

Lopinavir / Ritonavir Tabletas Recubiertas 200 mg / 50 mg

Composición Cualitativa y Cuantitativa
Cada tableta recubierta contiene:

| | |
|---------------|--------|
| Lopinavir | 200 mg |
| Ritonavir USP | 50 mg |

Lista de excipientes:

Gopovidona, Laurato de sorbitán, Dióxido de Silicio Coloidal, Estearil fumarato de sodio, Recubrimiento {Hipromelosa 6cP, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol 400, Hidroxipropil celulosa, Hipromelosa, Óxido de hierro amarillo, Taico, Polietilenglicol 3350, Polisorbato 80, Silíce coloidal anhidra}.

Indicaciones terapéuticas

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está indicado para el tratamiento de los adultos y los niños mayores de dos años, infectados por el VIH-1, asociado a otros antirretrovirales.

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg para tratar a los pacientes infectados por el VIH-1 y con experiencia en inhibidores de la proteasa deberá basarse en las pruebas individuales de resistencia al VIH y en los antecedentes terapéuticos de los pacientes.

Posología y forma de administración

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg deberá ser recetado por médicos que tengan experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg deben tragarse enteras y sin , romper o machacar.

La dosis recomendada de Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg en adultos y niños con un peso corporal de 35 kg o más (o con una superficie corporal mayor a 1,4 m²) es de dos Tabletas de 200/50 mg dos veces por día (siendo la dosis diaria total de 800/200 mg de lopinavir/ritonavir).

El área de superficie corporal puede calcularse con la siguiente ecuación:

ASC (m²) = √ (estatura (cm) *peso (kg) / 3600).

En niños con un peso corporal entre 25 kg y 35 kg, la dosis recomendada es de dos las Tabletas de 200/50 mg por la mañana y una de 200/50 mg por la noche (siendo la dosis diaria total de 600/150 mg de lopinavir/ritonavir).

Las dosis deben tomarse con un intervalo de aproximadamente 12 horas.

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Ajuste de las dosis:

Se debe ajustar la dosis de lopinavir/ritonavir en pacientes tratados concomitantemente con nevirapina o efavirenz.

Para los pacientes con un peso corporal >25 a 35 kg, a 11 mg lopinavir /2,75 mg ritonavir/kg peso, dos veces por día.

Para los pacientes con un peso corporal > 35 kg, a 500 mg de lopinavir/125 mg de ritonavir (se incrementa un 25%), dos veces por día.

Para permitir estos ajustes en las dosis, deberá utilizarse además otra formulación de lopinavir/ritonavir.

Niños:

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg no están indicadas para niños con un peso corporal menor a 25 kg ya que no pueden realizarse las reducciones apropiadas para el peso del niño.

No se recomienda el uso de lopinavir/ritonavir en niños cuyo peso es menor a 10 kg debido a que no existen datos suficientes con respecto a su seguridad y eficacia.

Insuficiencia hepática: En los pacientes infectados por el VIH, con insuficiencia hepática leve a moderada, se ha observado un aumento de aproximadamente un 30% en la exposición a lopinavir, sin embargo, no se espera que esto sea de relevancia clínica. No se dispone de datos sobre los pacientes con insuficiencia hepática grave. Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg no deberá administrarse a estos pacientes.

Insuficiencia renal: En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario ajustar la dosis. Es necesario tener precaución si se emplea las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg en pacientes con disfunción renal grave.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg no deben administrarse a pacientes que sufren deterioro grave de la función hepática.

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg no deben administrarse en forma concomitante con medicamentos que tengan una ventana terapéutica estrecha y sean sustratos del CYP3A4, tal como amiodarona, bepridil, quinidina, propafenona, verapamilo, pimozida, astemizol, terfenadina, cisaprida, triazolam, derivados del ergot, simvastatina y lovastatina (esta no es una lista exhaustiva). La inhibición del CYP3A4 por parte del ritonavir puede dar como resultado concentraciones plasmáticas elevadas de estos agentes, ocasionando reacciones potencialmente graves o que pongan en peligro la vida.

Las preparaciones herbarias que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben emplearse mientras se toman lopinavir/ritonavir, debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y de disminución de los efectos clínicos de lopinavir y ritonavir.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con enfermedades coexistentes

Insuficiencia hepática : Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes con hepatitis B o C crónica y los que reciben tratamiento antirretroviral asociado tienen un mayor riesgo de padecer reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de tratamiento antiviral concomitante de hepatitis B o C, consulte la información pertinente acerca de estos medicamentos.

Los pacientes con disfunción hepática de fondo, incluida la hepatitis crónica, presentan un aumento de la frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral asociado y se les deberá vigilar según la practica habitual. Si en estos pacientes hay indicios de empeoramiento de la enfermedad hepática, deberá plantearse la interrupción o suspensión del tratamiento.

Hemofilia: Ha habido comunicaciones de aumento de las hemorragias, incluso hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis, en los pacientes con hemofilia de tipos A y B tratados con inhibidores de la proteasa. Se ha sugerido una relación causal, aunque no se ha elucidado el mecanismo. Por lo tanto, se deberá advertir a los pacientes hemofílicos de la posibilidad de aumento del sangrado

Reacciones adversas específicas

Aumento de lípidos: El tratamiento con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg ha producido un aumento, en ocasiones marcado, de la concentración del colesterol y los triglicéridos totales. Deben realizarse análisis de triglicéridos y de colesterol antes de iniciar el tratamiento con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y a intervalos periódicos durante el tratamiento. Deberá prestarse atención especialmente a los pacientes con valores elevados al inicio (en la línea de base) y en los pacientes con antecedentes de trastornos de los lípidos.

Pancreatitis: Se han comunicado casos de pancreatitis en los pacientes que toman Lopinavir y Ritonavir. En la mayoría de estos casos, los pacientes tenían antecedentes de pancreatitis o de tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento marcado de los triglicéridos es un factor de riesgo para la presentación de pancreatitis. Los pacientes con enfermedad avanzada causada por el VIH avanzado pueden tener riesgo de aumento de los triglicéridos y pancreatitis.

Deberá plantearse la pancreatitis si se presentan síntomas clínicos (náuseas, vómitos, dolor abdominal) o anomalías de los valores analíticos (como aumento de la lipasa o de la amilasa en el suero) indicativos de pancreatitis. Se deberá evaluar a los pacientes que presenten estos signos o síntomas y el tratamiento con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg deberá suspenderse si se hace un diagnóstico de pancreatitis.

Hiperglucemia: En los pacientes que toman inhibidores de la proteasa se han comunicado diabetes mellitus de inicio reciente, hiperglucemia o exacerbación de una diabetes mellitus existente. En algunos de ellos la hiperglucemia fue grave y también asociada con cetacidosis; muchos pacientes aparecieron otras patologías como factor de confusión. No se ha establecido una relación causal entre lopinavir potenciado con ritonavir y estos eventos.

Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas : El tratamiento antirretroviral asociado se ha relacionado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en los pacientes infectados por el VIH. Se desconocen actualmente las consecuencias a largo plazo de estos trastornos. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Debido a las evidencias disponibles, parece probable la conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de la proteasa (IP) y la lipatrofia, y los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa reversa (NRTI), principalmente estavudina y zidovudina, y la lipatrofia. Se ha relacionado un mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales, tales como la edad avanzada, y con factores relacionados con el fármaco, tales como una larga duración del tratamiento antirretroviral y con las alteraciones metabólicas que produce. El examen clínico debe incluir una evaluación de los signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben tener en cuenta los niveles de lípidos en suero y de glucosa en sangre. Los trastornos lipídicos deben tratarse según el criterio clínico.

Síndrome de reactivación inmune: En pacientes infectados con el VIH con deficiencias inmunológicas graves puede aparecer, principalmente durante las primeras semanas o meses luego del inicio de una ART combinada, una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales (p.ej. retinitis por CMV, infecciones micobacterianas, *Pneumocystis pneumonia*) y ocasionar trastornos clínicos graves o un agravamiento de los síntomas. En los casos necesarios deberá implementarse un tratamiento.

Osteonecrosis: Aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo el uso de corticoides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal), se han informado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con enfermedad por VIH avanzada y/o por exposición a largo plazo a una combinación de terapias antirretrovirales (CART). Hasta ahora, esta enfermedad se ha informado principalmente en adultos. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Prolongación del intervalo PR: Se ha demostrado que lopinavir/ritonavir produce una prolongación moderada sintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. Se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3º grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir por enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción o en pacientes que recibían medicamentos con efecto prolongador conocido del intervalo PR (como verapamilo o atazanavir). Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg se debe usar con precaución en estos pacientes.

Advertencias sobre específicas interacciones con otros medicamentos

Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg contiene ritonavir, que son inhibidores de la isoforma CYP3A del citocromo P450. Es probable que las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg aumente las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente podrían aumentar o prolongar su efecto terapéutico y las reacciones adversas.

Rifampicina: No se recomienda la co-administración de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y rifampicina.

La rifampicina en combinación con Lopinavir/Ritonavir causa gran disminución en las concentraciones de lopinavir, lo que puede disminuir significativamente el efecto terapéutico del Lopinavir. Se puede alcanzar una exposición adecuada a lopinavir/ritonavir si se utiliza una dosis más alta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg, pero con un mayor riesgo de toxicidad hepática y gastrointestinal.

Inhibidor de la HMG-CoA reductasa: La simvastatina y la lovastatina, que son inhibidores de la HMG-CoA reductasa, dependen en gran medida de la CYP3A para su metabolismo; por lo tanto, no se recomienda el empleo concomitante de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg con simvastatina o lovastatina, debido a un mayor riesgo de miopatía, incluida la rabdomiolisis. También debe tenerse precaución y deberá plantearse la reducción de las dosis, si las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg se emplea concomitantemente con atorvastatina, que es metabolizada en menor grado por la CYP3A4. Si se indica el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la pravastatina o la fluvastatina.

Agentes que prolongan el intervalo QT: Debe tenerse especial cuidado cuando se prescriban Tabletas de lopinavir/ritonavir y medicamentos conocidos como inductores de la prolongación del intervalo QT. De hecho, las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg podría aumentar las concentraciones de los medicamentos administrados conjuntamente, lo que podría resultar en un aumento de las reacciones adversas cardiovasculares asociadas a éstos.

Agentes sedantes: Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg no deben utilizarse conjuntamente con sedantes metabolizados por el CYP3A, ya que pueden potenciar sus efectos. Tales medicamentos incluyen, entre otros, fentanilo, meperidina, propoxifeno, diazepam, alprazolam, triazolam y midazolam. La morfina y el oxazepam no son metabolizados por el CYP3A. Sin embargo, debido a la inducción de glucuronidación, puede ser necesario un aumento en las dosis de estos medicamentos cuando se realice un tratamiento en conjunto con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg.

Anticonceptivos hormonales: En caso de administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg con anticonceptivos que contengan etinilestradiol, independientemente de su formulación (p. ej. oral o parche), deberán utilizarse métodos anticonceptivos de barrera o no hormonales adicionales. La menor exposición sistémica al componente estrogénico no sólo puede impactar en la eficacia anticonceptiva sino también causar alteraciones en el perfil de sangrado uterino.

Glucocorticoides: No se recomienda el empleo concomitante de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y fluticasona u otros glucocorticoides que son metabolizados por la CYP3A4 a menos que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides, incluido el síndrome de Cushing y la supresión suprarrenal.

Otros

No se ha demostrado que el tratamiento con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg elimine el riesgo de contagio del VIH a otras personas por contacto sexual o a través de la sangre. Los pacientes deben continuar utilizando los recaudos apropiados para evitar la transmisión del VIH.

Las personas que toman las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg pueden presentar infecciones u otras enfermedades asociadas a la enfermedad causada por el VIH y al sida.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lopinavir/Ritonavir Tabletas 200mg/50mg contiene lopinavir y ritonavir, que son ambos inhibidores de la isoforma CYP3A del P450 *in vitro*. La administración conjunta de Lopinavir/Ritonavir Tabletas 200mg/50mg y medicamentos metabolizados principalmente por el CYP3A puede producir una elevación de las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos, que podrían dar lugar a una intensificación o prolongación de su efecto terapéutico y de las reacciones adversas. Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg, a concentraciones terapéuticas, no inhibe CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2 E o CYP1A2.

Se ha observado *in vivo* que las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 y por glucuronidación. Esto podría producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran conjuntamente y la consiguiente disminución de su eficacia. Los medicamentos que están contraindicados específicamente debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de reacciones adversas graves están recogidos en el apartado – Contraindicaciones.

Todos los estudios de interacción, cuando no se haya especificado lo contrario, fueron realizados utilizando las Tabletas de lopinavir/ritonavir (Kaletra®) en dosis de 400/100 mg dos veces por día.

La lista que sigue sobre interacciones medicamentosas con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg no es exhaustiva, pero es una selección de interacciones de supuesta importancia.

| Fármaco administrado conjuntamente, por área terapéutica | Interacción | Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con Lopinavir/Ritonavir |
|--|---|--|
| ANTIINFECCIOSOS | | |
| <i>Antirretrovirales</i> | | |
| Estavudina | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Lamivudina | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Emtricitabina | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Zidovudina | No se prevé una interacción clínicamente relevante. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Abacavir (600 mg q.d.) | Abacavir AUC ↓ 30%. | No se recomienda el ajuste de la dosis. |
| Tenofovir (300 mg q.d.) | Tenofovir AUC ↑ 30%. | No se recomienda el ajuste de la dosis. Debe controlarse la función renal. |
| Efavirenz (600 mg q.d. / lopinavir/ritonavir tabletas 400/100 b.i.d.) | Lopinavir AUC ↓ 30-40%. | En adultos, se recomienda un incremento del 25% en las dosis de lopinavir/ritonavir. En las dosis para niños, cuando se administre conjuntamente con efavirenz. |
| Nevirapina. (200 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC ↓ 27%, C _{max} ↓ 51% comparado con datos históricos | En adultos se recomienda un incremento del 25% en las dosis de lopinavir/ritonavir. En las dosis para niños, cuando se administre conjuntamente con Nevirapina. |
| Etravirina (1600 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC ↓ 20% Etravirina AUC ↑ 17% | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Raltegravir (400 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC ↔ Raltegravir AUC ↓ 30%. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Maraviroc (600 mg b.i.d.) | Maraviroc AUC ↑ 3,95- veces | En adultos, se recomienda que la dosis de maraviroc se reduzca en un 50% cuando se administre en conjunto con lopinavir/ritonavir. |
| Enfuvirtida | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Atazanavir (300 mg q.d.) | Atazanavir AUC sin cambios, C _{max} ↑ 45% (comparado con atazanavir/ritonavir 300/100 mg q.d.) Lopinavir AUC inalterada. | No se han demostrado los beneficios de administrar en conjunto dos inhibidores de la proteasa (exceptuando el ritonavir como agente potenciador farmacocinético). Además, no se han establecido las dosis adecuadas de inhibidores de la proteasa en combinación con lopinavir/ritonavir con respecto a la seguridad y eficacia. Por lo tanto, en general no se recomienda la administración conjunta de lopinavir/ritonavir con otros IP. Si se considera necesaria la administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg IP, es necesario realizar controles exhaustivos. |
| Darunavir/ritonavir (1200/100 mg q.d.) | Darunavir AUC ↓ 41%, C _{max} ↓ 45% comparado con darunavir/ritonavir 600/100 mg b.i.d.) Lopinavir AUC inalterada. | |
| Fosamprenavir/ritonavir (700/100 b.i.d.) | Amprenavir AUC ↓ 63% C _{max} ↓ 65% Lopinavir AUC ↑ 37% C _{max} ↑ 52% | |
| Indinavir (600mg q.d.) | Indinavir AUC inalterada, C _{max} ↑ 3.5-veces (comparado con indinavir 600 mg t.i.d.) Lopinavir AUC inalterada. | |
| Nelfinavir (1000 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC ↓ 27%, C _{max} ↓ 38% Nelfinavir AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 86% (comparado con nelfinavir 1250 mg b.i.d.) | |
| Saquinavir (800 mg b.i.d.) | Saquinavir AUC ↑ 30% (comparado con saquinavir/ritonavir 1000/100 mg b.i.d.) | |
| Tipranavir/ritonavir (500/200 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC ↓ 47%, C _{max} ↓ 70% | |
| <i>Antimicobacterianos</i> | | |
| Rifampicina (600 mg q.d. / lopinavir/ritonavir cápsulas blandas 400/100 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC ↓ 75%, C _{max} ↓ 99% | No se recomienda la administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y rifampicina. En esta situación, el rifabutin es la rifamicina que se prefiere (véase más abajo). |
| Rifampicina (600 mg / lopinavir/ritonavir cápsulas blandas 800/200 b.i.d.) | Lopinavir AUC sin cambios, C _{max} ↓ 54% comparado con lopinavir/ritonavir 400/100 mg sin rifampicina. | En adultos, si la administración conjunta se considera inevitable, un ajuste de la dosis de lopinavir/ritonavir a 400/400 mg dos veces por día ha permitido compensar los efectos inductores del CYP3A4 de la rifampicina. También se ha evaluado en niños la dosis de lopinavir y ritonavir en una proporción de 1:1. La dosis de ritonavir debe aumentarse gradualmente sólo después de iniciar la rifampicina. Los pacientes deben ser cuidadosamente controlados para observar efectos adversos y la eficacia terapéutica. |
| Rifampicina (600 mg q.d.; lopinavir/ritonavir cápsulas blandas 400/400 mg b.i.d.) | Lopinavir AUC sin cambios, C _{max} ↓ 10%, comparado con lopinavir/ritonavir 400/100 mg sin rifampicina | En adultos, la dosis de rifabutin debe reducirse en un 75%; p. ej. a 150 mg día por medio o 150 mg tres veces por semana, y la seguridad debe controlarse exhaustivamente. No se dispone de estudios en niños con las dosis de rifabutin cuando se administra en conjunto con lopinavir/ritonavir. |
| <i>Otros antiinfecciosos</i> | | |
| Clarithromicina (500 mg b.i.d., junto con ritonavir 200 mg t.i.d.) | Clarithromicina AUC ↑ 77%, 14-OH- claritromicina (metabolito activo) AUC ↓ 100% | Las dosis de claritromicina mayores a 1 mg/día* no deben administrarse en conjunto con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg. En los pacientes con deterioro de la función renal, debe considerarse la reducción de la dosis de claritromicina (para más detalles véase el Resumen de las Características del Producto de los productos que contienen claritromicina). |
| Entromicina | No existen datos disponibles acerca de la interacción. Pueden incrementarse los niveles de entromicina. | Se debe administrar en conjunto con precaución y se debe controlar la aparición de efectos adversos. |
| Acido fusídico | No existen datos disponibles acerca de la interacción. Se prevé un aumento de la exposición al ácido fusídico. | Debe evitarse la administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y ácido fusídico en forma sistémica, ya que podría causar hepatotoxicidad. |
| Vonicozazol (200 mg b.i.d., junto con ritonavir 100 mg b.i.d.) | Vonicozazol AUC ↓ 39% | La administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y vonicozazol debe evitarse debido al riesgo de fracaso terapéutico secundario a la baja exposición al vonicozazol. Si se considera necesario, el efecto terapéutico del vonicozazol debe controlarse cuidadosamente y, en lo posible, debe medirse la concentración plasmática. |
| Itraconazol | | Puede aumentar la exposición al itraconazol. No se recomiendan dosis >200 mg/d.* |
| Ketoconazol | | Puede aumentar la exposición al Ketoconazol. No se recomiendan dosis >200 mg/d.* |
| Fluconazol | | No se espera ninguna interacción |
| Sulfametoxazol/Trimetoprima | | No se espera ninguna interacción |
| Atovaquona | | Puede disminuir la exposición a la atovaquona. Los efectos terapéuticos deben controlarse exhaustivamente. |
| Derivados de la artemisinina | | No hay datos disponibles. Sin embargo, los derivados de la artemisinina son metabolizados en metabolitos activos por el CYP3A. La interacción de los efectos potenciales no es clara. Si se administra en conjunto, deben controlarse la eficacia y la seguridad de la artemisinina. |
| Halofantrina | | La halofantrina prolonga el intervalo QT y es metabolizada por el CYP3A. La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg esta contraindicada. |

| | | |
|---|---|---|
| Lumefantrina (480 mg b.i.d.) | Lumefantrina AUC ↑ 193% | La lumefantrina y las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg deben administrarse en conjunto con precaución. |
| Quinina (600 mg dosis única, ritonavir 200 mg b.i.d.) | Quinina AUC and C _{max} ↑ 4-veces (Interacción farmacocinética entre ritonavir y quinina). | Como la quinina puede prolongar el intervalo QT, la administración conjunta debe evitarse, excepto que se considere que los beneficios son mayores a los riesgos. |
| Sulfadoxina / pirimetamina | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Doxiciclina | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Cloroquina | Los niveles de cloroquina pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A. | Se debe administrar en conjunto con precaución y se debe controlar la aparición de toxicidad con cloroquina. |
| Mefloquina | No se han estudiado, pero no se prevé que existan interacciones. | No es necesario un ajuste de la dosis. |

ANALGESICOS

| | | |
|-----------------------------|--|---|
| Buprenorfina (16 mg q.d.) | Buprenorfina y norbuprenorfina AUC ↔ | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Metadona (5 mg dosis única) | Metadona AUC ↑ 53% | Debe controlarse el síndrome de abstinencia a la metadona y debe aumentarse la dosis de metadona, si es necesario. |
| Morfina | Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación. | Puede ser necesario aumentar la dosis para mantener el efecto terapéutico. |
| Fentanilo, propoxifeno | | La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg es probable que cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de fentanilo y propoxifeno; por lo tanto, está contraindicada. |
| Meperidina | | El uso conjunto de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y meperidina está contraindicado debido a que aumenta las concentraciones del metabolito normependina, el cual puede aumentar los riesgos de efectos adversos en el SNC (p. ej. convulsiones) |

ANTIARRITMICOS

| | | |
|---|---|---|
| Amiodarona Bepridil Quinidina Propafenona | | La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg es probable que cause un aumento en las concentraciones plasmáticas de amiodarona, bepridil, quinidina y propafenona. |
| Digoxina (0,4 mg dosis única + ritonavir 200 mg b.i.d.) | Digoxina AUC: ↑ 22%. El ritonavir puede aumentar los niveles de digoxina debido a la modificación del flujo de digoxina mediado por la P-glicoproteína. | Se recomienda un control exhaustivo de los niveles de digoxina, cuando se administre en conjunto con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg. |

ANTIASMATICOS

| | | |
|-----------|--|--|
| Teofilina | | Se requiere un aumento en la dosis de teofilina debido a la inducción de CYP1A2. En lo posible debe controlarse la eficacia clínica y la concentración plasmática de la teofilina. |
|-----------|--|--|

ANTICANCERIGENOS

| | | |
|--|---|---|
| Ifosfamida Vincristina Vinblastina Etoposido | Las concentraciones séricas de ifosfamida, Vincristina, Vinblastina y Etoposido pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A. | Esto puede causar un aumento de la incidencia y la gravedad de los efectos adversos. Se debe tener precaución si se administran en forma conjunta estos agentes y las las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg. |
|--|---|---|

ANTICOAGULANTES

| | | |
|-----------|--|---|
| Warfarina | | Los niveles de S-warfarina pueden disminuir y conducir a una disminución de la anticoagulación debido a la inducción del CYP1A2 y CYP2C9 por el ritonavir. Sin embargo, en algunos pacientes con metabolismo aberrante, puede aumentar el efecto de la warfarina. Será necesario alterar la dosis de warfarina y debe controlarse exhaustivamente el INR. |
|-----------|--|---|

ANTICONVULSIVOS

| | | |
|----------------------------|--|--|
| Carbamazepina | La administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y carbamazepina puede conducir a una interacción de dos vías, con aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina (debido a la inhibición del CYP3A) y disminución de los niveles de lopinavir (debido a la inducción de la enzima hepática). | Debe evitarse la administración conjunta. Si se considera necesario, se deben controlar la eficacia clínica y la seguridad y, en lo posible, las concentraciones en plasma de la carbamazepina y el lopinavir. |
| Fenitoína | La administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y Fenitoína puede conducir a una interacción de dos vías, con aumento de los niveles de ambos lopinavir y Fenitoína (debido a la inducción de la enzima hepática). | Debe evitarse la administración conjunta. Si se considera necesario, se deben controlar la eficacia clínica y la seguridad y, en lo posible, las concentraciones en plasma de la Fenitoína y el lopinavir. |
| Lamotrigina (100 mg b.i.d) | Lamotrigina AUC ↓ 50% | Se deben controlar la eficacia y, en lo posible, la concentración plasmática de la lamotrigina. Puede ser necesario un aumento en la dosis de lamotrigina. |
| Fenobarbital | | Debe evitarse la administración conjunta, ya que puede producirse una disminución de los niveles de lopinavir debido a la inducción de la enzima hepática por parte del fenobarbital. Si la administración conjunta se considera necesaria, deben controlarse la eficacia y, en lo posible, los niveles plasmáticos del lopinavir. |
| Acido valproico | Probablemente no exista una interacción clínicamente relevante. | Deben controlarse la eficacia y la seguridad. Probablemente no sea necesario ajustar la dosis. |

ANTIDEPRESIVOS

| | | |
|--|---------------------------|--|
| Trazodona (50 mg dosis única, ritonavir 200 mg b.i.d.) | Trazodona AUC ↑ 2,4-veces | Si la trazodona se administra conjuntamente con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg, la combinación debe utilizarse con precaución, iniciando la trazodona en su dosis más baja y controlando la respuesta clínica y la tolerancia. |
|--|---------------------------|--|

| | | |
|-----------------------------|---|--|
| Simvastatina Lovastatina | | La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está contraindicada, ya que probablemente cause un aumento en los niveles plasmáticos de la simvastatina o la lovastatina y, por lo tanto, un mayor riesgo de rabdomiolisis. |
| Atorvastatina (20 mg q.d.) | Atorvastatina AUC ↑ 5,9-veces | Si se administra conjuntamente, debe utilizarse la dosis lo más baja posible de atorvastatina, y el paciente debe ser exhaustivamente controlado para verificar la eficacia y la seguridad. |
| Rosuvastatina (20 mg q.d.) | Rosuvastatina AUC ↑ 2,1-veces | Si se administra conjuntamente, debe utilizarse la dosis lo más baja posible de rosuvastatina, y el paciente debe ser exhaustivamente controlado para verificar la eficacia y la seguridad. |
| Pravastatina (20 mg q.d.) | Pravastatina AUC ↑ 33% | No es necesario un ajuste de la dosis. |
| Fluvastatina | No se prevé una interacción clínicamente relevante. | No es necesario un ajuste de la dosis. |

| | | |
|-------------------------|---|--|
| INMUNOSUPRESORES | | |
| Ciclosporina A | Luego de iniciar el tratamiento con un IP potenciado con ritonavir, será necesaria una reducción de la dosis de ciclosporina A al 5 - 20% de la dosis previa, para mantener los niveles de ciclosporina A dentro del rango terapéutico. | Administrar conjuntamente sólo si se puede controlar el nivel terapéutico de la ciclosporina. Deben reducirse las dosis de ciclosporina y controlar exhaustivamente las concentraciones plasmáticas. |
| Tacrolimus | La dosis de tacrolimus necesaria para mantener las concentraciones terapéuticas, con frecuencia ha sido <i><</i> 2% cuando se administra conjuntamente con un IP potenciado, comparado con tacrolimus cuando se administró sin IP. | Administrar conjuntamente sólo si se puede controlar el nivel terapéutico de la tacrolimus. Deben reducirse las dosis de tacrolimus y controlar exhaustivamente las concentraciones plasmáticas. |

| | | |
|---|--|--|
| ANTICONCEPTIVOS HORMONALES | | |
| Etinilestradiol 0,035 mg, Noretindrona 1 mg | Etinilestradio AUC ↓ 42% Noretindrona AUC ↓ 17% | Debido a la reducción en las concentraciones de etinilestradiol, la eficacia anticonceptiva puede verse alterada. Deberán utilizarse métodos anticonceptivos (adicionales) de barrera o no hormonales. |

| | | |
|--|------------------------------|--|
| INHIBIDORES DE LA FDE-5 | | |
| Sildenafil (100 mg dosis única, ritonavir 500 mg b.i.d.) | Sildenafil AUC ↑ 11-veces | Administrar en forma conjunta con precaución. Las dosis de sildenafil no deben exceder 25 mg en 48 horas.* |
| Tadalafil (20 mg dosis única, ritonavir 200 mg b.i.d.) | Tadalafil AUC ↑ 124% | Administrar en forma conjunta con precaución. Las dosis de tadalafil no deben exceder 10 mg en 72 horas.* |
| Vardenafil (5 mg dosis única, ritonavir 600 mg b.i.d.) | Vardenafil AUC ↑ 49-veces | La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está contraindicada. |

| | | |
|---|---|---|
| SEDANTES / HIPNOTICOS | | |
| Triazolam (0,125 mg dosis única, ritonavir 200 mg, 4 dosis) | Triazolam AUC ↑ > 20-veces (ningun estado de equilibrio) | La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg es probable que cause un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam; por lo tanto, está contraindicada. |
| Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam | | Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200 mg/50 mg co-administración puede dar lugar al aumento de las concentraciones plasmáticas de clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, y triazolam, a través de la inhibición de CYP3A, por lo que es contraindicado. |

| | | |
|-----------|--|---|
| Midazolam | Midazolam AUC(oral) ↑ 13-veces AUC (parenteral) ↑ 4-veces | La administración conjunta con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está contraindicada. La administración conjunta de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg con midazolam por vía parenteral debe realizarse en una unidad de terapia intensiva o instalación similar que asegure un control inicial exhaustivo y un tratamiento médico apropiado en caso de supresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse una dosis menor, especialmente si se administra más de una dosis de midazolam. |
|-----------|--|---|

| | | |
|------------|---|---|
| Alprazolam | El metabolismo del alprazolam fue inhibido luego del comienzo de la administración del ritonavir. Luego de utilizar ritonavir durante 10 días, no se observó ningún efecto inhibitorio. | Se justifica la precaución durante los primeros días cuando se administre conjuntamente alprazolam con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg antes que se desarrolle la inducción del metabolismo de alprazolam. |
| Oxazepam | Debido a la inducción de glucuronidación, puede aumentar el clearance del oxazepam. | Deberá controlarse la eficacia del oxazepam y aumentarse la dosis, si es necesario. |

| | | |
|--|--------------------------------|---|
| STEROIDES | | |
| Propionato de fluticasona, aerosol nasal (0,2 mg q.d, ritonavir 100 mg b.i.d.) | Fluticasona AUC ↑ 350-veces | No se recomienda la administración concomitante de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg y fluticasona u otros corticoides inhalados (p.ej. budesonida, mometasona) que son sustratos del CYP3A, excepto que los beneficios potenciales del tratamiento sean mayores a los riesgos de los efectos corticosteroides sistémicos. Debe preferirse el uso de corticoides que no son sustrato del CYP3A (p. ej. beclometasona). |
| Prednisolona (20 mg dosis única; ritonavir 200 mg b.i.d.) | Prednisolona AUC ↑ 30% | Deben controlarse la eficacia y los efectos adversos y ajustarse la dosis, si es necesario. |

| | | |
|--|---|--|
| MISCELÁNEO | | |
| Alfuzosina | Es probable que las las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg aumenten las concentraciones plasmáticas de la alfuzosina. | Debe evitarse esta combinación. |
| Dihidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergovina | | La administración conjunta de los derivados del ergot y las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está contraindicada ya que es probable que aumenten los niveles plasmáticos de los derivados del ergot. |
| Cisaprida | | La administración conjunta de los cisaprida y las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg está contraindicada ya que es probable que aumenten los niveles plasmáticos de los cisaprida. |
| Hierba de San Juan | | Los niveles séricos de lopinavir pueden disminuir debido al uso concomitante de la Hierba de San Juan. La administración conjunta está contraindicada. |

* Estas dosis se refieren al tratamiento en pacientes adultos. Sin embargo, la precaución por la interacción debe considerarse como relevante también cuando se trate a pacientes pediátricos.

Embarazo y Lactación

Embarazo: Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial no se conoce, pero los datos disponibles no confirman un potencial teratogénico en seres humanos. Las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir no deben utilizarse durante el embarazo si los beneficios no superan claramente a los riesgos.

Lactación: Los estudios en ratas han revelado que el lopinavir se excreta por la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Se recomienda que las madres con infección por VIH no amamenten a sus bebés bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del virus. Sólo en condiciones específicas podría considerarse que los beneficios de la lactancia materna superan a los riesgos. Deberán consultarse las normativas oficiales de tratamiento más recientes (p. ej. las establecidas por la OMS) antes de aconsejar a las pacientes acerca de este tema.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al considerar la capacidad del paciente para conducir automóviles u operar maquinarias debe tenerse en cuenta su estado clínico y el perfil de reacciones adversas de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg.

Reacciones adversas

La reacción adversa más frecuente asociada al tratamiento con Lopinavir fue la diarrea y, por lo general, tuvo una intensidad leve o moderada. También es frecuente la dislipidemia, incluyendo la hipertriglicémdia y la hipercolesterolemia, que pueden requerir un tratamiento con medicamentos o la discontinuación de la administración de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg.

Es importante notar que se han informado casos de pancreatitis en pacientes que reciben lopinavir potenciado con ritonavir. Además, excepcionalmente se ha informado un aumento en el intervalo PR durante la terapia con ritonavir potenciado.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas de intensidad moderada o grave, con relación posible o probable con Lopinavir/Ritonavir. Las reacciones adversas se presentan según la clase de órgano del sistema. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad: muy frecuentes (≥ 1 / 10), frecuentes (≥ 1 / 100 a <1 / 10), poco frecuentes (≥ 1 / 1.000 a <1 / 100) y raras (≥ 1 / 10.000 a <1 / 1.000).

| Reacciones adversas en estudios clínicos en pacientes adultos | | |
|---|------------------------------|---|
| Clase (sistema/órgano) | Frecuencia | Reacción adversa |
| | Muy frecuentes (Grado 3 ó 4) | Aumento de triglicéridos en sangre, aumento de colesterol en sangre, aumento de gammaglutamiltransferasa |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes (Grado 3 ó 4) | Aumento de glucosa en sangre, aumento de amilasa en sangre, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de alanina aminotransferasa, alteraciones en las pruebas de función hepática |
| | Poco frecuentes | Disminución de la tolerancia a la glucosa, aumento de la bilirrubina, descenso del aclaramiento renal de creatinina, aumento de la lipasa, aumento de peso, pérdida de peso, alteraciones de los niveles hormonales, alteraciones en las pruebas analíticas |
| | Raras | Aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea |
| Trastornos cardíacos | Poco frecuentes | Infarto de miocardio ¹ , palpitaciones |
| | Raras | Bloqueo auriculoventricular |

| | | |
|--|-----------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Poco frecuentes | Anemia, leucopenia y linfadenopatía |
| | Raras | Esplenomegalia |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Cefalea, parestesia |
| | Poco frecuentes | Síndrome extrapiramidal, migraña, parálisis facial, encefalopatía, mareos, amnesia, coordinación anormal, hiperfonía, neuropatía, neuropatía periférica, somnolencia, temblor, aguesia, disgeusia, disquinesia |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Visión anormal |
| Trastornos del oído y del laberinto | Poco frecuentes | Tinnitus |
| | Raras | Vértigo, hiperacusia |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuentes | Edema pulmonar, disnea, tos |
| | Muy frecuentes | Diarrea |
| | Frecuentes | Náusea, vómitos, dolor abdominal, deposiciones anormales, dispepsia, flatulencia, alteraciones gastrointestinales |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuentes | Colitis hemorrágica, pancreatitis ² , enterocolitis, esofagitis, estreñimiento, inconciencia fecal, distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, sequedad de boca, disfagia, eructos, gastritis, úlceras bucales, estomatitis, periodontitis |
| | Raras | Hemorroides |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Nefrolitiasis, nefritis, albuminuria, hipercalcinauria, alteraciones de la orina. |
| | Frecuentes | Erupción ³ , lipodistrofia adquirida, acné |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Alopecia, eczema, dermatitis exfoliativa, erupción maculopapular, dermatitis alérgica, sequedad de piel, alteraciones en las uñas, prurito, seborrea, decoloración de la piel, úlceras de piel, incremento en la sudoración, estrías en la piel |
| | Raras | Capilaritis idiopática |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Poco frecuentes | Artralgia, osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, artropatía |
| Trastornos endocrinos | Poco frecuentes | Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hipogonadismo masculino |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Poco frecuentes | Diabetes mellitus, deshidratación, acidosis láctica, edema, aumento del apetito, obesidad, anorexia, hiperuricemia, hipocolesterolemia, lipomatosis, hiperuricemia, hipovitaminosis |
| | Raras | Hipofosfatemia, disminución del apetito |
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuentes | Gastroenteritis, otitis media, bronquitis, sinusitis, sialadenitis, furunculosis, infección bacteriana, infección vírica, faringitis, gripe, rinitis |
| | Raras | Celulitis, foliculitis, absceso perineal |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | Poco frecuentes | Neoplasma benigno de piel |
| Trastornos vasculares | Poco frecuentes | Hipertensión, tromboflebitis, trombosis venosa profunda, vasculitis, venas varicosas, angiopatía |
| | Frecuentes | Astenia, dolor |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Poco frecuentes | Dolor torácico, dolor torácico subesternal, escalofríos, fiebre, malestar general, edema periférico, edema facial, interacción con fármacos, quistes |
| Trastornos del sistema inmunológico | Poco frecuentes | Hipersensibilidad a los fármacos |
| | Raras | Síndrome de Reconstitución Inmune |
| Trastornos hepatoiliares | Poco frecuentes | Hepatitis, colelitiasis, depósitos hepáticos grasos, hepatomegalia, molestias en el hígado |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Amenorrea, menorragia , eyaculación anormal, impotencia, aumento de las mamas, ginecomastia |
| | Frecuentes | Insomnio |
| Trastornos psiquiátricos | Poco frecuentes | Agitación, ansiedad, confusión, depresión, inestabilidad afectiva, sueños anómalos, disminución de la libido, nerviosismo, pensamientos anómalos |

¹ Esta reacción tuvo un desenlace mortal.

² Ver sección: pancreatitis y lípidos.

Pacientes pediátricos

En los niños a partir de dos años, la naturaleza del perfil de seguridad es similar al observado en los adultos.

| Reacciones adversas en ensayos clínicos en pacientes pediátricos | | |
|---|--------------------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Frecuentes | Infección vírica |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Perversión del sabor |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Estreñimiento, vómitos, pancreatitis* |
| Trastornos hepatoiliares | Frecuentes | Hepatomegalia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción cutánea, sequedad de la piel |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Frecuentes | Fiebre |
| Investigaciones | Frecuentes (Grado 3 ó 4) | Aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada, disminución de la hemoglobina, disminución de las plaquetas, aumento del sodio, aumento del potasio, aumento del calcio, aumento de la bilirrubina, aumento de la ALT, aumento de la AST, aumento del colesterol total, aumento de la amilasa, aumento del ácido úrico, disminución del sodio, disminución del potasio, disminución del calcio, disminución de los neutrófilos |

* Ver sección: pancreatitis y lípidos.

Experiencia pos-comercialización

Se han descrito hepatitis y, en casos muy infrecuentes, ictericia en los pacientes que reciben tratamiento con Lopinavir/Ritonavir en presencia o en ausencia de factores de riesgo identificables de la hepatitis.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme. Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo aceptados, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado. Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa.

| |
|--|
| Sobredosis |
| Hasta la fecha, la experiencia de sobredosis aguda con Lopinavir/Ritonavir en los seres humanos es limitada. |

Los signos clínicos adversos observados en los perros consistieron en salivación, emesis y diarrea o heces anormales. Los signos de toxicidad observados en ratones, ratas o perros consistieron en disminución d la actividad, ataxa, emaciación, deshidratación y temblores.

No existe un antídoto específico para la sobredosis con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg. El tratamiento de la sobredosis con las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg, debe consistir en medidas de apoyo generales, como la vigilancia de las constantes vitales y la observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, debe conseguirse la eliminación del principio activo no absorbido mediante emesis o lavado gástrico. También puede emplearse la administración de carbón activado para ayudar en la eliminación del principio activo no absorbido. Dado que Lopinavir y Ritonavir Tabletas presentan una elevada fijación a las proteínas, es improbable que la diálisis resulte beneficiosa en la eliminación significativa de los principios activos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteasa. Código ATC: J05AE06

Mecanismo de acción: El lopinavir proporciona la actividad antiviral de las Tabletas de Lopinavir/Ritonavir 200mg/50mg. El lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y del VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH impide la fragmentación de la poliproteína gag-pol, lo que causa la producción de virus inmaduro y no infeccioso.

Actividad antiviral *in vitro*: Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a las cepas clínicas y de laboratorio de HIV en líneas de células linfoblásticas infectadas de forma aguda y en linfocitos de sangre periférica, respectivamente. En ausencia de suero humano, el IC_{50} media de suero humano, la IC_{50} media de laboratorio diferentes fue 19 nM. En ausencia y presencia del 50% de suero humano, la IC_{50} media de lopinavir frente a HIV-1HIB en células M14 fue 17 nM y 102 nM, respectivamente. En ausencia de suero humano, el IC_{50} media de lopinavir fue 6,5 nM frente a varios aislados clínicos de VIH-1. El lopinavir también tiene una actividad *in vitro* contra el VIH-2 con valores medios de IC_{50} similares a aquellos observados en el VIH-1.

Actividad viral según la resistencia genotipo/fenotipo: La resistencia de povd en el tratamiento de pacientes no tratados previamente (naïve) con fracaso previo en la terapia del virus natural con lopinavir potenciado con ritonavir en combinación con NRTI es poco frecuente, siempre que la carga viral del paciente sea controlada regularmente (p. ej. 2 a 4 veces por año, después de alcanzar niveles no detectables de ARN del VIH). Por ejemplo, en el ensayo farmacodinámico de fase tres de lopinavir potenciado con ritonavir (Kaletra)[®] 0/51 pacientes en los que fracasó la terapia tuvieron mutaciones en la resistencia del inhibidor de la proteasa emergente. La falta de resistencia a lopinavir fue confirmada por análisis fenotípicos. También, el nivel de resistencia a la terapia de base ha sido menor en los pacientes no tratados previamente (naïve) que fracasaron con la terapia de lopinavir potenciado con ritonavir, cuando se comparó con regímenes que no incluyen un IP potenciado con ritonavir.

En pacientes en los que previamente fracasó la terapia con inhibidores de proteasa, puede ocurrir un aumento de la falla virológica. Han aparecido con más frecuencia mutaciones V82A, I54V y M46I. También han ocurrido mutaciones L33F, I50V, V32I y I47V/A.

Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes que habían fallado al tratamiento con uno o más inhibidores de proteasa. Dentro de este panel, las siguientes mutaciones de la proteasa del VIH se asociaron con una sensibilidad reducida *in vitro* a lopinavir: L10F/I/R/V, K20M/R, L24I, M46L/L, F53L, I54L/T/V, L63R A71V/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M. La CE_{50} media de lopinavir frente a aislados con 0 - 3, 4 - 5, 6 - 7 y 8 - 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8, 2,7, 13,5 y 44,0 veces más alta que la CE_{50} frente al tipo salvaje de VIH, respectivamente. Además, contenían una media de 3 mutaciones en los aminoácidos en las posiciones 20, 24, 46, 53, 71 y 90. Además de las mutaciones ya mencionadas, en aislados de pacientes con rebrotes de la carga viral tratados con inhibidores de la proteasa, que recibían tratamiento previo con ritonavir potenciado con lopinavir se han observado mutaciones V32I y I47A con disminución de la susceptibilidad al lopinavir.

En estudios de pacientes tratados con IP, pacientes no tratados previamente con NHRTI que recibieron tratamiento que incluía ritonavir potenciado con lopinavir, efavirenz y NRTI, la carga viral plasmática de ARN del HIV de 400 copias /ml se observó en 93% (25/27), 73% (11/15) y 25% (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una disminución de la susceptibilidad al lopinavir <10 veces, de 10 a 40 veces, y >40 veces respectivamente.

La resistencia clínicamente relevante al lopinavir requiere la acumulación de mutaciones de resistencia en la proteasa del VIH. Varios algoritmos de genotipos de resistencia han sido propuestos para la cuantificación del grado de resistencia fenotípica al lopinavir, y para predecir la respuesta clínica al lopinavir en los pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa. Uno de éstos, la puntuación lopinavir-ATU, incluye mutaciones en los siguientes codones de la proteasa: 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 y 84.

Con el aumento de la resistencia al lopinavir, la resistencia a otros inhibidores de la proteasa también aumentará en grado variable, dependiendo del patrón de resistencia de las mutaciones. Los virus con resistencia clínicamente relevante al lopinavir son a menudo susceptibles al darunavir o tipranavir (por favor remitirse a las especificaciones de los productos que contienen darunavir o tipranavir para obtener información adicional de los predictores genotípicos de respuesta).

Tabla 1 Valores clínicos límite para la disminución de la actividad de lopinavir potenciado con ritonavir según el genotipo y fenotipo basal del virus

| | | | |
|---|-----------------------|-----------------------------|-------------|
| | Actividad no afectada | Disminución de la actividad | Resistencia |
| Puntuación LPV-ATU ¹ | 0-2 | 3-5 | ≥ 6 |
| No. de mutaciones | | | |
| Fenotipo clínico límite (cambio de multiplicación) ² | <10 | 10-50 | >60 |

¹: Codones 10, 20, 24, 33, 36, 47, 48, 54, 82 y 84

²: Estos son valores aproximados; véase el texto más arriba. Ensayo: Antivirograma, Viroc

Eficacia clínica: El lopinavir potenciado con ritonavir ha sido ampliamente estudiado en el tratamiento de los pacientes naïve y en pacientes tratados, tanto adultos como niños. En varios estudios de tratamiento de adultos naïve, la combinación de lopinavir potenciado con ritonavir y 2 NRTI ha producido porcentajes

de respuesta (p.ej. carga viral plasmática > 400 o > 50 copias/ml) en la población ITT en el rango de 70-80% a las 48 semanas. En los pacientes previamente tratados, el porcentaje de respuesta varía según la actividad del régimen de fondo y la sensibilidad del virus al lopinavir (véase más arriba).

Uso pediátrico

El estudio M98-940 es un estudio abierto de la formulación líquida de Lopinavir/Ritonavir en 100 pacientes pediátricos no tratados previamente (44%) y previamente tratados (56%). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Los pacientes se aleatorizaron a 230 mg lopinavir/57,5 mg ritonavir por m² o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m². Los pacientes no tratados previamente también recibieron inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes tratados previamente recibieron nevirapina y hasta dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos. Se evaluó la seguridad, eficacia y perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento en cada paciente. Posteriormente, todos los pacientes continuaron con la dosis de 300/75 mg por m². Los pacientes tenían una edad media de 5 años (rango 6 meses a 14 años) con células CD4 fue menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio inicial de células CD4 fue 838 células / mm³ y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7log₁₀ copias/ml. Durante las 48 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes con ARN del VIH <400 copias / ml fue del 84% para pacientes no tratados previamente antirretroviral y el 75% de los pacientes experimentaron antirretrovirales y el aumento medio desde la base en el recuento de células CD4 fue 404 células / mm³ y 284 células / mm³ respectivamente.

Efectos en el electrocardiograma: Se evaluó el intervalo QTcF en un estudio aleatorizado, cruzado, controlado con placebo y activo (moxifloxacina 400 mg una vez por día) en 39 adultos sanos, con 10 mediciones a lo largo de 12 hs en el día 3. La diferencia media máxima (límite de confianza superior del 95%) en el QTcF con el placebo fueron 3,6 (6,3) y 13,1 (15,8) para 400/100 mg dos veces por día y con dosis supratarapéutica de 800/200 mg dos veces por día de ritonavir potenciado con lopinavir, respectivamente. Los dos regímenes resultaron en exposiciones de 1 a 3 aproximadamente 1,5 y 3 veces más altas que las observadas con las dosis recomendadas de una o dos veces al día LPV/r en estado de equilibrio. Ningún paciente tuvo un aumento en el QTcF de ≥ 60 ms respecto del valor basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral de potencial relevancia clínica de 500 ms.

Una moderada prolongación del intervalo PR se notó también en los sujetos que recibieron lopinavir/ritonavir en el mismo estudio el día 3. Los cambios promedio respecto del nivel basal en el intervalo PR estuvieron en el rango entre 11,6 y 24,4 ms durante el intervalo de 12 horas luego de recibir la dosis. El intervalo PR máximo fue 286 ms y no se observaron bloques cardíacos de segundo ni de tercer grado.

Propiedades farmacocinéticas

Lopinavir se metaboliza principalmente y por completo por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los estudios, la administración de Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg, dos veces al día, produjo unas concentraciones plasmáticas medias en equilibrio estacionario 15 a 20 veces mayores que las de ritonavir en pacientes infectados por VIH. Los niveles plasmáticos de ritonavir son menores del 7% de los obtenidos con la dosis de 600 mg de ritonavir dos veces al día. La CE_{50} antiviral de lopinavir *in vitro* es aproximadamente 10 veces menor que la de ritonavir. Por tanto, la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir se debe a lopinavir.

Absorción

No se ha establecido la absoluta biodisponibilidad del lopinavir en su fórmula conjunta con ritonavir en seres humanos.

Luego de la administración de una dosis única de una fórmula de lopinavir 200 mg/ritonavir 50 mg en voluntarios sanos en condiciones de ayuno, la media (± DE) de la concentración plasmática máxima de lopinavir fue 3,9 ± 1,9 µg/ml, el valor correspondiente al AUC fue 33,9 ± 20,2 µg·h/ml y para el $t_{1/2}$ fue 3,5 ± 1,2 horas.

La media (± DE) de la concentración plasmática máxima del ritonavir fue 0,18 ± 0,10 µg/ml, el valor correspondiente al AUC fue 1,49 ± 0,85 µg·h/ml y para el $t_{1/2}$ fue 3,7 ± 1,0 horas.

Distribución

En el estado de equilibrio, el lopinavir se fija aproximadamente en el 98 al 99% a las proteínas del suero. El lopinavir se fija a la alfa-1-ácido glucoproteína (AAG) y a la albúmina; sin embargo, tiene una afinidad más alta por la AAG. Se ha detectado lopinavir en el líquido cefalorraquídeo en concentraciones que exceden el CI_{50} de virus naturales y se ha demostrado que reduce el ARN del VIH en el líquido cefalorraquídeo.

Biotransformación

Los experimentos *in vitro* indican que el lopinavir tiene principalmente metabolismo oxidativo. El lopinavir es metabolizado extensamente por el sistema del citocromo hepático P450, especialmente por la isoenzima CYP3A. El ritonavir es un potente inhibidor de la CYP3A que inhibe el metabolismo del lopinavir y, por lo tanto, aumenta las concentraciones plasmáticas de lopinavir. Se han identificado al menos 13 metabolitos de lopinavir, dos de los cuales son activos; sin embargo, se encuentran en niveles muy bajos. Se ha comprobado que el ritonavir induce enzimas metabólicas, lo que produce la inducción de su propio metabolismo y probablemente la inducción del metabolismo del lopinavir. Las concentraciones predeis de lopinavir disminuyen con el tiempo con la administración de varias dosis, estabilizándose después de aproximadamente 10 días a dos semanas.

Eliminación

Luego de administrar lopinavir con ritonavir radiomarcados, se halló aproximadamente el 10% y el 83% de una dosis administrada, en orina y materia fecal. Luego de múltiples dosis, se excreta en la orina sin cambios menos del 3% de la dosis de lopinavir. La semivida efectiva (de máxima a mínima) del lopinavir en un intervalo entre dosis de 12 hs promedio 5 a 6 horas, y el clearance oral aparente (CL/F) del lopinavir es 6 a 7 l/h.

Poblaciones especiales

Pediátricos: Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de lopinavir/ritonavir 300/75 mg/m² dos veces al día y 230/57,5 mg/m² dos veces al día en un total de 53 pacientes pediátricos en un rango de edad de 6 meses a 12 años. Con el régimen de 230/57,5 mg/m