

## **200 MG LOPINAVIR + 50 MG RITONAVIR**

**Medicamento genérico, Lei nº 9.787, de 1999**

**CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.**

**COMPRIMIDOS REVESTIDOS**

**BULA DO PACIENTE**

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999.

**lopinavir + ritonavir**

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos para uso via oral:

200 mg + 50 mg (lopinavir/ritonavir): embalagem com 120 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES DE IDADE\*

(\* crianças capazes de deglutir comprimidos)

### COMPOSIÇÃO

#### Cada comprimido revestido (lopinavir + ritonavir) 200 + 50 mg contém:

lopinavir.....200 mg

ritonavir.....50 mg

Excipientes: copovidona, dióxido de silício, laurato de sorbitana, estearilfumarato de sódio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio e óxido férrico.

## II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O lopinavir + ritonavir é destinado, em combinação com outros medicamentos antirretrovirais, ao tratamento da infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). A indicação é baseada em análises dos níveis no plasma de RNA HIV (carga viral do HIV no sangue) e células CD4. Até o momento, não há estudos avaliando o efeito do lopinavir + ritonavir na progressão da infecção pelo HIV.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O lopinavir + ritonavir é um medicamento pertencente à classe dos inibidores de protease que contém lopinavir e ritonavir e, em combinação com outros agentes antirretrovirais, é indicado para o tratamento de infecção por HIV.

O lopinavir + ritonavir não cura a infecção por HIV. O medicamento tem por objetivo controlar a quantidade de vírus e promover a melhora do sistema de defesa imunológica do organismo.

O lopinavir + ritonavir reduz a quantidade de HIV no sangue e aumenta o número de células de defesa do organismo.

Durante o tratamento, outras infecções podem se desenvolver, as chamadas oportunistas, ou mesmo outras complicações associadas à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

O mecanismo de ação do lopinavir + ritonavir é inibir a multiplicação do HIV dentro das células, impedindo a ação da enzima protease. A inibição da protease leva à formação de um vírus imaturo, não infeccioso, ou seja, que não é capaz de entrar em outra célula para se multiplicar.

O lopinavir + ritonavir é um medicamento de uso contínuo e, portanto, assim que atingida a concentração indicada no organismo, o medicamento permanecerá em constante ação.

Estudos clínicos demonstraram que a administração de lopinavir + ritonavir em pacientes adultos duas vezes ao dia ou uma única vez ao dia proporcionam eficácia antiviral semelhante. A escolha entre o intervalo entre as tomadas deve ser orientada pelo médico.

A administração de lopinavir + ritonavir na apresentação de 100 mg + 25 mg uma única vez ao dia não foi estudada em pacientes pediátricos.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O lopinavir + ritonavir é contraindicado, ou seja, não deve ser usado, em pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao lopinavir/ritonavir ou a qualquer componente presente na formulação.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado em combinação a outros medicamentos cujo mecanismo de eliminação seja o mesmo que o seu e cuja alta concentração no sangue esteja associada a reações adversas graves.

Os medicamentos que não devem ser administrados com o lopinavir + ritonavir são os seguintes: antagonistas alfa1-adrenoceptores (cloridrato de alfuzosina), antibióticos (ácido fusídico), agentes antigotosos (colchinha em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática), benzodiazepínicos (midazolam, triazolam); derivados do ergot (ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina e metilergonovina); agentes que atuam na motilidade gastrointestinal (cisaprida); anti-histamínicos (astemizol, terfenadina), antipsicóticos (blonanserina, lurasidona e pimozida), produto herbais (erva de São João – *Hypericum perforatum*), antivirais de ação direta (DAA) para o tratamento da Hepatite C (elbasvir, grazoprevir) inibidores de HMG-CoA redutase (lovastatina, sinvastatina), agonistas de longa duração de beta-adrenoceptores (salmeterol), inibidores da enzima PDE5 (sildenafil\* - somente quando utilizada para tratamento da hipertensão arterial pulmonar).

\* Ver seção “**4.O que devo saber antes de usar este medicamento?**” para uso da sildenafil em pacientes com disfunção erétil.

#### **4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

##### **Gerais:**

Atualmente não há dados demonstrando que a terapia com o lopinavir + ritonavir possa reduzir o risco de transmissão do HIV a outras pessoas pelo contato sexual.

O lopinavir + ritonavir não deve ser utilizado com certos tipos de medicamentos, pois podem ocorrer efeitos colaterais sérios que podem levar à morte.

Para se prevenir a transmissão do HIV e de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST), você deve usar corretamente a camisinha nas relações sexuais e apenas agulhas e seringas descartáveis.

Para evitar que o HIV se transmita da mãe para o filho, todas as gestantes devem começar o pré-natal o mais cedo possível e fazer o teste para o HIV.

##### **Interações Medicamentosas:**

**Agentes antigotosos:** interações medicamentosas fatais ou de risco à vida foram reportadas em pacientes tratados com colchinha e inibidores fortes de CYP3A4 como ritonavir.

**Antimicobacterianos:** rifampicina não deve ser utilizada concomitantemente ao lopinavir + ritonavir por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir, o que pode diminuir significativamente seu efeito terapêutico. A coadministração de bedaquilina e lopinavir + ritonavir pode aumentar o risco de reações adversas relacionadas à bedaquilina. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com lopinavir + ritonavir, ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

A coadministração de delamida com um potente inibidor da CYP3A (lopinavir/ritonavir) pode aumentar ligeiramente a exposição ao metabólito delamida, que tem sido associada com o prolongamento do intervalo QTc. Portanto, se a coadministração de delamida com lopinavir/ritonavir é considerada necessária, é recomendada a monitorização frequente por eletrocardiograma (ECG) durante todo o período de tratamento com delamida.

**Antipsicóticos:** deve-se ter cautela no uso concomitante de lopinavir + ritonavir e quetiapina. Devido à inibição da enzima CYP3A por lopinavir / ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina, podendo levar a efeitos tóxicos relacionados a este antipsicótico.

**Corticosteróides:** o uso concomitante de lopinavir + ritonavir e fluticasona (inalatória, injetável ou intranasal), budesonida, triancinolona ou outro glicocorticoide que é metabolizado pela enzima CYP3A4, não é recomendado a menos que os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O uso concomitante de propionato de fluticasona e lopinavir + ritonavir pode aumentar a concentração de propionato de fluticasona e reduzir os níveis sanguíneos de cortisol. Efeitos dos corticosteróides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal foram reportados quando houve a administração combinada a propionato de fluticasona ou budesonida ou triancinolona injetável.

**Inibidores de PDE5:** a coadministração de lopinavir + ritonavir com avanafil não é recomendada. Deve-se ter cautela ao prescrever sildenafil, tadalafila e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo lopinavir + ritonavir. É esperado que a coadministração de lopinavir + ritonavir e estas substâncias aumente a concentração destes

agentes, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão e ereção prolongada. O uso concomitante de sildenafil e lopinavir + ritonavir é contraindicado em casos de hipertensão (pressão alta) arterial pulmonar.

**Produtos fitoterápicos:** erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de lopinavir e de outros inibidores de protease e, portanto, o uso concomitante não é indicado. Esta associação pode resultar em perda do efeito terapêutico e desenvolvimento de resistência ao lopinavir ou à classe de inibidores de protease.

**Inibidores da HMG-CoA redutase:** o uso concomitante de lovastatina ou sinvastatina e lopinavir + ritonavir é contraindicado.

Deve-se ter cautela ao utilizar inibidores de protease, como lopinavir + ritonavir, juntamente à rosuvastatina ou outros inibidores de HMG-CoA redutase, tais como a atorvastatina, já que esta combinação pode aumentar o potencial para reações graves, como a miopatia, incluindo rabdomiólise (destruição muscular).

**tipranavir:** a administração concomitante de lopinavir + ritonavir e tipranavir com baixa dose de ritonavir não é recomendada.

**Diabetes mellitus/hiperglicemia (excesso de glicose no sangue):** foi relatado aparecimento ou piora de diabetes mellitus pré-existente e hiperglicemia em pacientes infectados por HIV. Alguns pacientes necessitaram iniciar ou ajustar as doses de insulina ou de medicamentos para controlar a taxa de açúcar no sangue (hipoglicemiantes orais) para o tratamento destes efeitos adversos. Nos pacientes que descontinuaram a terapia com inibidores de protease, a hiperglicemia persistiu em alguns casos. Deve-se considerar a monitoração da glicemia.

**Pancreatite:** foi observada pancreatite (inflamação no pâncreas) em pacientes recebendo lopinavir + ritonavir. Foram observados alguns casos de óbito. A elevação acentuada de triglicérides (gordura no sangue) é um fator de risco para o desenvolvimento de pancreatite. Pacientes com doença avançada pelo HIV podem apresentar risco aumentado de elevação de triglicérides e pancreatite, e pacientes com história de pancreatite podem apresentar risco aumentado de ter pancreatite novamente.

**Insuficiência hepática (do fígado):** o lopinavir + ritonavir é transformado, para posterior eliminação, principalmente pelo fígado. Portanto, deve-se ter cuidado quando este produto é administrado a pacientes com falha no funcionamento do fígado. Há relatos pós-comercialização do produto de disfunção do fígado, incluindo algumas mortes, geralmente ocorridas em pacientes com AIDS em fase avançada, utilizando múltiplos medicamentos concomitantemente e em vigência de hepatite crônica ou cirrose. Não foi estabelecida uma relação causal com a terapia de lopinavir + ritonavir. Foi relatado aumento das enzimas do fígado, com ou sem níveis elevados de bilirrubina, após 07 dias do início da terapia de lopinavir + ritonavir em conjunto com outros agentes antirretrovirais. Em alguns casos, a disfunção do fígado foi grave; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal definitiva com a terapia de lopinavir + ritonavir. Deve ser considerado um monitoramento frequente de enzimas do fígado nestes pacientes, principalmente nos primeiros meses de tratamento com o lopinavir + ritonavir.

**Resistência cruzada:** foram observados vários graus de resistência cruzada entre inibidores de protease, que é a classe de medicamentos a qual pertence o lopinavir + ritonavir. O efeito do tratamento com o lopinavir + ritonavir sobre a eficácia de outros inibidores de protease administrados conjuntamente está sendo investigado.

**Hemofilia (distúrbio na coagulação do sangue):** há relatos de sangramento aumentado, incluindo hematomas na pele e hemartrose (sangramento para dentro da articulação) espontâneas, em pacientes com hemofilia tipo A e B tratados com inibidores de protease. Em alguns pacientes foi administrado fator VIII adicional. Em mais da metade dos casos relatados, o tratamento com inibidores de protease foi mantido ou reiniciado. Não foram estabelecidos o mecanismo de ação nem a relação causal entre a terapia com inibidores da protease e estes eventos.

**Efeitos no eletrocardiograma:** o lopinavir + ritonavir mostrou causar discreta alteração no eletrocardiograma em alguns pacientes. O lopinavir + ritonavir deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca e alterações do ritmo cardíaco.

**Redistribuição de gordura:** foi observada redistribuição ou acúmulo de gordura no corpo, incluindo obesidade central, aumento de gordura dorso cervical, emagrecimento das extremidades e da face e aumento das mamas e aparência cushingóide (face arredondada) em pacientes que receberam medicamento para tratar o HIV (terapia antirretroviral). O mecanismo e as consequências destes eventos a longo prazo são desconhecidos até o presente momento. Não foi estabelecida uma relação causal.

**Elevação de lipídeos:** o tratamento com o lopinavir + ritonavir resultou em aumentos da concentração de colesterol total e triglicérides (gordura no sangue). Devem ser realizados testes de colesterol e triglicérides antes de iniciar a terapia com o lopinavir + ritonavir e periodicamente durante o tratamento. Veja na seção Inibidores da HMG-CoA redutase (como pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, lovastatina e sinvastatina), informações adicionais sobre interações medicamentosas potenciais de lopinavir + ritonavir com esse grupo de medicamentos.

**Síndrome da Reconstituição Imunológica:** tal síndrome foi relatada em pacientes infectados por HIV tratados com terapia antirretroviral com diversos medicamentos, incluindo lopinavir + ritonavir. Durante a fase inicial da terapia antirretroviral combinada, quando o sistema imunológico reage, os pacientes podem desenvolver uma resposta inflamatória a infecções assintomáticas ou a infecções oportunistas latentes (como infecção causada por *Mycobacterium avium*, citomegalovírus, pneumonia causada por *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, ou tuberculose), podendo necessitar de avaliação e tratamentos adicionais.

Alterações autoimunes [como Doença de Graves (doença que afeta o funcionamento da tireoide), polimiosite (doença inflamatória que afeta os músculos) e Síndrome de Guillain-Barré (doença aguda associada à fraqueza muscular e paralisia)] também foram reportadas durante a fase de reconstituição imunológica, no entanto, o tempo de início é muito variável e pode ocorrer muitos meses após o início do tratamento.

#### **Cuidados e advertências para populações especiais**

**Uso em crianças:** os perfis de segurança e ação do medicamento não foram estabelecidos para pacientes com menos de 06 meses de idade. Em pacientes infectados pelo HIV com idades entre 06 meses e 18 anos, o perfil de reações adversas observado durante um estudo clínico foi semelhante ao observado em pacientes adultos. O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia na população pediátrica.

**Uso em idosos:** os estudos clínicos com lopinavir + ritonavir não incluíram um número suficiente de indivíduos com mais de 65 anos para determinar se estes respondem diferentemente ao tratamento em relação a indivíduos mais jovens. Em geral, deve-se ter cuidado na administração e monitoramento de lopinavir + ritonavir em pacientes idosos devido à maior frequência de função hepática (fígado), renal (rins) ou cardíaca diminuídas e de doenças ou outros tratamentos medicamentosos concomitantes.

**Gravidez, fertilidade e reprodução:** o lopinavir + ritonavir deve ser usado durante a gravidez somente quando, na opinião do médico, os benefícios potenciais claramente justificarem os possíveis riscos.

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

**Uso na lactação:** por causa do potencial de transmissão do HIV e possíveis reações adversas de lopinavir + ritonavir, as mães devem ser instruídas a não amamentar enquanto estiverem recebendo o lopinavir + ritonavir. É desconhecido se o lopinavir é excretado no leite humano.

**Uso em pacientes com insuficiência renal:** o lopinavir não foi estudado em pacientes com insuficiência renal (dos rins), entretanto, não são esperadas alterações nesta população de pacientes.

**Uso em pacientes com insuficiência hepática:** doses múltiplas de lopinavir + ritonavir em pacientes coportadores de HIV e Vírus da Hepatite C (HCV) com insuficiência hepática (do fígado) leve à moderada, resultaram em aumento de lopinavir no sangue quando comparados com pacientes portadores de HIV com função hepática normal. O lopinavir + ritonavir não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática grave.

#### **Interações medicamentosas:**

O lopinavir + ritonavir é metabolizado (transformado) no fígado por uma enzima chamada CYP3A. Quando outros medicamentos são também metabolizados da mesma forma, podem ocorrer efeitos colaterais decorrentes do aumento ou diminuição dos níveis do fármaco. Exemplos de medicamentos metabolizados pela enzima CYP3A: bloqueadores de canal de cálcio derivados da di-hidropiridina, inibidores da HMG-CoA redutase, imunossupressores e inibidores da enzima PDE5 (sildenafil, tadalafila e vardenafila).

#### **A) Medicamentos com importante potencial de interação**

**antivirais de ação direta (DAA) para o tratamento da Hepatite C – boceprevir (inibidor da protease do HCV):** a administração concomitante de boceprevir e lopinavir/ritonavir resultou na diminuição de boceprevir e lopinavir no sangue. A coadministração de boceprevir e lopinavir/ritonavir não é recomendada.

**atorvastatina:** quando a administração em conjunto com atorvastatina estiver indicada, deve-se utilizar a menor dose possível. As interações com pravastatina e fluvastatina não são esperadas. Se houver indicação de tratamento combinado de lopinavir + ritonavir com um inibidor da HMG-CoA redutase, recomenda-se utilizar pravastatina ou fluvastatina.

**bedaquilina:** a administração de bedaquilina com lopinavir + ritonavir pode aumentar a concentração de bedaquilina no sangue. A bedaquilina deve ser usada cautelosamente com lopinavir + ritonavir, ou seja, somente quando, na opinião do médico, o benefício da coadministração for superior ao risco.

**lovastatina e sinvastatina:** os inibidores da HMG-CoA redutase, medicamentos que atuam na redução do colesterol, tais como a lovastatina e sinvastatina, podem apresentar um aumento acentuado de suas concentrações plasmáticas quando administrados juntamente ao lopinavir + ritonavir.

Considerando que as concentrações aumentadas de inibidores da HMG-CoA redutase podem causar alterações nos músculos, incluindo a destruição muscular, a combinação desses medicamentos com o lopinavir + ritonavir é contraindicada.

**contraceptivos orais e adesivos:** considerando que os níveis de etinilestradiol podem ser reduzidos, deve-se utilizar um método contraceptivo alternativo ou adicional quando houver indicação de uso de lopinavir + ritonavir juntamente a contraceptivos orais e adesivos à base de estrógeno.

**propionato de fluticasona (inaltória, injetável ou intranasal), budesonida, triancinolona:** o uso concomitante de propionato de fluticasona, ou outro glicocorticoide que é metabolizado pela CYP3A4, como a budesonida, e o lopinavir + ritonavir não é recomendado a menos que na opinião do médico, os benefícios potenciais do tratamento sobreponham os riscos dos efeitos sistêmicos dos corticoides, incluindo Síndrome de Cushing (aumento de cortisol no sangue) e supressão adrenal (diminuição da atividade da glândula adrenal). O médico deve considerar medicamentos alternativos ao propionato de fluticasona, budesonida ou triancinolona injetável, particularmente quando o uso for prolongado.

**fosamprenavir:** a administração conjunta de lopinavir + ritonavir e fosamprenavir diminui a concentração de amprenavir e lopinavir.

**rifampicina:** não deve ser utilizada concomitantemente ao lopinavir + ritonavir por causa da grande redução que ocorre nas concentrações de lopinavir. O uso de rifampicina com o lopinavir + ritonavir pode levar a uma perda da resposta virológica e possivelmente resistência ao lopinavir + ritonavir, à classe dos inibidores de protease ou a outros agentes antirretrovirais coadministrados. Se a coadministração for considerada, o lopinavir + ritonavir deve ser iniciado com doses padronizadas por aproximadamente 10 dias antes da adição da rifampicina. Somente então a dose de lopinavir + ritonavir deve ser titulada. A função hepática deve ser monitorada com atenção.

**sildenafil:** o uso de sildenafil em combinação ao lopinavir + ritonavir é contraindicado em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.

**produtos fitoterápicos:** erva de São João (*Hypericum perforatum*) pode reduzir substancialmente a concentração de lopinavir + ritonavir. Portanto, esta combinação é contraindicada.

**voriconazol:** a combinação do lopinavir + ritonavir e voriconazol deve ser evitada, a não ser que o risco-benefício justifique o uso de voriconazol.

#### **B) Medicamentos com recomendação de alteração ou monitoramento da dose:**

**agentes antigotosos:** é esperado um aumento nas concentrações de colchicina quando coadministrado com o lopinavir + ritonavir. Interações medicamentosas fatais e de risco à vida têm sido reportadas em pacientes tratados com colchicina e ritonavir. Remeter à bula de colchicina para informações de prescrição.

**agentes anticancerígenos (dasatinibe, nilotinibe, venetoclax, vincristina e vimblastina):** podem ter suas concentrações aumentadas quando administrados juntamente ao lopinavir + ritonavir, resultando em aumento dos eventos adversos associados a estes agentes anticancerígenos. A coadministração de venetoclax e lopinavir/ritonavir

poderia aumentar potencialmente a exposição à venetoclax, resultando em um sério risco de Síndrome da Lise Tumoral. Para venetoclax, nilotinibe e dasatinibe, consultar suas informações de prescrição para instruções de dose.

**agentes vasodilatadores:** a coadministração de bosentana e lopinavir + ritonavir aumenta a concentração de bosentana no sangue. Remeter à bula de bosentana para informações de prescrição.

**amprenavir:** espera-se que o lopinavir + ritonavir aumente as concentrações no sangue de amprenavir. A administração em combinação de lopinavir + ritonavir e amprenavir resulta em redução nas concentrações de lopinavir no sangue. Pode ser necessário um aumento de dose de lopinavir + ritonavir durante a coadministração de amprenavir, particularmente em pacientes com larga experiência de uso de inibidores de protease ou com evidências de perda significativa de sensibilidade para o lopinavir.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com amprenavir.

**antiarrítmicos:** as concentrações de amiodarona, bepridila, dronedarona, lidocaína e quinidina podem ser aumentadas quando administradas juntamente ao lopinavir + ritonavir. Recomenda-se cuidado.

**digoxina:** a coadministração de ritonavir e digoxina resulta em um aumento significativo dos níveis de digoxina. Atenção especial deve ser dada quando houver administração combinada destas substâncias, com monitoramento dos níveis sanguíneos de digoxina.

**anticonvulsivantes:** carbamazepina, fenobarbital e fenitoína podem reduzir as concentrações de lopinavir. O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com fenobarbital, fenitoína ou carbamazepina.

A administração combinada de lopinavir + ritonavir e fenitoína pode resultar em diminuição moderada nas concentrações de fenitoína.

#### **Antivirais de ação direta (DAA) para o tratamento da Hepatite C**

**- ombitasvir / veruprevir / ritonavir / dasabuvir:** as concentrações de ombitasvir, veruprevir e ritonavir podem ser aumentadas quando coadministradas com lopinavir + ritonavir. Portanto, a administração concomitante não é recomendada.

**-simeprevir:** o uso concomitante de lopinavir + ritonavir e simeprevir pode resultar em um aumento da concentração de simeprevir no sangue. Não é recomendado coadministrar lopinavir + ritonavir e simeprevir.

**-telaprevir (inibidor da protease do HCV):** a coadministração de telaprevir e lopinavir + ritonavir resultou em uma redução da concentração de telaprevir, enquanto lopinavir não foi afetado.

**atovaquona:** pode ocorrer diminuição dos níveis terapêuticos da atovaquona, podendo ser requerida doses maiores desta substância quando da administração concomitante ao lopinavir + ritonavir.

**claritromicina:** para pacientes com insuficiência renal ou hepática (falha no rim ou fígado), deve ser considerada a redução na dose de claritromicina.

**delamanide:** em um estudo de interação medicamentosa com voluntários saudáveis administrou-se delamanide 100 mg duas vezes ao dia e lopinavir + ritonavir 400mg/100mg duas vezes ao dia por 14 dias, as exposições de delamanide e um metabólito delamanide, DM-6705, aumentaram ligeiramente. Caso a coadministração de delamanide com lopinavir/ritonavir for considerada necessária, devido ao risco de prolongamento de QTc associada ao DM-6705, recomenda-se a monitorização frequente por ECG durante todo o período de tratamento com delamanide.

**nevirapina e efavirenz:** a nevirapina pode reduzir os níveis no sangue de lopinavir. Para pacientes que fizeram uso prévio de inibidores de protease ou com perda significativa de sensibilidade ao lopinavir, pode ser considerado um aumento de dose do lopinavir + ritonavir quando administrado em combinação à nevirapina ou efavirenz.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nevirapina ou efavirenz.

**fentanila:** é esperado um aumento da concentração plasmática de fentanila quando administrada com o lopinavir + ritonavir. Monitoramento cuidadoso da terapia e eventos adversos (incluindo depressão respiratória) pelo médico são recomendados quando fentanila é administrada concomitantemente com o lopinavir + ritonavir.

**imunossupressores:** as concentrações de ciclosporina, tacrolimo e sirolimo (rapamicina) podem aumentar quando administradas juntamente ao lopinavir + ritonavir. Recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

**indinavir:** espera-se que o lopinavir + ritonavir aumente as concentrações de indinavir. Pode ser necessário diminuir a dose de indinavir durante a administração com o lopinavir + ritonavir.

O lopinavir + ritonavir administrado uma única vez ao dia não foi estudado em combinação com indinavir.

**cetoconazol/itraconazol:** o cetoconazol e o itraconazol podem apresentar concentrações sanguíneas aumentadas pelo lopinavir + ritonavir.

**lamotrigina e valproato:** a administração concomitante de lopinavir + ritonavir e qualquer um destes medicamentos foi associada com uma redução do anticonvulsionante. Utilizar com cuidado. Um aumento de dose do anticonvulsionante pode ser necessário quando coadministrado com o lopinavir + ritonavir e um monitoramento da

concentração terapêutica do anticonvulsivante pode ser indicado pelo médico, particularmente durante o ajuste de dose.

**maraviroque (antagonistas de CCR5):** a administração concomitante de maraviroque com o lopinavir + ritonavir aumenta os níveis plasmáticos de maraviroque. A dose de maraviroque deve ser diminuída durante a coadministração com o lopinavir + ritonavir. Para mais detalhes, veja as informações de prescrição de maraviroque.

**metadona:** o lopinavir + ritonavir apresentou redução das concentrações plasmáticas da metadona e, por isso, recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

**nelfinavir:** espera-se que o lopinavir + ritonavir aumente as concentrações de nelfinavir e que esta combinação resulte em uma diminuição das concentrações de lopinavir.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com nelfinavir.

**quetiapina:** devido à inibição da enzima CYP3A por lopinavir/ritonavir, espera-se um aumento das concentrações de quetiapina. Para instruções de dose de quetiapina, consultar suas informações de prescrição.

**rifabutina:** recomenda-se uma redução da dose da rifabutina quando houver indicação de uso concomitante ao lopinavir + ritonavir. Poderá ser necessária posterior redução da dose de rifabutina.

**rivaroxabana:** a coadministração de rivaroxabana e o lopinavir + ritonavir pode aumentar a exposição de rivaroxabana o que pode aumentar o risco de sangramento.

**saquinavir:** espera-se que o lopinavir + ritonavir aumente as concentrações de saquinavir. Pode ser necessária uma diminuição da dose de saquinavir quando administrado em combinação ao lopinavir + ritonavir.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com saquinavir.

**inibidores de PDE5:** recomenda-se cautela no uso de sildenafil, tadalafila e vardenafila para o tratamento de disfunção erétil em pacientes recebendo o lopinavir + ritonavir. É esperado que essa associação aumente substancialmente as concentrações destas substâncias no sangue, o que pode levar ao aumento de reações adversas, como hipotensão (pressão baixa) e ereção persistente.

**avanafil:** a coadministração de lopinavir + ritonavir com avanafil pode resultar em um grande aumento na exposição à avanafil, logo, essa coadministração não é recomendada.

**sildenafil:** a sildenafil, para tratamento da disfunção erétil, deve ser utilizada com cautela, em doses reduzidas de 25 mg a cada 48 horas com monitoramento dos eventos adversos.

**tadalafila:** use tadalafila com atenção em doses reduzidas de no máximo 10 mg a cada 72 horas com monitoramento intensivo dos eventos adversos. Quando tadalafila é administrada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar em pacientes recebendo o lopinavir + ritonavir, remeter à bula de tadalafila para informações de prescrição.

**vardenafila:** use vardenafila com atenção em doses reduzidas de no máximo 2,5 mg a cada 72 horas com monitoramento intensivo dos efeitos adversos.

**tenofovir:** um estudo mostrou que o lopinavir + ritonavir aumenta a concentração de tenofovir. Pacientes utilizando esta combinação devem ser monitorados em relação aos eventos adversos associados ao tenofovir.

**trazodona:** o uso concomitante de ritonavir e trazodona pode aumentar a concentração de trazodona. Eventos adversos como náuseas, vertigens, hipotensão (pressão baixa) e desmaio foram observados. A combinação deve ser usada com atenção e uma dose menor de trazodona pode ser considerada.

**varfarina:** a concentração de varfarina pode ser afetada quando administrada em combinação o lopinavir + ritonavir. Recomenda-se cautela na coadministração destas drogas.

### C) Outras Interações Medicamentosas

**bupropiona:** a administração conjunta de lopinavir + ritonavir e bupropiona diminui a concentração sanguínea da bupropiona.

**delavirdina:** a delavirdina tem o potencial de aumentar as concentrações plasmáticas de lopinavir.

**bloqueadores de canal de cálcio:** derivados da diidropiridina (felodipina, nifedipina, nicardipina) podem ter as suas concentrações aumentadas quando administrados juntamente ao lopinavir + ritonavir.

**dexametasona:** pode reduzir as concentrações de lopinavir.

**ritonavir:** quando o lopinavir + ritonavir foi coadministrado a mais 100 mg de ritonavir duas vezes ao dia, os níveis de lopinavir aumentaram no sangue.

**etravirina:** o uso concomitante de lopinavir + ritonavir com etravirina causa uma diminuição na concentração de etravirina no sangue, porém, não é necessário ajuste de dose pelo médico. Remeter à bula de etravirina para informações de prescrição.

**rilpivirina:** o uso concomitante de lopinavir + ritonavir com rilpivirina causa um aumento na concentração de rilpivirina no sangue, porém, não é necessário ajuste de dose pelo médico. Remeter à bula de rilpivirina para informações de prescrição.

**Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa (ITRNs):** aumento dos níveis séricos de creatina fosfoquinase (CPK) no sangue (exame laboratorial), dor muscular, inflamação muscular e raramente rabdomiólise (destruição muscular) foram relatados com inibidores de protease, particularmente em combinação com ITRNs.

**zidovudina e abacavir:** o lopinavir + ritonavir apresenta potencial para reduzir as concentrações sanguíneas de zidovudina e abacavir.

**didanosina:** é recomendado que a didanosina seja administrada com estômago vazio, portanto, a didanosina pode ser administrada com o lopinavir + ritonavir comprimidos revestidos sem alimentos.

#### **D) Interação Medicamentosa com significado clínico não esperado**

Estudos de interações medicamentosas revelaram que não há interação clinicamente significativa com o lopinavir + ritonavir e desipramina, omeprazol ou ranitidina.

Estudos não demonstraram interação clinicamente significativa entre o lopinavir + ritonavir e raltegravir.

Não são esperadas interações medicamentosas significativas entre o lopinavir + ritonavir e fluvastatina, dapsona, trimetoprima/sulfametoxazol, azitromicina ou fluconazol em pacientes com funções normais de rim e fígado.

Para qualquer interação com outros medicamentos mencionada nesta bula, alterações na dose recomendada de lopinavir + ritonavir somente deverão ser efetuadas pelo médico.

**estavudina e lamivudina:** nenhuma alteração na farmacocinética do lopinavir foi observada quando o lopinavir + ritonavir foi administrado isoladamente ou em combinação com estavudina ou lamivudina.

**fármacos redutores de acidez gástrica:** o lopinavir + ritonavir pode ser utilizado em combinação com fármacos redutores de acidez gástrica (omeprazol e ranitidina) sem a necessidade de ajuste de dose.

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

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

**Atenção: o uso incorreto causa resistência do vírus da AIDS e falha no tratamento.**

#### **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

O lopinavir + ritonavir comprimido revestido deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

##### **Prazo de validade:**

Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

##### **Características físicas e organolépticas**

Os comprimidos de lopinavir + ritonavir (200 + 50 mg) apresentam-se como comprimidos revestidos, oblongos, biconvexos, de cor amarelo a amarelo escuro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Os comprimidos revestidos de lopinavir + ritonavir podem ser tomados com ou sem alimentação.

##### **Posologia para adultos:**

A dose recomendada de lopinavir + ritonavir comprimidos revestidos é:

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade IV** – Rodovia SP 147, km 46,2 - Bairro Loteamento Nações Unidas - Itapira/SP - CEP 13974-632 – Tel.: (19) 3813-8720
- Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

- dois comprimidos de 200/50 mg (400/100 mg) duas vezes ao dia com ou sem alimentação.

OU

- quatro comprimidos de 200/50 mg (800/200 mg) uma única vez ao dia com ou sem alimentação em pacientes sem tratamento prévio ou naqueles com experiência prévia e com menos que três mutações associadas ao lopinavir.

Não há dados suficientes para suportarem a administração em dose única diária de lopinavir + ritonavir em pacientes com três ou mais mutações associadas ao lopinavir.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com carbamazepina, fenobarbital e fenitofina.

A dose única diária é uma alternativa à terapia convencional de dois comprimidos duas vezes ao dia.

Portanto, o médico decidirá se você deve tomar a dose recomendada por ele uma vez ao dia ou dividi-la em duas tomadas diárias.

#### - Terapia combinada - efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir:

Um aumento de dose de lopinavir + ritonavir para 500/125 mg duas vezes ao dia (2 comprimidos de lopinavir + ritonavir 200/50 mg + 1 comprimido de lopinavir + ritonavir 100/25 mg) deve ser considerado quando houver coadministração de lopinavir + ritonavir com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir em pacientes com tratamento antirretroviral prévio, nos quais uma diminuição à susceptibilidade ao lopinavir é clinicamente suspeita (através de histórico de tratamento ou evidência laboratorial), conforme indicação médica.

O lopinavir + ritonavir 200 mg + 50 mg não deve ser administrado uma única vez ao dia em combinação com efavirenz, nevirapina, amprenavir ou nelfinavir.

A administração de lopinavir + ritonavir 200 mg + 50 mg uma única vez ao dia em combinação com indinavir e saquinavir não foi estudada.

#### Posologia para pacientes pediátricos:

Em geral, 91% das crianças entre 06 e 11 anos são capazes de deglutir comprimidos pequenos. No entanto, fica a critério do médico prescritor a escolha pela apresentação que mais se adequa ao paciente pediátrico: solução oral ou comprimidos.

O lopinavir + ritonavir não deve ser administrado uma vez ao dia em pacientes pediátricos.

A dose para adultos de lopinavir + ritonavir comprimidos revestidos duas vezes ao dia sem administração combinada com efavirenz, nevirapina ou nelfinavir pode ser usada em crianças com 35 kg ou mais, ou com uma Área de Superfície Corporal (ASC) maior ou igual a 1,4 m<sup>2</sup>. Para crianças pesando menos que 35 kg ou mais, ou com ASC entre 0,6 e 1,4 m<sup>2</sup> e capazes de engolir comprimidos, seguir tabelas abaixo para definição da dose a ser administrada.

#### - Área de Superfície Corporal

A tabela abaixo apresenta o guia para doses pediátricas de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg baseando-se na Área de Superfície Corporal:

Guia para Doses Pediátricas	
Área de Superfície Corporal (m <sup>2</sup> )	Número de comprimidos de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia
≥ 0,6 a < 0,9	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,9 a < 1,4	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)

A Área de Superfície Corporal (ASC) pode ser calculada a partir da seguinte equação:

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

#### Terapia combinada - efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir:

A tabela a seguir contém um guia de doses de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg baseado na Área de Superfície Corporal quando utilizado em combinação com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir em crianças.

<b>Guia para Doses Pediátricas com uso combinado com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir</b>	
<b>Área de Superfície Corporal (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Número de comprimidos de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia</b>
≥ 0,6 a < 0,8	2 comprimidos (200/50 mg)
≥ 0,8 a < 1,2	3 comprimidos (300/75 mg)
≥ 1,2 a < 1,4	4 comprimidos (400/100 mg)
≥ 1,4	5 comprimidos (500/125 mg)

#### - Peso

A tabela abaixo apresenta o guia para doses pediátricas de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg baseando-se no peso do paciente:

<b>Guia para Doses Pediátricas</b>	
<b>Peso (Kg)</b>	<b>Número de comprimidos de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia</b>
7 a < 15 Kg	Não é recomendada a administração de comprimidos. Utilizar solução oral
15 a < 22 Kg	2 comprimidos
≥ 22 a 35 Kg	3 comprimidos
> 35 Kg	4 comprimidos*
* Como alternativa, dois comprimidos de lopinavir + ritonavir 200 mg + 50 mg podem ser administrados a estes pacientes.	

#### Terapia concomitante - efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir:

A tabela a seguir contém um guia de doses de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg baseado no peso do paciente quando utilizado em combinação com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir em crianças.

<b>Guia para Doses Pediátricas com uso combinado com efavirenz, nevirapina, nelfinavir ou amprenavir</b>	
<b>Peso (Kg)</b>	<b>Número de comprimidos de lopinavir + ritonavir 100 mg + 25 mg duas vezes ao dia</b>
7 a < 15 Kg	Não é recomendada a administração de comprimidos. Utilizar solução oral
15 a 20 Kg	2 comprimidos
> 20 a 30 Kg	3 comprimidos
> 30 a 45 Kg	4 comprimidos*
> 45 Kg	5 comprimidos
* Como alternativa, dois comprimidos de lopinavir + ritonavir 200 mg + 50 mg podem ser administrados a estes pacientes.	

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

#### 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso esqueça de tomar uma dose de lopinavir + ritonavir, tome-a tão logo se lembre. Se estiver próximo à dose seguinte, espere e tome a dose no horário previsto. Não duplique a dose seguinte.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

## 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

### Adultos:

O evento adverso mais comum associado ao uso de lopinavir + ritonavir foi a diarreia, geralmente de leve a moderada intensidade.

As seguintes reações adversas, de intensidade moderada a grave, com possível ou provável relação com o uso de lopinavir + ritonavir foram relatados por frequência de gravidade:

### Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório superior.

**Alterações gastrointestinais:** diarreia, náusea.

### Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

**Infecções e infestações:** infecção no trato respiratório inferior, infecções de pele incluindo celulites (infecção/inflamação da pele), foliculites (infecção dos folículos pilosos causadas por bactérias) e furunculose (aparecimento recorrente de furúnculos).

**Alterações no sangue e sistema linfático:** anemia, leucopenia (diminuição dos glóbulos brancos) e neutropenia (quantidade de neutrófilos diminuída no sangue), linfadenopatia (aumento dos gânglios linfáticos).

**Alterações no sistema imunológico:** hipersensibilidade, incluindo urticária (alergia de pele) e angioedema (inchaço similar à urticária, porém, por baixo da pele).

**Alterações na nutrição e metabolismo:** alterações na glicose sanguínea, incluindo diabetes mellitus, hipertrigliceridemia (aumento do triglicérides no sangue), hipercolesterolemia (alto nível de colesterol no sangue), diminuição do peso e diminuição do apetite.

**Alterações psiquiátricas:** ansiedade.

**Alterações no sistema nervoso:** cefaleia (dor de cabeça), incluindo enxaqueca, neuropatia, incluindo neuropatia periférica (inflamação dos nervos periféricos), vertigem (tontura), insônia.

**Alterações vasculares:** hipertensão (pressão alta).

**Alterações gastrointestinais:** vômito, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), gastroenterite (infecção estomacal e intestinal) e colite (inflamação no intestino), dor abdominal (superior e inferior), distensão abdominal, pancreatite (inflamação do pâncreas), dispepsia (indigestão), hemorroidas e flatulência (gases intestinais).

**Alterações hepatobiliares:** hepatite (inflamação no fígado), incluindo aumentos das enzimas do fígado aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e gama glutamil transferase (GGT).

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** lipodistrofia adquirida (alteração na distribuição de gordura), incluindo emagrecimento facial, rash, incluindo rash maculopapular (vermelhidão na pele), dermatite/rash, incluindo eczema (pele áspera) e dermatite seborreica (doença de pele que ataca principalmente o couro cabeludo), suores noturnos, prurido (coceira).

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** mialgia (dor nos músculos), dor musculoesquelética, incluindo artralgia (dor nas articulações) e dor nas costas, alterações musculares como fraqueza e espasmos.

**Alterações renais e urinárias:** insuficiência renal (mau funcionamento dos rins).

**Alterações no sistema reprodutivo e mamas:** disfunção erétil, alterações menstruais como amenorreia (ausência de menstruação), menorragia (menstruação extremamente abundante ou prolongada).

**Alterações gerais e nas condições de administração:** fadiga, incluindo astenia (fraqueza).

### Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

**Alterações no sistema imunológico:** síndrome da reconstituição imune.

**Alterações endócrinas:** hipogonadismo (secreção inadequada de testosterona pelos testículos), síndrome de Cushing.

**Alterações na nutrição e metabolismo:** aumento de peso, aumento de apetite, acidose láctica, desidratação, anorexia (perda do apetite).

**Alterações psiquiátricas:** depressão, sonhos anormais, diminuição da libido.

**Alterações no sistema nervoso:** evento cerebrovascular, convulsão, ageusia (ausência ou diminuição do paladar), tremor, parestesia (sensações cutâneas subjetivas).

**Alterações nos olhos:** deficiência visual.

**Alterações no ouvido e labirinto:** tinido, tontura.

**Alterações cardíacas:** aterosclerose (formação de placas na parede das artérias do coração), como infarto do miocárdio, bloqueio atrioventricular, insuficiência da válvula tricúspide.

**Alterações vasculares:** trombose venosa profunda, angiopatia (doença dos vasos sanguíneos).

**Alterações gastrointestinais:** hemorragia gastrointestinal, incluindo hemorragia retal, úlcera gastrointestinal, duodenite (inflamação do duodeno) e gastrite, estomatite (inflamação da boca ou gengivas) e úlceras na boca, incontinência fecal, constipação (prisão de ventre), boca seca, alterações nas fezes.

**Alterações hepatobiliares:** esteatose hepática (acúmulo de gordura no fígado), hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado), colangite (inflamação das vias biliares).

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** acne, alopecia (queda de cabelo), capilarite (inflamação dos vasos capilares), vasculite (inflamação nos vasos sanguíneos).

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** rabdomiólise (destruição muscular), osteonecrose (necrose do osso).

**Alterações renais e urinárias:** nefrite (inflamação nos rins), hematúria (sangue na urina).

**Investigação:** aumento das concentrações do medicamento.

**Alterações gerais e relacionadas ao local de administração:** dor, dor no peito, febre e edema (inchaço).

**Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

**Infecções e infestações:** gripe, otite média (inflamação nos ouvidos), abscesso perineal (abscessos próximos a regiões genitais), sialodinite (inflamação nas glândulas salivares), infecção viral e infecção bacteriana.

**Alterações no sangue e sistema linfático:** esplenomegalia (aumento do volume do baço).

**Alterações endócrinas:** hipotireoidismo (diminuição de funcionamento da tireoide).

**Alterações na nutrição e metabolismo:** hiperuricemia (presença de níveis altos de ácido úrico no sangue), hipocolesterolemia (presença de baixo nível de colesterol no sangue), hipofosfatemia (nível baixo de fosfato no sangue), hipovitaminose (quantidade reduzida de vitaminas no sangue), lipomatose (excesso de tecido adiposo localizado em certas regiões do corpo).

**Alterações psiquiátricas:** estado confusional, labilidade afetada, pensamentos anormais, agitação, desorientação e variações de humor.

**Alterações no sistema nervoso:** amnesia (perda da memória), ataxia (dificuldade para caminhar), encefalopatia (alterações cerebrais), paralisia facial, distúrbio extrapiramidal, discinesia (falta de coordenação motora), hipertonía (contratura muscular).

**Alterações nos olhos:** distúrbios visuais.

**Alterações no ouvido e labirinto:** hiperacusia (hipersensibilidade a certas faixas de som).

**Alterações cardíacas:** palpitação.

**Alterações vasculares:** veia varicosa e hipotensão ortostática (queda da pressão).

**Alterações gastrintestinais:** esofagite (inflamação do esôfago), disfagia (dificuldade de deglutição), eructação, periodontite (inflamação nas gengivas).

**Alterações hepatobiliares:** colecistite (inflamação da vesícula biliar) e “amolecimento” do fígado.

**Alterações na pele e tecido subcutâneo:** pele seca, alterações nas unhas, descoloração da pele, úlceras cutâneas (feridas na pele) e estrias.

**Alterações no tecido conectivo e musculoesquelético:** osteoartrite (doença degenerativa das articulações), artropatia.

**Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino:** asma, dispneia (falta de ar), tosse e edema pulmonar.

**Alterações renais e urinárias:** litíase renal (pedra nos rins), alteração na urina, odor anormal da urina.

**Alterações no sistema reprodutivo:** aumento das mamas, ginecomastia (crescimento das mamas nos homens).

**Alterações gerais e relacionadas ao local de administração:** dor no peito, calafrios, cisto, edema (inchaço) periférico, interação entre medicamentos e dor nas extremidades.

**Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos:** tumores benignos de pele e neoplasma.

#### **Pacientes pediátricos:**

Em crianças com 02 anos de idade ou mais, o perfil de eventos adversos vistos durante o estudo clínico em pacientes pediátricos foi similar aqueles apresentados pelos pacientes adultos.

**Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):**

Infecção por vírus, disgeusia (distorção ou diminuição do senso do paladar), constipação (prisão de ventre), vômito, pancreatite (inflamação do pâncreas), hepatomegalia (tamanho do fígado aumentado), rash, pele seca e febre.

**Experiência pós-comercialização:**

Hepatite (inflamação do fígado) e raramente icterícia (coloração amarela da pele e olhos) foram relatadas em pacientes que utilizaram o lopinavir + ritonavir na presença ou ausência de fatores de risco para hepatite.

Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, bradiarritmia (frequência cardíaca lenta), foram relatados após a comercialização de lopinavir + ritonavir.

**Informe seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

A experiência em casos de superdosagem de lopinavir + ritonavir é limitada.

Em caso de superdosagem, cuidados médicos são primordiais. O tratamento envolve medidas médicas de suporte, como monitoramento dos sinais vitais (pulso, pressão, respiração) e observação do paciente.

Não há antídoto específico para estes casos.

Se indicado, pode ser recomendada lavagem gástrica ou indução de vômitos.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**III) DIZERES LEGAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA**

Reg. MS Nº 1.0298.0436

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo CRF-SP nº10.446

**SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 7011918**

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

**Indústria Brasileira**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/03/2017**



**Anexo B**

**Histórico de alteração da bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
18/07/2017	-----	10459 – GENÉRICO– Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram adequados conforme à Bula Padrão de Kaletra (Abbvie Farmacêutica Ltda.), publicada no Bulário Eletrônico da Anvisa em 03/03/2017.	VP	Comprimido revestido 200mg + 50 mg