crianças

- Para as crianças, o seu médico decidirá a dose correta (número de comprimidos) com base na altura e no peso da criança.
- Os comprimidos de lopinavir/ritonavir podem ser tomados com ou sem alimentos.

Lopinavir/ritonavir é também fornecido sob a forma de comprimidos revestidos por película de 100 mg/25 mg.

Se você ou o seu filho tomar mais Lopinavir/Ritonavir Mylan do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar, ou de dar a tomar ao seu filho, Lopinavir/Ritonavir Mylan

Se estiver a tomar lopinavir/ritonavir duas vezes ao dia

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

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 6 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se estiver a tomar lopinavir/ritonavir uma vez ao dia

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 12 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 12 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se você ou o seu filho parar de tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Não pare ou mude a dose diária de lopinavir/ritonavir sem consultar primeiro o seu médico.
- Lopinavir/ritonavir deve ser sempre tomado todos os dias para ajudar a controlar a sua infeção pelo VIH, mesmo que se sinta melhor.
- Se tomar lopinavir/ritonavir como lhe foi recomendado terá mais possibilidades de atrasar o desenvolvimento de resistência ao produto.
- Se um efeito secundário o está a impedir de tomar lopinavir/ritonavir de acordo com as instruções, informe o seu médico imediatamente.
- Tenha sempre lopinavir/ritonavir suficiente para que não lhe falte. Quando viaja ou está hospitalizado, certifique-se de que tem lopinavir/ritonavir suficiente até obter o próximo fornecimento.
- Continue a tomar este medicamento até instruções em contrário do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

Os efeitos secundários seguintes foram comunicados por doentes a tomar este medicamento.

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

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

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

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- inflamação do pâncreas;

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sonhos anormais;
- perda ou alteração do sentido do paladar;
- queda de cabelo;
- anomalia no eletrocardiograma (ECG) chamada bloqueio auriculoventricular;
- formação de placas dentro das artérias que podem originar ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral;
- inflamação dos vasos sanguíneos e capilares;
- inflamação do canal biliar;
- agitação descontrolada do corpo;
- prisão de ventre;
- inflamação das veias profundas relacionada com um coágulo sanguíneo;
- boca seca;
- incapacidade para controlar os intestinos;
- inflamação da primeira secção do intestino delgado logo a seguir ao estômago, ferida ou úlcera no aparelho digestivo, hemorragia no aparelho intestinal ou reto;
- sangue na urina;
- depósito de gordura no fígado, aumento do fígado;
- não funcionamento dos testículos;
- exacerbação dos sintomas relacionados com uma infecção inativa no corpo (reconstituição imunológica);
- aumento do apetite;
- níveis anormalmente elevados de bilirrubina (um pigmento produzido a partir do colapso dos glóbulos vermelhos) no sangue;
- diminuição do desejo sexual;
- inflamação dos rins;
- morte óssea causada por fraco aporte de sangue à zona;
- feridas na boca ou úlceras, inflamação do estômago e intestino;
- falência do rim;

- colapso das fibras musculares resultando na libertação do conteúdo das fibras musculares (mioglobina) na corrente sanguínea;
- ruído num ou ambos os ouvidos, como por exemplo zumbido, zunido ou assobio;
- tremor;
- encerramento anormal de uma das válvulas (válvula tricúspide no coração);
- vertigens (sensação de rodar);
- problemas nos olhos, alteração na visão;
- aumento de peso.

Efeitos secundários em que a frequência é desconhecida:

Foram descritos outros efeitos secundários com lopinavir/ritonavir: cor amarela da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), erupção grave ou mesmo letal na pele e bolhas (síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme).

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Recipientes de plástico, utilizar no prazo de 120 dias após a primeira abertura.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lopinavir/Ritonavir Mylan

- As substâncias ativas são o lopinavir e o ritonavir.
- Os outros componentes são laurato de sorbitano, sílica coloidal anidra, copovidona, fumarato sódico de estearilo, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, hidroxipropilcelulose, talco, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Lopinavir/Ritonavir Mylan e conteúdo da embalagem

Lopinavir/Ritonavir Mylan 200 mg/50 mg comprimidos revestidos por película são brancos, revestidos por película, de forma oval, biconvexos e com bordos biselados, gravados com ‘MLR3’ numa das faces e lisos na outra face.

Estão disponíveis em embalagens múltiplas *blister* de 120, 120 x 1 (4 caixas de 30 ou de 30 x 1) ou de 360 (12 caixas de 30) comprimidos revestidos por película e em frascos de plástico (que contêm um dessecante, que **não** deve ser ingerido) de 120 comprimidos revestidos por película e uma embalagem múltipla que contém 360 (3 frascos de 120) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

Fabricantes

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

GSP Proizvodi d.o.o.
Tel: + 386 1 236 31 85

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película lopinavir/ritonavir

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

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

O que contém este folheto:

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

1. O que é Lopinavir/Ritonavir Mylan e para que é utilizado

- O seu médico receitou-lhe lopinavir/ritonavir para ajudar a controlar a sua infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Lopinavir/ritonavir ajuda a diminuir a evolução da infeção no seu organismo.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan não é uma cura para a infeção pelo VIH ou SIDA.
- Lopinavir/ritonavir é usado em crianças com 2 anos de idade ou mais, adolescentes e adultos, infetados com VIH, o vírus que causa a SIDA.
- Lopinavir/Ritonavir Mylan contém as substâncias ativas lopinavir e ritonavir. Lopinavir/ritonavir é um medicamento antirretroviral. Pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores da protease.
- Lopinavir/ritonavir é receitado para uso em associação com outros medicamentos antivíricos. O seu médico irá falar consigo e determinar quais os medicamentos mais indicados para si.

2. O que precisa de saber antes de tomar ou o seu filho tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan se:

- tem alergia ao lopinavir, ao ritonavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- tem problemas do fígado graves.

Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan com nenhum dos seguintes medicamentos:

- astemizol ou terfenadina (habitualmente usados para tratar sintomas de alergia – estes medicamentos podem estar disponíveis sem receita médica);
- midazolam oral (tomado pela boca), triazolam (usado para alívio da ansiedade e/ou perturbações do sono);
- pimozida (usado para tratar a esquizofrenia);
- quetiapina (usada para tratar esquizofrenia, doença bipolar e perturbação depressiva major);
- lurasidona (usado para tratar a depressão);
- ranolazina (usado para tratar a dor no peito crónica [angina]);
- cisaprida (usado no alívio de certas perturbações do estômago);

- ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina (usados para tratar dores de cabeça);
- amiodarona, dronedarona (usadas para tratar alterações do batimento cardíaco);
- lovastatina, sinvastatina (usados para baixar o colesterol no sangue);
- alfuzosina (usada no homem para tratar sintomas de próstata aumentada (hiperplasia benigna da próstata (HBP)));
- ácido fusídico (usado para tratar infecções da pele causadas por bactérias *Staphylococcus* tais como impetigo e dermatite infetada. Ácido fusídico usado para tratar infecções prolongadas dos ossos e articulações pode ser tomado sob supervisão médica (ver a secção **Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- colquicina (usada para tratar a gota) se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver a secção **Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- elbasvir/grazoprevir (usado para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (usado para tratar a infecção crónica pelo vírus da hepatite C [VHC]);
- avanafil ou vardenafil (usado para tratar a disfunção erétil);
- sildenafil usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar). Sildenafil usado para tratar a disfunção erétil pode ser tomado com a supervisão do médico (ver secção **Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan**);
- produtos que contenham hipericão (*Hypericum perforatum*).

Leia a lista de medicamentos abaixo na secção “Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan” para informação sobre outros medicamentos que requerem cuidados especiais.

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

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan.

Informação importante

- Os doentes a tomar lopinavir/ritonavir podem ainda desenvolver infecções ou outras doenças associadas à infecção por VIH e SIDA. É pois importante que continue sob vigilância do seu médico enquanto toma lopinavir/ritonavir.
- **Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento**, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Informe o seu médico se você ou o seu filho tem/teve

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

Informe o seu médico se você ou o seu filho tiver

- Náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar e fraqueza muscular grave nas pernas e braços, porque estes sintomas podem indicar aumento dos níveis de ácido láctico.
- Sede, urinar com frequência, visão desfocada ou perda de peso, porque isso pode indicar aumento dos níveis de açúcar no sangue.

- Náuseas, vômitos, dor abdominal (dor de barriga), assim como aumentos elevados nos triglicéridos (gordura no sangue) foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de pancreatite (inflamação do pâncreas) e estes sintomas podem sugerir isso.
- Nalguns doentes com infeção pelo VIH avançada e antecedentes de infeção oportunista, podem ocorrer sinais e sintomas de inflamação de infeções anteriores imediatamente após o início do tratamento anti-VIH. Pensa-se que estes sintomas são devido a uma melhoria na resposta imunitária do organismo, permitindo que o organismo combata infeções que possam estar presentes sem sintomas óbvios.
Além das infeções oportunistas, depois de iniciar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH, podem também ocorrer doenças autoimunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca os tecidos saudáveis do corpo). As doenças autoimunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se sentir alguns sintomas de infeção ou outros sintomas tais como fraqueza muscular, fraqueza que se inicia nas mãos e nos pés progredindo em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, deve informar o seu médico imediatamente para receber o tratamento necessário.
- **Rigidez das articulações e dores** (especialmente da anca, joelho e ombro) e dificuldade nos movimentos, porque alguns doentes a tomar estes medicamentos podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por perda de fornecimento de sangue ao osso). A duração da terapêutica de associação antirretroviral, uso de corticosteroides, consumo de álcool, imunossupressão grave (redução na atividade do sistema imunitário), índice de massa corporal mais elevado, entre outros, podem ser alguns dos fatores de risco de desenvolvimento desta doença.
- **Dor muscular**, sensibilidade ou fraqueza, particularmente associadas a estes medicamentos. Em raras ocasiões estes problemas musculares foram graves.
- Sintomas de tonturas, vertigens, desmaio ou sensação de batimentos cardíacos anormais. Lopinavir/ritonavir pode causar alterações no ritmo cardíaco e atividade elétrica do seu coração. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

Outros medicamentos e Lopinavir/Ritonavir Mylan

Informe o seu médico ou farmacêutico se você ou o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

- antibióticos (por ex. rifabutina, rifampicina, claritromicina);
- medicamentos anticancerígenos (por ex. afatinib, ceritinib, ibrutinib, venetoclax, a maioria dos inibidores das tirosinacinasas como dasatinib e nilotinib e também vincristina e vinblastina);
- anticoagulantes (por ex. varfarina, rivaroxaban, vorapaxar);
- antidepressivos (por ex. trazodona, bupropiom);
- medicamentos antiepiléticos (por ex. carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina e valproato);
- antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol);
- medicamentos antigota (por ex. colquicina). Não deve tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan com colquicina se tiver problemas de rins e/ou fígado (ver também acima '**Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan**');
- medicamentos para a tuberculose (bedaquilina, delamanid);
- medicamentos antivirais usados para tratar a infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos (por ex. boceprevir, simeprevir e telaprevir);
- medicamentos para a disfunção erétil (por ex. sildenafil e tadalafil);
- ácido fusídico usado no tratamento de infeções prolongadas nos ossos e articulações (por ex. osteomielite);
- medicamentos para o coração incluindo:
 - digoxina;
 - antagonistas dos canais de cálcio (por ex. felodipina, nifedipina, nicardipina);
 - medicamentos usados para corrigir o ritmo do coração (por ex. bepridilo, lidocaína sistémica, quinidina);
- antagonistas-CCR5 do VIH (por ex. maraviroc);
- inibidores da integrase do VIH-1 (por ex. raltegravir);
- levotiroxina (utilizado para tratar problemas na tiroide);

- medicamentos usados para baixar o colesterol no sangue (por ex. atorvastatina, lovastatina, rosuvastatina ou sinvastatina);
- medicamentos usados para tratar a asma e outros problemas relacionados com o pulmão tais como doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) (por ex. salmeterol);
- medicamentos usados para tratar a hipertensão arterial pulmonar (pressão arterial elevada na artéria pulmonar) (por ex. bosentano, riociguat, sildenafil, tadalafil);
- medicamentos que afetam o sistema imunitário (por ex. ciclosporina, sirolimus (rapamicina), tacrolimus);
- medicamentos usados para deixar de fumar (por ex. bupropiom);
- medicamentos para o alívio da dor (por ex. fentanilo);
- medicamentos tipo morfina (por ex. metadona);
- inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs) (por ex. efavirenz, nevirapina);
- contraceptivos orais ou adesivos contraceptivos para evitar a gravidez (ver secção abaixo intitulada **Contraceptivos**);
- inibidores da protease (por ex. fosamprenavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir);
- sedativos (por ex. midazolam administrado por injeção);
- esteroides (por ex. budesonida, dexametasona, propionato de fluticasona, etinilestradiol, triamcinolona);

Leia a lista de medicamentos acima na secção “Não tome Lopinavir/Ritonavir Mylan com nenhum dos seguintes medicamentos” para informação sobre medicamentos que não deve tomar com lopinavir/ritonavir.

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

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

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

Contraceptivos

- Se está atualmente a tomar um contraceptivo oral ou a usar um adesivo contraceptivo para evitar a gravidez, deverá usar um tipo de contraceção adicional ou diferente (por ex. preservativo) porque lopinavir/ritonavir pode reduzir a eficácia dos contraceptivos orais ou dos adesivos contraceptivos.
- Lopinavir/ritonavir não reduz o risco de transmissão do VIH a outras pessoas. Deverão usar-se precauções apropriadas (por ex. usar um preservativo) para evitar transmitir a doença através do contacto sexual.

Gravidez e amamentação

- Informe o seu médico **imediatamente** se está a planear ter um bebé, se está ou pensa estar grávida ou se está a amamentar.
- As mulheres a amamentar não devem tomar lopinavir/ritonavir, a não ser quando especificamente indicado pelo médico.
- Recomenda-se que as mulheres infetadas pelo VIH não amamentem os seus bebés devido à possibilidade de transmissão do VIH ao bebé através do leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Lopinavir/Ritonavir Mylan contém sódio

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

3. Como tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

É importante que os comprimidos de Lopinavir/Ritonavir Mylan sejam engolidos inteiros e não sejam mastigados, partidos ou esmagados.

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

Quando e que quantidade de Lopinavir/Ritonavir Mylan devo tomar?

Uso em adultos

- A dose habitual para o adulto é de 400 mg/100 mg, duas vezes ao dia, isto é, de 12 em 12 horas, associado a outros medicamentos anti-VIH. Os doentes adultos que não tomaram previamente outros medicamentos antirretrovirais podem também tomar os comprimidos de lopinavir/ritonavir, uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg. O seu médico indicará o número de comprimidos que deve tomar. Os doentes adultos que tomaram previamente outros medicamentos antivirais podem tomar os comprimidos de lopinavir/ritonavir, uma vez ao dia, numa dose de 800 mg/200 mg, se o seu médico o considerar apropriado.
- Lopinavir/ritonavir não deve ser tomado uma vez ao dia com efavirenz, nevirapina, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína.
- Os comprimidos de lopinavir/ritonavir podem ser tomados com ou sem alimentos.

Uso em crianças com idade igual ou superior a 2 anos

- Para as crianças, o seu médico decidirá a dose correta (número de comprimidos) com base na altura e no peso da criança.
- Os comprimidos de lopinavir/ritonavir podem ser tomados com ou sem alimentos.

Lopinavir/ritonavir também está disponível em comprimidos revestidos por película de 200 mg/50 mg. Outras formas deste medicamento podem ser mais apropriadas para crianças; fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se você ou o seu filho tomar mais Lopinavir/Ritonavir Mylan do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar, ou de dar a tomar ao seu filho, Lopinavir/Ritonavir Mylan

Se estiver a tomar lopinavir/ritonavir duas vezes ao dia

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

Se estiver a tomar lopinavir/ritonavir uma vez ao dia

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba num período de 12 horas após a hora da toma habitual, tome a sua dose em falta o mais breve possível. Depois continue a tomar a dose seguinte à hora habitual conforme estabelecido pelo seu médico.
- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose e se aperceba mais de 12 horas após a hora da toma habitual, não tome a dose em falta. Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se você ou o seu filho parar de tomar Lopinavir/Ritonavir Mylan

- Não pare ou mude a dose diária de lopinavir/ritonavir sem consultar primeiro o seu médico.
- Lopinavir/ritonavir deve ser sempre tomado todos os dias para ajudar a controlar a sua infeção pelo VIH, mesmo que se sinta melhor.
- Se tomar lopinavir/ritonavir como lhe foi recomendado terá mais possibilidades de atrasar o desenvolvimento de resistência ao produto.
- Se um efeito secundário o está a impedir de tomar lopinavir/ritonavir de acordo com as instruções, informe o seu médico imediatamente.
- Tenha sempre lopinavir/ritonavir suficiente para que não lhe falte. Quando viaja ou está hospitalizado, certifique-se de que tem lopinavir/ritonavir suficiente até obter o próximo fornecimento.
- Continue a tomar este medicamento até instruções em contrário do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

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

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

Os efeitos secundários seguintes foram comunicados por doentes a tomar este medicamento.

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

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

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

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

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

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- sonhos anormais;
- perda ou alteração do sentido do paladar;
- queda de cabelo;
- anomalia no eletrocardiograma (ECG) chamada bloqueio auriculoventricular;
- formação de placas dentro das artérias que podem originar ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral;
- inflamação dos vasos sanguíneos e capilares;
- inflamação do canal biliar;
- agitação descontrolada do corpo;
- prisão de ventre;
- inflamação das veias profundas relacionada com um coágulo sanguíneo;
- boca seca;
- incapacidade para controlar os intestinos;
- inflamação da primeira secção do intestino delgado logo a seguir ao estômago, ferida ou úlcera no aparelho digestivo, hemorragia no aparelho intestinal ou reto;
- sangue na urina;
- depósito de gordura no fígado, aumento do fígado;
- não funcionamento dos testículos;
- exacerbação dos sintomas relacionados com uma infecção inativa no corpo (reconstituição imunológica);
- aumento do apetite;

- níveis anormalmente elevados de bilirrubina (um pigmento produzido a partir do colapso dos glóbulos vermelhos) no sangue;
- diminuição do desejo sexual;
- inflamação dos rins;
- morte óssea causada por fraco aporte de sangue à zona;
- feridas na boca ou ulcerações, inflamação do estômago e intestino;
- falência do rim;
- colapso das fibras musculares resultando na libertação do conteúdo das fibras musculares (mioglobina) na corrente sanguínea;
- ruído num ou ambos os ouvidos, como por exemplo zumbido, zunido ou assobio;
- tremor;
- encerramento anormal de uma das válvulas (válvula tricúspide no coração);
- vertigens (sensação de rodar);
- problemas nos olhos, alteração na visão;
- aumento de peso.

Efeitos secundários em que a frequência é desconhecida

Foram descritos outros efeitos secundários com lopinavir/ritonavir: cor amarela da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), erupção grave ou mesmo letal na pele e bolhas (síndrome de Stevens Johnson e eritema multiforme).

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

Comunicação de efeitos secundários

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

5. Como conservar Lopinavir/Ritonavir Mylan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Recipientes de plástico, utilizar no prazo de 120 dias após a primeira abertura.

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

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lopinavir/Ritonavir Mylan

- As substâncias ativas são o lopinavir e o ritonavir.
- Os outros componentes são laurato de sorbitano, sílica coloidal anidra, copovidona, fumarato sódico de estearilo, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, hidroxipropilcelulose, talco, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Lopinavir/Ritonavir Mylan e conteúdo da embalagem

Lopinavir/Ritonavir Mylan 100 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são brancos, revestidos por película, de forma oval, biconvexos e com bordos biselados, gravados com 'MLR4' numa das faces e lisos na outra face.

Estão disponíveis em embalagens múltiplas *blister* de 60 ou de 60 x 1 (2 caixas de 30 ou de 30 x 1) comprimidos revestidos por película e em frascos de plástico (que contêm um dessecante, que **não** deve ser ingerido) de 60 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Mylan SAS
117 Allee des Parcs
69800 Saint-Priest
França

Fabricantes

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hungria

McDermott Laboratories Limited trading as Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlanda

Mylan B.V.
Dieselweg 25, 3752 LB Bunschoten
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 02 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Mylan Healthcare CZ
Tel: +420 274 770 201

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Mylan Denmark ApS
Tel: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Mylan Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Mylan Healthcare Norge AS
Tel: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
Tel: + 34 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Mylan S.A.S
Tel: +33 4 37 25 75 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Mylan EPD d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Ísland

Icepharma hf
Tel: +354 540 8000

Slovenská republika

Mylan s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46923

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7723

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>