

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lopinavir + Ritonavir Farmoz 200 mg / 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de lopinavir e 50 mg de ritonavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, amarelos, ovais, biconvexos, gravados com “H” numa face e “L3” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

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

A escolha de Lopinavir + Ritonavir Farmoz 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

Os comprimidos de Lopinavir + Ritonavir Farmoz devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados.

Posologia

Uso no adulto e adolescente: a posologia padrão recomendada de Lopinavir + Ritonavir Farmoz comprimidos é de 400/100 mg (dois comprimidos de 200/50 mg), duas vezes ao dia, tomados com ou sem alimentos. Em doentes adultos, nos casos em que é considerada

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

População pediátrica (2 anos de idade ou mais): a dose de Lopinavir + Ritonavir Farmoz comprimidos no adulto (400/100 mg, duas vezes ao dia) pode ser usada em crianças com peso igual ou superior a 40 kg ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC)* superior a 1,4 m².

*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 Farmoz 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 Lopinavir + Ritonavir Farmoz comprimidos, com base na ASC, quando usado em associação com efavirenz ou nevirapina, em crianças.

Orientações posológicas pediátricas na utilização concomitante com efavirenz ou nevirapina	
Área de Superfície Corporal (m ²)	Dose recomendada de lopinavir/ritonavir
≥ 0,5 to < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 to < 1,2	300/75 mg
≥ 1,2 to < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg

* Os comprimidos de Lopinavir + Ritonavir Farmoz 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 Farmoz não pode ser administrado nestes doentes (ver secção 4.3).

Compromisso renal: dado que a depuração renal do lopinavir e ritonavir é negligível, 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 Farmoz são administrados por via oral e devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, partidos ou esmagados. Os comprimidos de Lopinavir + Ritonavir Farmoz podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes.
- Insuficiência hepática grave.

Lopinavir e ritonavir são ambos inibidores da isoforma CYP3A do citocromo P450. Lopinavir + Ritonavir Farmoz 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 medicamento	de Medicamentos na Classe	Fundamentação
<u>Níveis aumentados do medicamento concomitante</u>		
Antagonista Recetores Alfa1 Adrenérgicos	dos Alfuzosina -	Concentrações plasmáticas aumentadas de alfuzosina que podem causar hipotensão grave. A administração concomitante com alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.5)
Antiarrítmicos	Amiodarona	Concentrações plasmáticas aumentadas

		de amiodarona. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias ou outras reações adversas graves.
Antibióticos	Ácido fusídico	Concentrações plasmáticas aumentadas de ácido fusídico. A administração concomitante com ácido fusídico é contraindicada nas infeções dermatológicas. (ver secção 4.5).
Anti-histamínicos	Astemizol, terfenadina	Concentrações plasmáticas aumentadas de astemizol e terfenadina. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias causadas por estes medicamentos.
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Pimozida	Concentrações plasmáticas aumentadas de pimozida. Por conseguinte, aumentando o risco de anomalias hematológicas graves ou outros efeitos adversos graves causados por este medicamento.
	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	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Concentrações plasmáticas aumentadas de derivados da cravagem do centeio causando toxicidade aguda pelos derivados da cravagem do centeio, incluindo vasoespasmo e isquémia.
Modificadores da Motilidade GI	Cisaprida	Concentrações plasmáticas aumentadas de cisaprida. Por conseguinte, aumentando o risco de arritmias graves causadas por este medicamento.
Inibidores da HMG Co-A Reductase	Lovastatina, sinvastatina	Concentrações plasmáticas aumentadas de lovastatina e sinvastatina; por conseguinte aumentando o risco de miopatia incluindo rabdomiólise (ver secção 4.5).
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, aumentando o potencial para efeitos 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.
Nível diminuído 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 hepatite B ou C, deverá consultar-se o Resumo das Características para estes Medicamentos.

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

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

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

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

Compromisso renal: visto que a depuração renal de lopinavir e ritonavir é negligível, não se esperam concentrações plasmáticas aumentadas em doentes com compromisso renal. Dado que 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.

Aumento do teor lipídico

O tratamento com lopinavir/ritonavir originou aumentos, por vezes importantes, na concentração do colesterol total e triglicéridos. Antes de iniciar o tratamento com lopinavir/ritonavir e em intervalos periódicos durante o tratamento devem efetuar-se análises ao colesterol e triglicéridos. Recomenda-se precaução nos doentes com valores iniciais elevados e com antecedentes de alterações lipídicas. As alterações lipídicas devem ser tratadas de forma clinicamente adequada (ver também secção 4.5 para informação adicional sobre potenciais interações com os inibidores da HMG-CoA reductase).

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 triglicéridos elevados e pancreatite.

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

Hiperglicemia

Em doentes tratados com inibidores da protease foram descritos novos casos de diabetes mellitus, hiperglicemia ou exacerbação de diabetes mellitus preexistente. Nalguns destes casos a hiperglicemia foi grave e nalguns casos foi também associada a cetoacidose. Muitos doentes apresentavam situações clínicas complicadas, algumas das quais requerendo tratamento com fármacos que foram associados a desenvolvimento de diabetes mellitus ou hiperglicemia.

Redistribuição do tecido adiposo e alterações metabólicas

A terapêutica de associação antirretroviral foi associada com a redistribuição do tecido corporal adiposo (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH. As consequências a longo prazo deste efeito são atualmente desconhecidas. O conhecimento sobre o mecanismo é incompleto. Foi colocada a hipótese de existir uma relação entre a lipomatose visceral, os inibidores da protease (IPs), a lipoatrofia e os análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NRTIs). Um risco acrescido de lipodistrofia foi associado com fatores individuais, tais como a idade avançada, e com fatores relacionados com o fármaco, como a longa duração da terapêutica antirretroviral e as alterações metabólicas associadas. O exame clínico deve incluir a avaliação dos sinais físicos da redistribuição do tecido adiposo. Deverá considerar-se a medição dos níveis de lípidos séricos e da glicémia em jejum. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado (ver secção 4.8).

Síndrome de reativação 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 infecções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Qualquer sintoma de inflamação deve ser avaliado e, quando necessário, instituído o tratamento. Doenças autoimunes (tal como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no contexto de reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes acontecimentos podem ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

Osteonecrose

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

Prolongamento do intervalo PR

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

Interações medicamentosas

Lopinavir + Ritonavir Farmoz 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).

A administração concomitante com colquicina, especialmente em doentes com insuficiência renal ou hepática deve ser evitada (ver secção 4.5).

A associação de lopinavir/ritonavir com:

- tadalafil, indicado no tratamento da hipertensão arterial pulmonar, 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 reductase, recomenda-se o uso de pravastatina ou fluvastatina (ver secção 4.5).

Inibidores da PDE5: ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil para o tratamento da disfunção eréctil 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 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, 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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Lopinavir + Ritonavir Farmoz 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 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 acontecimentos adversos graves, estão descritos na secção 4.3.

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

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

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
Fármacos Antirretrovirais		
Inibidores Nucleósidos/Nucleótidos da transcriptase reversa (NRTIs)		
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.
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.
Inibidores não-nucleósidos da transcriptase reversa (NNRTIs)		
Efavirenz, 600 mg QD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% C _{max} : ↓ 13% C _{min} : ↓ 42%	A dose de lopinavir/ritonavir comprimidos deve ser aumentada para 500/125 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com efavirenz.
Efavirenz, 600 mg QD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg BID)	Lopinavir: ↔ (Relativo a 400/100 mg BID administrado isoladamente)	Lopinavir/ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com efavirenz.
Nevirapina, 200 mg	Lopinavir:	A dose de lopinavir/ritonavir

BID	AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 19% C _{min} : ↓ 51%	comprimidos deve ser aumentada para 500/125 mg, duas vezes ao dia, quando coadministrado com nevirapina. Lopinavir/ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em associação 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 com rilpivirina causa um aumento nas concentrações plasmáticas de rilpivirina mas não é necessário ajuste da dose.
Antagonistas do CCR5 do VIH		
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 400/100 mg duas vezes ao dia.
Inibidor da Integrase		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C ₁₂ : ↓ 30% Lopinavir: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Coadministração com outros inibidores da protease do VIH (IPs)		

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

Segundo as orientações de tratamento atuais, geralmente não é recomendada a terapêutica dupla com inibidores da protease.		
<p>Fosamprenavir/ ritonavir (700/100 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID)</p> <p>ou</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg BID)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg BID)</p>	<p>Fosamprenavir: As concentrações de amprenavir estão significativamente diminuídas.</p>	<p>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.</p> <p>Não se recomenda a administração concomitante destes medicamentos.</p> <p>Lopinavir/ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com amprenavir.</p>
<p>Indinavir, 600 mg BID</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C_{min}: ↑ 3,5-vezes C_{max}: ↓ (relativo a indinavir 800 mg TID isolado) Lopinavir: ↔ (relativo a comparação histórica)</p>	<p>Não foram estabelecidas as doses adequadas para esta associação, relativamente à eficácia e segurança.</p>
<p>Saquinavir 1000 mg BID</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>Não é necessário ajuste da dose.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg BID)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C_{min}: ↓ 70% C_{max}: ↓ 47%</p>	<p>Não é recomendada a administração concomitante destes medicamentos.</p>
Antiácidos		
<p>Omeprazol (40 mg QD)</p>	<p>Omeprazol: ↔</p>	<p>Não é necessário ajuste da</p>

	Lopinavir: ↔	dose.
Ranitidina (150 mg dose única)	Ranitidina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Antagonistas dos recetores Alfa ₁ -adrenérgicos		
Alfuzosina	Alfuzosina: Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, prevê-se que as concentrações de alfuzosina aumentem.	A administração concomitante de Lopinavir/ritonavir e alfuzosina é contraindicada (ver secção 4.3) porque a toxicidade relacionada com a alfuzosina, incluindo hipotensão, pode estar aumentada.
Analgésicos		
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.
Antiarrítmicos		
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 e digoxina são administrados concomitantemente. Deve ter-se especial precaução ao prescrever lopinavir/ritonavir 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 pode

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		resultar em aumentos mais baixos do que o esperado nas concentrações de digoxina.
Bepiridilo, Lidocaína Sistémica, e Quinidina	Bepiridilo, Lidocaína Sistémica, Quinidina: As concentrações podem estar aumentadas quando coadministrados com lopinavir/ritonavir.	Recomenda-se precaução e monitorização terapêutica das concentrações do fármaco, quando disponíveis.
Antibióticos		
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 em doentes com compromisso da função renal ou hepática.
Antineoplásicos		
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.
Anticoagulantes		
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).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg duas vezes ao dia)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153 %	A coadministração de rivaroxaban e lopinavir/ritonavir pode

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

	<p>C_{max}: ↑ 55 % Devido à inibição da CYP3A e P-gp pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>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 (ver secção 4.4).</p>
<p>Anticonvulsivantes</p>		
<p>Fenitoína</p>	<p>Fenitoína: As concentrações em estado estacionário estavam moderadamente diminuídas devido à indução da CYP2C9 e da CYP2C19 pelo lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: As concentrações estão diminuídas devido a indução da CYP3A pela fenitoína.</p>	<p>Usar de precaução ao administrar fenitoína com lopinavir/ritonavir. Os níveis de fenitoína devem ser monitorizados quando coadministrada com lopinavir/ritonavir. Quando coadministrado com fenitoína, pode ser necessário um aumento na dose de lopinavir/ritonavir. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica. Lopinavir/ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com fenitoína.</p>
<p>Carbamazepina e Fenobarbital</p>	<p>Carbamazepina: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p> <p>Lopinavir: As concentrações podem estar diminuídas devido a indução da CYP3A pela carbamazepina e fenobarbital.</p>	<p>Usar de precaução ao administrar carbamazepina ou fenobarbital com lopinavir/ritonavir. Os níveis de carbamazepina e fenobarbital devem ser monitorizados quando foram coadministrados com lopinavir/ritonavir. Quando coadministrados com carbamazepina ou fenobarbital, pode considerar-</p>

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		<p>se um aumento na dose de lopinavir/ritonavir. Não foi avaliado o ajuste da dose na prática clínica.</p> <p>Lopinavir/ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em associação com carbamazepina e fenobarbital.</p>
Lamotrigina e Valproato	<p>Lamotrigina: AUC: ↓50% Cmax: ↓46% Cmin: ↓ 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 e o ácido valproico ou valproato são utilizados concomitantemente.</p> <p>Em doentes a iniciar ou interromper lopinavir/ritonavir enquanto tomam atualmente dose de manutenção de lamotrigina: poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina se lopinavir/ritonavir for adicionado, ou reduzir se lopinavir/ritonavir 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, de forma a verificar se é necessário proceder a um ajustamento de dose da lamotrigina.</p> <p>Em doentes que estejam atualmente a tomar lopinavir/ritonavir e a iniciar</p>

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		lamotrigina: não deverão ser necessários ajustamentos de dose ao escalonamento de dose recomendado de lamotrigina.
Antidepressivos e Ansiolíticos		
Trazodona dose única (Ritonavir, 200 mg BID)	Trazodona: AUC: ↑ 2,4-vezes Após a coadministração de trazodona e ritonavir observaram-se acontecimentos adversos de náusea, tonturas, hipotensão e síncope.	Desconhece-se se a associação de lopinavir/ritonavir 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.
Antifúngicos		
Cetoconazol e Itraconazol	Cetoconazol, Itraconazol: As concentrações séricas podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Não se recomendam doses elevadas de cetoconazol e itraconazol (> 200 mg/dia).
Voriconazol	Voriconazol: As concentrações podem estar diminuídas.	A coadministração de voriconazol e uma dose baixa de ritonavir (100 mg BID) como acontece em lopinavir/ritonavir, deve ser evitada a menos que uma avaliação do risco/benefício para o doente justifique o uso de voriconazol.
Medicamentos antigota:		
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 coadministração de lopinavir/ritonavir com colquicina não é recomendada devido a um potencial aumento de toxicidade neuromuscular relacionado com a colquicina (incluindo abdomiólise), especialmente nos doentes com insuficiência renal ou hepática (ver secção 4.4).

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

Anti-infeciosos:		
Ácido fusídico	<p>Ácido fusídico: As concentrações podem estar aumentadas devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir</p>	<p>A coadministração de lopinavir/ritonavir 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).</p>
Antimicrobianos		
Rifabutina, 150 mg QD	<p>Rifabutina (substância original e metabolito ativo 25-O-desacetil): AUC: ↑ 5,7-vezes C_{max}: ↑ 3,5-vezes</p>	<p>Quando administrada com lopinavir/ritonavir 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</p>

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		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.
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 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 400 mg/400 mg (isto é, lopinavir/ritonavir 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 400 mg/400 mg, duas vezes ao dia, com rifampicina com vigilância cuidadosa da segurança e do tratamento. A dose de lopinavir/ritonavir pode ser aumentada somente após o

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		início do tratamento com rifampicina (ver secção 4.4).
Antipsicóticos		
Quetiapina	Devido à inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir, é expectável que as concentrações de quetiapina aumentem.	A administração concomitante de lopinavir/ritonavir e quetiapina é contraindicada, pois pode aumentar a toxicidade relacionada com a quetiapina.
Benzodiazepinas		
Midazolam	Midazolam Oral: AUC: ↑ 13-vezes Parentérico: AUC: ↑ 4-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.	Lopinavir/ritonavir não deve ser coadministrado com midazolam por via oral (ver secção 4.3), devendo ter-se precaução com a administração concomitante de lopinavir/ritonavir e midazolam por via parentérica. Se Kaletra for coadministrado com midazolam por via parentérica, a administração deve ser feita numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou em local semelhante, de modo a assegurar uma monitorização clínica rigorosa e tratamento médico adequado em caso de depressão respiratória e/ou sedação prolongada. Deve ser considerado ajuste na dose de midazolam especialmente se for administrada mais do que uma dose única de midazolam.
Agonistas dos recetores beta2 (longa ação)		
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.

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		incluindo prolongamento do intervalo QT, palpitações e taquicardia sinusal. Por conseguinte, a coadministração de lopinavir/ritonavir com salmeterol não é recomendada (ver secção 4.4).
Bloqueadores dos canais de cálcio		
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.
Corticosteroides		
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.
Propionato de fluticasona, 50 µg por via nasal, 4 vezes ao dia (100 mg ritonavir BID)	Propionato de fluticasona: 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. Consequentemente, não se

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		<p>recomenda a administração concomitante de lopinavir/ritonavir 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.</p>
<p>Inibidores da fosfodiesterase (PDE5)</p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>O uso de avanafil com lopinavir/ritonavir é contraindicado (ver secção 4.3).</p>
<p>Tadalafil</p>	<p>Tadalafil: AUC: ↑ 2-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar: A coadministração de lopinavir/ritonavir com sildenafil é contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de lopinavir/ritonavir com tadalafil não é recomendada.</p>
<p>Sildenafil</p>	<p>Sildenafil: AUC: ↑ 11-vezes Devido a inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Para a disfunção erétil: Ter especial precaução ao prescrever sildenafil ou tadalafil em doentes tratados</p>

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		com lopinavir/ritonavir, aumentando a monitorização dos acontecimentos adversos incluindo hipotensão, síncope, alterações visuais e ereção prolongada (ver secção 4.4). Quando coadministrado com lopinavir/ritonavir, 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 (ver secção 4.3).
Inibidores da Protease do VHC		
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 e boceprevir.
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 e telaprevir.
Preparações de plantas medicinais		
Hipericão (Hypericum perforatum)	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

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

		<p>hipericão é interrompida. Pode ser necessário ajustar a dose de lopinavir/ritonavir. O efeito indutor pode persistir durante pelo menos 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hiperiçã (ver secção 4.3). Por conseguinte, lopinavir/ritonavir pode ser iniciado com segurança 2 semanas após a suspensão do tratamento com Hiperiçã.</p>
<p>Imunosuppressores</p>		
<p>Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina), e Tacrolimus</p>	<p>Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina), Tacrolimus: As concentrações podem estar aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Recomenda-se monitorização mais frequente das concentrações terapêuticas até estabilização dos níveis plasmáticos destes produtos.</p>
<p>Antidislipidémicos</p>		
<p>Lovastatina e Sinvastatina</p>	<p>Lovastatina, Sinvastatina: Concentrações plasmáticas marcadamente aumentadas devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Dado que concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA reductase podem causar miopatia, incluindo rbdomiólise, está contraindicada a associação destes medicamentos com lopinavir/ritonavir (ver secção 4.3).</p>
<p>Atorvastatina</p>	<p>Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9-vezes C_{max}: ↑ 4,7-vezes Devido a inibição da CYP3A pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Não se recomenda a associação de lopinavir/ritonavir 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).</p>
<p>Rosuvastatina, 20 mg</p>	<p>Rosuvastatina:</p>	<p>Quando lopinavir/ritonavir é</p>

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

QD	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.	coadministrado com rosuvastatina deve ser tida precaução e deve ser considerada redução da dose (ver secção 4.4).
Fluvastatina ou Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: Não se espera interação clínica relevante. A pravastatina não é metabolizada pela CYP450. A fluvastatina é parcialmente metabolizada pela CYP2C9.	Se for indicado tratamento com um inibidor da HMG-CoA reductase, recomenda-se fluvastatina ou pravastatina.
Opióides		
Buprenorfina, 16 mg QD	Buprenorfina: ↔	Não é necessário ajuste da dose.
Metadona	Metadona: ↓	Recomenda-se monitorização das concentrações plasmáticas de metadona.
Contracetivos Orais		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	Em caso de coadministração de lopinavir/ritonavir com contracetivos orais contendo etinilestradiol (independentemente da formulação contracetiva, por exemplo oral ou penso), devem ser usados métodos contracetivos adicionais.
Cessaçãõ tabágica		
Bupropiom	Bupropiom e o seu metabolito ativo, hidroxibupropiona: AUC e C _{max} ↓ ~50% Este efeito pode ser devido a induçãõ do metabolismo do bupropiom.	Se a coadministraçãõ de lopinavir/ritonavir com bupropiom for considerada inevitável, a mesma deve ser feita com monitorizaçãõ clínica rigorosa da eficácia do bupropiom, não excedendo a

APROVADO EM
29-11-2018
INFARMED

		posologia recomendada, apesar da indução observada.
Vasodilatadores:		
Bosentano	<p>Lopinavir-ritonavir: As concentrações plasmáticas de lopinavir-ritonavir podem diminuir devido à indução da CYP3A4 pelo bosentano.</p> <p>Bosentano: AUC: ↑ 5-vezes C_{max}: ↑ 6-vezes <u>Inicialmente, bosentano</u> C_{min}: ↑ aproximadamente 48-vezes. Devido à inibição da CYP3A4 pelo lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Usar de precaução ao administrar lopinavir/ritonavir com bosentano. Quando lopinavir/ritonavir 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.</p>
Outros produtos medicinais		
Com base nos perfis metabólicos conhecidos, não se esperam interações clinicamente importantes entre lopinavir/ritonavir e dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazole.		

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.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

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 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 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 ensaios clínicos, foram diarreia, vómitos, 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 vómitos, 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.

Reações adversas em 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 de reativação imunitária
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

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

	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 rectorragia, estomatite e úlceras orais, incontinência fecal, obstipação, boca seca
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	Lipodistrofia adquirida incluindo emagrecimento facial, 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.

A terapêutica de associação antirretroviral foi associada à redistribuição do tecido adiposo corporal (lipodistrofia) em doentes infetados pelo VIH, incluindo a perda da camada adiposa subcutânea periférica e facial, aumento de tecido adiposo intra-abdominal e visceral, hipertrofia mamária e acumulação de gordura dorsocervical (nuca de búfalo).

A terapêutica de associação antirretroviral foi associada a alterações metabólicas, tais como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistência à insulina, hiperglicemia e hiperlactacidemia (ver secção 4.4).

Síndrome de reativação imunológica

Em doentes infetados pelo VIH com deficiência imunológica grave à data da instituição da TARC, pode ocorrer uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças autoimunes (tal como a doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

variável e estes acontecimentos podem 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 dos contactos abaixo:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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: 1.3.1.1. Medicamentos anti-infecciosos. Antivíricos. Atirretrovirais. Inibidores da protease. código ATC: J05AR10

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

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

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 milésimos de segundo (msec) 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-1III 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

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

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 RNA VIH plasmático ≤ 400 cópias/ml em 93% (25/27), 73 % (11/15) e 25 % (2/8) dos doentes com uma sensibilidade de base reduzida 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 a 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 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 RNA VIH e contagens de células T CD4+) foram investigados em estudos controlados de lopinavir/ritonavir com 48 e 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	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 por análise fenotípica.

O Estudo M050-730 foi um ensaio clínico 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 não podem ser rigorosamente extrapolados quando outros regimes de base são usados 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 o que todos os doentes receberam a formulação em comprimido, uma vez ao dia, ou duas vezes ao dia, até ao final do estudo. Os doentes receberam emtricitabina 200 mg, uma vez ao dia e tenofovir DF 300 mg, uma vez ao dia. 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 95 % para a diferença na proporção de indivíduos que responderam (uma vez ao dia menos duas vezes ao dia) excluía – 12% à Semana 48. A média das idades dos doentes admitidos foi de 39 anos (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 RNA 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 Viroológica dos doentes em estudo às Semanas 48 e 96						
	Semana 48			Semana 96		
	1xdia	2xdia	Diferença [95% IC]	1xdia	2xdia	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 (8,3%)	-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+	186	198		238	254	

Durante a Semana 96, os resultados dos testes de resistência genotípica foram avaliáveis em 25 doentes no grupo 1xdia e 26 doentes no grupo 2xdia que tiveram resposta virológica incompleta. No grupo 1xdia, nenhum doente demonstrou resistência ao lopinavir e no grupo 2xdia, 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 tratados com 400/100 mg duas vezes ao dia e 49 doentes com 200/100 mg duas vezes ao dia ou 400/200 mg duas vezes ao dia). Todos os doentes foram convertidos para lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia entre a semana 48 e a semana 72. Trinta e nove doentes (39%) suspenderam o tratamento, incluindo 16 (16%) suspensões devido a acontecimentos adversos, uma das quais foi associada a morte. Sessenta e um doentes completaram o estudo (35 doentes receberam a dose diária recomendada de 400/100 mg durante o estudo).

Quadro 3

APROVADO EM
29-11-2018
INFARMED

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	501

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

Doentes submetidos a tratamento antirretroviral prévio

O M06-802 foi um estudo aberto aleatorizado que comparou a segurança, tolerabilidade e atividade antiviral da administração uma vez ao dia e duas vezes ao dia de lopinavir/ritonavir comprimidos em 599 doentes com cargas virais detetáveis enquanto recebiam a sua terapêutica antiviral habitual. Os doentes não haviam recebido tratamento prévio com lopinavir/ritonavir. Foram aleatorizados numa proporção de 1:1 para receberem ou lopinavir/ritonavir 800/200 mg uma vez ao dia (n=300) ou lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia (n=299). Os doentes receberam pelo menos 2 análogos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa selecionados pelo investigador. A população de doentes admitidos tinha sido moderadamente exposta a IP dos quais mais de metade não havia recebido um IP prévio e cerca de 80% dos doentes apresentavam uma estirpe viral com menos de 3 mutações ao IP. A idade média dos doentes admitidos foi de 41 anos (limite: 21 a 73); 51% eram caucasianos e 66% do sexo masculino. A contagem média de células CD4+ foi de 254 células/mm³ (limite: 4 a 952 células/mm³) e a média do RNA 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 apresentaram uma carga viral <100.000 cópias/ml.

Quadro 4

Resposta Viroológica dos Doentes em Estudo à Semana 48, Estudo 802			
	1xdia	2xdia	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 +	135	122	

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

Uso em Pediatria

O M98-940 foi um estudo aberto da formulação líquida de 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 mais até dois análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. Os perfis de segurança, eficácia e farmacocinética dos dois regimes 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 RNA 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	404	284

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. Lopinavir é essencial e completamente metabolizado pela CYP3A. 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 EC50 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 lopinavir/ritonavir comprimidos com alimentos (elevado teor de gordura, 872 kcal, 56 % de gordura) comparada com a administração sem alimentos não foi associada a alterações significativas na C_{max} e AUC_{inf}. Por conseguinte, lopinavir/ritonavir comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. Lopinavir/ritonavir comprimidos mostrou também menor variabilidade farmacocinética sob todas as condições alimentares comparativamente com lopinavir/ritonavir cápsulas moles.

Distribuição: em estado estacionário, lopinavir tem uma ligação às proteínas séricas de aproximadamente 98 – 99 %. Lopinavir possui ligação tanto à glicoproteína ácido-alfa1 (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 do lopinavir marcado radioativamente com ^{14}C , no ser humano, revelou que 89 % da radioatividade plasmática após uma única dose de lopinavir/ritonavir 400/100 mg foi devido à substância ativa original. 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 de tratamento 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 de lopinavir (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 do lopinavir durante um intervalo de administração de 24 horas foi de cerca de $206,5 \pm 89,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

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

Grupos Especiais:

Pediatria:

Existem dados limitados de farmacocinética em crianças com menos de 2 anos de idade. A farmacocinética de lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m², duas vezes ao dia, e 230/57,5 mg/m², duas vezes ao dia, foi estudada num total de 53 crianças, com idades compreendidas entre 6 meses e 12 anos. A AUC média, C_{max} e C_{min} de lopinavir, em estado estacionário, foram $72,6 \pm 31,1 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $8,2 \pm 2,9 \mu\text{g}/\text{ml}$ e $3,4 \pm 2,1 \mu\text{g}/\text{ml}$, respetivamente, após administração de lopinavir/ritonavir 230/57,5 mg/m², duas vezes ao dia, sem nevirapina (n=12) e $85,8 \pm 36,9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $10,0 \pm 3,3 \mu\text{g}/\text{ml}$ e $3,6 \pm 3,5 \mu\text{g}/\text{ml}$, respetivamente, após administração de 300/75 mg/m², duas vezes ao dia, com nevirapina (n=12). O regime de 230/57,5 mg/m², duas vezes ao dia, sem nevirapina e o de 300/75 mg/m², duas vezes ao dia, com nevirapina proporcionou concentrações plasmáticas de lopinavir semelhantes às obtidas nos doentes adultos que receberam o regime de 400/100 mg, duas vezes ao dia, sem nevirapina.

Lopinavir/ritonavir uma vez ao dia não foi avaliado em doentes pediátricos.

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, duas vezes ao dia até às 30 semanas de gestação. Às 30 semanas de gestação, a dose foi aumentada para 500/125 mg duas vezes ao dia até 2 semanas pós-parto. As concentrações plasmáticas de lopinavir foram medidas durante quatro períodos de 12 horas durante o segundo trimestre (20-24 semanas de gestação), terceiro trimestre antes do aumento da dose (30 semanas de gestação), terceiro trimestre depois do aumento da dose (32 semanas de gestação) e 8 semanas pós-parto. O aumento da dose não resultou num aumento significativo da concentração plasmática de lopinavir.

Noutro estudo aberto de farmacocinética, 19 mulheres grávidas infetadas pelo VIH receberam lopinavir/ritonavir 400/100 mg duas vezes ao dia como parte da terapêutica antirretroviral combinada durante a gravidez e com início anterior à conceção. Uma série de amostras de sangue foram recolhidas pré-dose e em intervalos durante o período de 12

horas no 2º e 3 trimestres, no momento do nascimento e 4-6 semanas pós-parto (em mulheres que continuaram tratamento após o parto) para análise farmacocinética dos níveis das concentrações plasmáticas de lopinavir total e livre.

Os dados farmacocinéticos de mulheres grávidas infetadas pelo VIH-1 que receberam lopinavir/ritonavir comprimidos 400/100 mg duas vezes estão 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	2º Trimestre n = 17*	3º 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 nos baços 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 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, 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.

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimido:

Copovidona

Sorbitano, laurato

Sílica coloidal anidra

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento:

Hipromelose 6 cp

Hipromelose 15 cp

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Macrogol 400

Macrogol 3350

Hidroxipropilcelulose

Talco

Sílica coloidal anidra

Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após abertura do frasco: 3 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

- Frascos de polietileno de elevada densidade (HDPE) com tampas de polipropileno resistente à abertura por crianças contendo 120 comprimidos revestidos por película.

APROVADO EM

29-11-2018

INFARMED

- Blisters de PVC/PVdC+Alumínio. Estão disponíveis três embalagens:
- caixa contendo 60 ou 120 comprimidos revestidos por película.
- embalagem múltipla contendo 120 (3 caixas com 40) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

Registo nº 5678925 no INFARMED I.P. (120 comprimidos, blister)
Registo nº 5678933 no INFARMED I.P. (3x40 comprimidos, blister)
Registo nº 5678917 no INFARMED I.P. (120 comprimidos, frasco)

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

Data da primeira autorização: 22 de abril de 2016.

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO