

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy 100 mg / 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy 200 mg / 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

100 mg / 25 mg:

Cada comprimido recubierto contiene 100 mg de lopinavir co-formulado con 25 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Excipientes con efecto conocido: lactosa (186,50 mg)

200 mg / 50 mg:

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de lopinavir co-formulado con 50 mg de ritonavir como potenciador farmacocinético.

Excipientes con efecto conocido: lactosa (373,00 mg)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

100 mg / 25 mg:

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo pálido, oblongos, marcados con “LR 1” en una cara y planos en la otra. Los comprimidos hacen 16,1 mm \pm 0,3 mm de largo y 8,3 mm \pm 0,3 mm de ancho.

200 mg / 50 mg:

Comprimidos recubiertos con película, de color amarillo pálido, oblongos, marcados con “LR 2” en una cara y planos en la otra. Los comprimidos hacen 20,4 mm \pm 0,3 mm de largo y 10,6 mm \pm 0,3 mm de ancho.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy está indicado, en combinación con otros medicamentos antirretrovirales, para el tratamiento de adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). La elección de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy para tratar pacientes infectados por el VIH-1 tratados previamente con inhibidores de proteasa debe basarse en la resistencia viral individual y en las terapias previas del paciente (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy debe prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH.

Los comprimidos de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar.

Posología

Uso en adultos y adolescentes: la dosis habitual recomendada de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy comprimidos es de 400/100 mg (dos comprimidos de 200/50 mg), dos veces al día, administrado con o sin alimentos. En pacientes adultos, en los casos en los que se considera necesario administrar la dosis en una vez al día para el control del paciente, se puede administrar Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy comprimidos

como 800/200 mg (cuatro comprimidos de 200/50 mg) una vez al día con o sin alimentos. El uso del régimen de una vez al día debe limitarse a aquellos pacientes adultos que tengan muy pocas mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa (IP) (por ej. menos de tres mutaciones de l inhibidor de la proteasa en línea con los resultados del ensayo clínico, para una descripción completa de la población ver sección 5.1) y se debe tener en cuenta el riesgo de una menor sostenibilidad de la supresión virológica (ver sección 5.1) y un riesgo mayor de sufrir diarrea (ver sección 4.8) comparado con la dosis estándar recomendada de dos veces al día.

Uso en pediatría (niños mayores de 2 años):

La dosis para adultos de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy comprimidos (400/100 mg dos veces al día) se puede utilizar en niños de 40 kg o más o con una área de superficie corporal (ASC)* mayor de 1,4 m². Para niños de 40 kg o menos o con una ASC* entre 0,5 y 1,4 m² y capaces de tragar comprimidos, consultar la ficha técnica de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy 100/25 comprimidos. Para niños incapaces de tragar comprimidos, consultar las tablas de dosificación que se presentan a continuación.

Debe evaluarse la capacidad de los bebés y niños pequeños para tragar comprimidos intactos antes de prescribir Lopinavir / ritonavir comprimidos. Si el niño no es capaz de tragar un comprimido de lopinavir / ritonavir, se debe prescribir la formulación en solución oral. No se ha evaluado la dosificación de una vez al día en los pacientes pediátricos.

La siguiente tabla contiene la pauta de dosificación de Lopinavir / ritonavir 100/25 mg comprimidos en función de la área de superficie corporal.

Pauta de dosificación pediátrica	
Área de superficie corporal (m ²)	Número recomendado de comprimidos de 100 mg/25 mg tomados dos veces al día.
≥ 0,5 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)

Si es más conveniente para el paciente, se puede considerar la toma de los comprimidos de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy 200/50 mg en monoterapia o en combinación con Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy comprimidos 100/25 para conseguir la dosis recomendada.

*El área de superficie corporal se puede calcular mediante la siguiente ecuación:

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

Niños menores de 2 años: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Lopinavir / Ritonavir en niños menores de 2 años de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2, pero no se debe establecer una posología recomendada.

Terapia concomitante: Efavirenz o nevirapina.

La siguiente tabla contiene la pauta de dosificación según el ASC para Lopinavir / Ritonavir comprimidos cuando se usa en niños en combinación con efavirenz o nevirapina.

Pauta de Dosificación Pediátrica cuando se administra de forma concomitante con efavirenz o nevirapina	
Área de superficie corporal (m ²)	Dosis (mg) recomendada de lopinavir/ritonavir dos veces al día. La dosis adecuada se puede alcanzar con las dos presentaciones disponibles de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy compimidos: 100/25 mg y 200/50 mg.*

≥ 0.5 a < 0.8	200/50 mg
≥ 0.8 a < 1.2	300/75 mg
≥ 1.2 a < 1.4	400/100 mg
≥ 1.4	500/125 mg

* Lopinavir / ritonavir comprimidos no se debe masticar, romper o machacar.

Insuficiencia hepática: en pacientes infectados por VIH con insuficiencia hepática leve a moderada, se ha observado un aumento en la exposición a lopinavir del 30% aproximadamente, aunque no se espera que sea clínicamente relevante (ver sección 5.2). No hay datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. Lopinavir / Ritonavir no debe administrarse a estos pacientes (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal: ya que el aclaramiento renal de lopinavir y ritonavir es insignificante, no se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia renal. Dado que lopinavir y ritonavir se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Forma de administración

Los comprimidos de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy se administran por vía oral y se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Los comprimidos de Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave.

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir / Ritonavir no debería administrarse conjuntamente con medicamentos cuyo aclaramiento dependa en gran medida del CYP3A y para los que un aumento de las concentraciones plasmáticas esté asociado con efectos graves y/o que supongan una amenaza para la vida. Estos medicamentos incluyen:

Grupo terapéutico del medicamento	Medicamentos dentro del grupo terapéutico	Razón
Aumento de los niveles del medicamento concomitante		
Antagonistas Alfa1-adrenérgicos	Alfuzosina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina que puede conducir a una hipotensión grave. La administración concomitante con alfuzosina está contraindicada (ver sección 4.5).
Antiarrítmicos	Amiodarona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias u otras reacciones adversas graves.
Antibióticos	Ácido fusídico	Aumento de las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico. La administración concomitante de ácido fusídico está contraindicada en infecciones dermatológicas (ver sección 4.5).
Antihistamínicos	Astemizol, terfenadina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves debidas a estos agentes.
Antipsicóticos/ Neurolépticos	Pimozida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de pimozida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de alteraciones hematológicas graves, u otros efectos adversos graves debidos a este agente.

Alcaloides del cornezuelo	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de derivados ergotamínicos que conduce a toxicidad ergotamínica aguda, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agentes para la motilidad GI	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida. Por lo tanto, aumenta el riesgo de arritmias graves debidas a este agente.
Inhibidores de la HMG Co-A Reductasa	Lovastatina, simvastatina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina; por lo tanto, aumenta el riesgo de miopatía, incluyendo rabiomólisis (ver sección 4.5).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	Sildenafil	Contraindicado cuando se utiliza sólo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil. Por lo tanto, aumenta el potencial de reacciones adversas asociadas a sildenafil (que incluyen hipotensión y síncope). Ver secciones 4.4 y 4.5 para administración conjunta de sildenafil en pacientes con disfunción eréctil.
	Vardenafilo	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafilo (ver sección 4.4 y 4.5).
Sedantes/hipnóticos	Midazolam oral, triazolam	Aumento de las concentraciones plasmáticas de midazolam oral y triazolam. Por lo tanto, aumenta el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria debida a estos agentes. Se debe tener precaución al administrar midazolam por vía parenteral (ver sección 4.5.).
Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir		
Medicamentos a base de plantas	Hierba de San Juan	Con preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) existe riesgo de disminuir las concentraciones plasmáticas y los efectos clínicos de lopinavir y ritonavir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes con patologías coexistentes

Insuficiencia hepática: no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Lopinavir / Ritonavir en pacientes con trastornos hepáticos subyacentes significativos. Lopinavir / Ritonavir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3). Los pacientes con hepatitis B o C crónica tratados con terapia antirretroviral combinada tienen un mayor riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales. En caso de administrar un tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, consultar la ficha técnica de estos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente, incluyendo hepatitis crónica, presentan una mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento antirretroviral combinado y deben ser controlados según la práctica estándar. Si hay pruebas de que empeora la hepatopatía en estos pacientes, debe valorarse la interrupción temporal o definitiva del tratamiento.

Se han notificado valores elevados de las transaminasas con o sin niveles elevados de bilirubina en mono infectados por VIH-1 y en individuos tratados para profilaxis post-exposición tan pronto como 7 días después del inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir en combinación con otros agentes antirretrovirales. En algunos casos la disfunción hepática fue grave.

Se deben hacer tests de laboratorio antes del inicio de la terapia con lopinavir/ritonavir y se debe realizar una estrecha monitorización durante el tratamiento.

Insuficiencia renal: ya que el aclaramiento renal de lopinavir y ritonavir es insignificante, no se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas en pacientes con insuficiencia renal. Dado que lopinavir y ritonavir se unen ampliamente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen significativamente por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Hemofilia: se han notificado casos de aumento de hemorragias, incluyendo hematomas espontáneos de piel y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se ha suplementado con Factor VIII. En más de la mitad de los casos notificados se continuó el tratamiento con inhibidores de proteasa, o se retomó si el tratamiento se había interrumpido. Se ha sugerido una relación causal, aunque no se ha elucidado el mecanismo. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser advertidos del riesgo de aumento de hemorragias.

Aumento de lípidos

El tratamiento con Lopinavir / Ritonavir ha producido aumentos, algunas veces notables, en la concentración de colesterol total y triglicéridos. Se deben realizar controles de triglicéridos y colesterol antes del inicio del tratamiento con Lopinavir / Ritonavir y a intervalos periódicos durante el mismo. Se requiere especial precaución en pacientes con valores basales altos y con historia de trastornos lipídicos. Los trastornos lipídicos deben tratarse según el criterio clínico (ver sección 4.5 para más información sobre las interacciones potenciales con inhibidores de la HMG-CoA reductasa).

Pancreatitis

Se han descrito casos de pancreatitis en pacientes tratados con Lopinavir / Ritonavir, incluyendo los que desarrollaron hipertrigliceridemia. En la mayoría de estos casos, los pacientes tenían una historia previa de pancreatitis y/o tratamiento concomitante con otros medicamentos asociados con la pancreatitis. El aumento marcado de triglicéridos es un factor de riesgo para el desarrollo de la pancreatitis. Los pacientes con enfermedad por VIH avanzada pueden tener riesgo de desarrollar pancreatitis o aumento de triglicéridos.

Debe considerarse el diagnóstico de pancreatitis si aparecen síntomas clínicos (náusea, vómitos, dolor abdominal) y alteraciones en los valores de laboratorio (tales como aumento de los valores de lipasa y amilasa sérica) indicativos de pancreatitis. Debe evaluarse a estos pacientes y suspender el tratamiento con Lopinavir / Ritonavir si se ha diagnosticado una pancreatitis (ver sección 4.8).

Hiperglucemia

Se ha descrito la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus, hiperglucemia o exacerbaciones de diabetes mellitus preexistente en pacientes tratados con inhibidores de proteasa. En algunos de ellos la hiperglucemia fue grave y en algunos casos estuvo también asociada con cetoacidosis. En muchos pacientes aparecían otras patologías como factor de confusión, algunas de las cuales requirieron tratamiento con medicamentos que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa y alteraciones metabólicas

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia), en pacientes con infección por VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias de estos acontecimientos a largo plazo. El conocimiento sobre el mecanismo es incompleto. Se ha propuesto como hipótesis una posible conexión entre la lipomatosis visceral y el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IPs) y entre la lipoatrofia y el tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). 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 (ver sección 4.8).

Síndrome de Reconstitución Inmune

Cuando se inicia una terapia antirretroviral combinada (TARC) en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar cuadros clínicos graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio de la terapia antirretroviral combinada. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y recurrir al tratamiento cuando sea necesario.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de etanol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado).

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 asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. Se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3er grado en pacientes en tratamiento con lopinavir/ritonavir con 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 conocido (como verapamilo o atazanavir). Lopinavir / Ritonavir se debe usar con precaución en estos pacientes (ver sección 5.1).

Interacciones con medicamentos

Lopinavir / Ritonavir contiene lopinavir y ritonavir, inhibidores ambos de la isoforma CYP3A del P450. Es probable que Lopinavir / Ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que se metabolizan fundamentalmente por el CYP3A. Estos aumentos de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados conjuntamente pueden intensificar o prolongar su efecto terapéutico y reacciones adversas (ver secciones 4.3 y 4.5).

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 como son los inhibidores de proteasa pueden aumentar la exposición a bedaquilina, lo que podría potencialmente aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con bedaquilina. Por tanto, se debe evitar el uso de bedaquilina en combinación con lopinavir/ritonavir. Sin embargo, en caso de que los beneficios compensen el riesgo, el uso concomitante de bedaquilina con lopinavir/ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con realización de electrocardiogramas más frecuentes así como control de las transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).

Se debe evitar la administración concomitante con colchicina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.5).

La combinación de Lopinavir / Ritonavir con:

- tadalafilo, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, no se recomienda (ver sección 4.5);
- ácido fusídico en infecciones osteoarticulares, no se recomienda (ver sección 4.5);
- salmeterol no se recomienda (ver sección 4.5).
- rivaroxaban no está recomendado (ver sección 4.5).

No se recomienda la combinación de Lopinavir / Ritonavir con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se deberá administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización. Se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis cuando se utiliza Lopinavir / Ritonavir con rosuvastatina. Si estuviese indicado un tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina (ver sección 4.5).

Inhibidores de la PDE5: hay que tener un especial cuidado cuando se prescriba sildenafil o tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes que reciben Lopinavir / Ritonavir. Cuando se administran estos medicamentos conjuntamente con Lopinavir / Ritonavir se espera que aumenten considerablemente sus concentraciones y puede dar lugar a reacciones adversas tales como hipotensión, síncope, cambios en la visión y erección prolongada (ver sección 4.5). El uso concomitante de avanafil o vardenafil y lopinavir / ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3). El uso concomitante de sildenafil prescrito para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con Lopinavir / Ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3).

Se debe tener especial precaución cuando se prescribe Lopinavir / Ritonavir y medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT como: clorfeniramina, quinidina, eritromicina y claritromicina. De hecho, Lopinavir / Ritonavir podría aumentar las concentraciones de los medicamentos administrados conjuntamente, lo que podría resultar en un aumento de las reacciones adversas cardiovasculares asociadas a éstos. En los ensayos preclínicos con Lopinavir / Ritonavir se han registrado efectos cardíacos; por tanto, no se puede descartar que Lopinavir / Ritonavir produzca potencialmente efectos adversos cardíacos (ver secciones 4.8 y 5.3).

No se recomienda la coadministración de Lopinavir / Ritonavir y rifampicina. Rifampicina en combinación con Lopinavir / Ritonavir produce una disminución significativa en las concentraciones de lopinavir, lo que puede dar lugar a una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Se puede alcanzar una exposición adecuada a lopinavir/ritonavir si se utiliza una dosis más alta de Lopinavir / Ritonavir, pero con un mayor riesgo de toxicidad hepática y gastrointestinal. Por tanto, la coadministración se debe evitar a menos que se considere estrictamente necesario (ver sección 4.5).

No se recomienda el uso concomitante de Lopinavir / Ritonavir y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por el CYP3A4 tales como budesonida, salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5)

Otras

Lopinavir / Ritonavir no es una cura para la infección por VIH ni para el SIDA. A pesar de que se ha comprobado que una eficiente supresión viral con tratamiento antirretroviral reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión. Las personas que estén tomando Lopinavir / Ritonavir pueden aún desarrollar infecciones u otras patologías asociadas con la infección por VIH y SIDA.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy contiene lopinavir y ritonavir, que son ambos inhibidores de la isoforma CYP3A del P450 *in vitro*. La administración conjunta de Lopinavir / Ritonavir 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. Lopinavir / Ritonavir, a concentraciones terapéuticas, no inhibe CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1, CYP2B6 o CYP1A2 (ver sección 4.3).

Se ha observado *in vivo* que Lopinavir / Ritonavir induce su propio metabolismo y aumenta la biotransformación de algunos fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) 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 4.3.

Todos los estudios de interacción, a menos que se indique de otra manera, se realizaron utilizando cápsulas de lopinavir / ritonavir, cosa que produce aproximadamente un 20 % menos de exposición de lopinavir que los comprimidos de 200/50 mg.

En la tabla adjunta se enumeran las interacciones conocidas y las teóricas con los principales antirretrovirales y productos medicinales no antirretrovirales.

Tabla de interacciones

En la tabla que se adjunta a continuación se enumeran las interacciones entre Lopinavir / Ritonavir y los medicamentos administrados conjuntamente (el incremento se indica como “↑”, el decremento como “↓”, si no se modifica como “↔”, una vez al día como “1vD”, dos veces al día como “2vD” y tres veces al día “3vD”).

A menos que se indique, los estudios detallados abajo han sido realizados con la dosis recomendada de lopinavir/ritonavir (i.e. 400/100 mg dos veces al día).

Fármaco administrado conjuntamente, por, área terapéutica	Efectos sobre los niveles del fármaco Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, Cmax, Cmin Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la administración conjunta con lopinavir / ritonavir
Agentes antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleosídicos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
Estavudina, Lamivudina	Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Abacavir, Zidovudina	Abacavir, Zidovudina: Lopinavir / ritonavir induce la glucuronidación, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de zidovudina y abacavir.	Se desconoce la importancia clínica de la reducción de las concentraciones de abacavir y de la zidovudina.
Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51% Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis. Concentraciones más elevadas de tenofovir pueden potenciar las reacciones adversas asociadas a tenofovir, incluyendo trastornos renales.
<i>Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		

Efavirenz, 600 mg 1vD	Lopinavir: AUC: ↓ 20% Cmax: ↓ 13% Cmin: ↓ 42%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Lopinavir / Ritonavir comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
Efavirenz, 600 mg 1vD (Lopinavir/ritonavir 500/125 mg 2vD)	(Comparado con 400/100 mg 2vD administrado sólo)	Lopinavir / ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con efavirenz.
Nevirapina 200 mg 2vD	Lopinavir: Las concentraciones ↓ AUC: ↓ 27% Cmax: ↓ 19% Cmin: ↓ 51%	Se debe considerar un aumento de la dosis de Lopinavir / ritonavir comprimidos a 500/125 mg dos veces al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina. Lopinavir / ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con nevirapina.
<i>Antagonista HIV CCR5</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% Cmax: ↑ 97% Debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	La dosis de maraviroc debe disminuirse a 150 mg dos veces al día durante el uso concomitante con lopinavir / ritonavir 400/100 mg dos veces al día..
<i>Inhibidor de la integrasa</i>		
Raltegravir	Raltegravir: AUC: ↔ Cmax: ↔ C12: ↓ 30% Lopinavir: ↔	No es necesario ajustar la dosis
<i>Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIH</i> Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD) ó Fosamprenavir (1400 mg 2vD) (Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)	Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir.	La administración de dosis aumentadas de fosamprenavir 1400 mg dos veces al día en combinación con 533/133 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día en pacientes previamente tratados con inhibidores de la proteasa tiene como resultado una mayor incidencia de los efectos adversos gastrointestinales y un aumento de los triglicéridos, sin incrementar la eficacia virológica, cuando se compara con dosis estándar de fosamprenavir/ritonavir. Por lo tanto no se recomienda la administración concomitante de estos medicamentos. Lopinavir / ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.
Indinavir 600 mg 2vD	Indinavir: AUC: ↔ Cmin: ↑ 3,5 veces Cmax: ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3vD administrado sólo)	No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación.

	Lopinavir:↔ (partiendo de comparaciones históricas)	
Nelfinavir	Lopinavir: Concentraciones ↓	No se han establecido las dosis adecuadas de esta combinación en relación a la seguridad y eficacia. Lopinavir/ritonavir no debe utilizarse una vez al día en combinación con nelfinavir.
Saquinavir 1000mg 2vD	Saquinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2vD)	Lopinavir: AUC: ↓ 55% Cmin: ↓ 70% Cmax: ↓ 47%	No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.
<i>Antiulcerosos</i>		
Omeprazol (40 mg 1vD)	Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
Ranitidina (150 mg dosis única)	Ranitidina: ↔	No es necesario un ajuste de la dosis.
<i>Antagonistas Alfa1-adrenérgicos</i>		
Alfuzosina	Alfuzosina: Se espera que las concentraciones de alfuzosina aumenten debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir / ritonavir.	Está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir y alfuzosina (ver sección 4.3) dado que puede aumentar la toxicidad asociada a alfuzosina, incluyendo hipotensión.
<i>Analgésicos</i>		
Fentanilo	Fentanilo: Aumenta el riesgo de efectos adversos (depresión respiratoria, sedación) debido a una mayor concentración plasmática por el efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Se recomienda una monitorización de los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con Lopinavir/ritonavir.
<i>Antiarrítmicos</i>		

Digoxina	Digoxina: Se puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de digoxina debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre la glicoproteína P (gpP). El aumento de los niveles de digoxina puede remitir con el tiempo a medida que la inducción de la gpP se desarrolle.	Se debe tener precaución y se recomienda, si es posible, la monitorización de las concentraciones de digoxina en el caso de la administración conjunta de Lopinavir/ritonavir y digoxina. Se debe tener especial precaución cuando se prescriba Lopinavir/ritonavir en pacientes que estén tomando digoxina, dado que cabe esperar que el intenso efecto inhibitorio de ritonavir sobre la glicoproteína P (gpP) produzca un aumento significativo de los niveles de digoxina. Es probable que al inicio de la administración de digoxina en pacientes que ya están tomando Lopinavir/ritonavir se produzca un menor incremento de las concentraciones de digoxina del esperado.
Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones pueden incrementarse cuando se administran conjuntamente con Lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del fármaco cuando sea posible.
<i>Antibióticos</i>		
Claritromicina	Claritromicina: Se espera que se produzcan aumentos moderados del AUC de claritromicina debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	En pacientes con insuficiencia renal (CrCL <30 ml/min) debe considerarse una reducción de la dosis de claritromicina (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al administrar claritromicina con lopinavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

<i>Anticancerígenos</i>		
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, y también la vincristina y vinblastina: Riesgo de incremento de efectos adversos debido a una mayor concentración sérica por el efecto inhibitorio de	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos fármacos anticancerígenos.

	Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones pueden verse disminuidas debido a una inducción del CYP2C9 cuando se administra de manera conjunta con lopinavir/ritonavir.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg dos veces al día)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% Cmax: ↑ 55% Debido a la inhibición CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	La administración concomitante de rivaroxaban y Lopinavir/ritonavir puede aumentar la exposición a rivaroxaban lo que puede aumentar el riesgo de sangrado. El uso de rivaroxaban, no se recomienda en pacientes que reciben tratamiento concomitante con Lopinavir/ritonavir (ver sección 4.4).
<i>Anticonvulsivos</i>		
Fenitoína	Fenitoína: Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que Lopinavir/ritonavir induce el CYP2C9 y el CYP2C19. Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la fenitoína induce el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra fenitoína con Lopinavir/ritonavir. Los niveles de fenitoína deben ser monitorizados cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir. Se puede prever un aumento de la dosis de Lopinavir/ritonavir cuando se co-administra con fenitoína. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Lopinavir/ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con fenitoína.
Carbamazepina y Fenobarbital	Carbamazepina: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A. Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la carbamazepina y el fenobarbital inducen el CYP3A.	Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con Lopinavir/ritonavir. Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital deben ser monitorizado cuando se coadministre con lopinavir/ritonavir. Se puede prever un aumento de la dosis de lopinavir/ritonavir cuando se co-administra con carbamazepina o fenobarbital. El ajuste de la dosis no ha sido evaluado en la práctica clínica. Lopinavir/ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con carbamazepina y fenobarbital.

<p>Lamotrigina y Valproato</p>	<p>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% Cmax: ↓ 46% Cmin: ↓ 56% Debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina Valproato: ↓</p>	<p>Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para que disminuya el efecto VPA cuando Lopinavir/ritonavir y ácido valproico o valproato se administra de forma concomitante.</p> <p><u>En los pacientes que inician o interrumpen Lopinavir/ritonavir mientras están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina:</u> Puede ser necesario aumentar la dosis de lamotrigina si se añade Lopinavir/ritonavir, o disminuir si se interrumpe Lopinavir/ritonavir; por tanto la monitorización plasmática de lamotrigina debe llevarse a cabo, antes y durante 2 semanas después de iniciar o interrumpir Lopinavir/ritonavir, a fin de ver si es necesario el ajuste de dosis de lamotrigina.</p> <p><u>En pacientes que toman habitualmente Lopinavir/ritonavir y comienzan con lamotrigina:</u> No sería necesario ajuste de dosis en el escalado de dosis de lamotrigina recomendada.</p>
<p><i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i></p>		
<p>Trazodona en dosis única (Ritonavir, 200 mg 2vD)</p>	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4 veces Tras la administración conjunta de trazodona y ritonavir, se observaron las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo, hipotensión y síncope.</p>	<p>No se conoce si la combinación de lopinavir/ritonavir produce un aumento similar en la exposición a trazodona, por lo que se debe utilizar con precaución la combinación y considerar una disminución de la dosis de trazodona.</p>
<p><i>Antifúngicos</i></p>		
<p>Ketoconazol e Itraconazol</p>	<p>Ketoconazol, Itraconazol: Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p>	<p>No se recomiendan dosis altas de ketoconazol e itraconazol (> 200 mg/día).</p>
<p>Voriconazol:</p>	<p>Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse.</p>	<p>Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2vD), como la contenida en Lopinavir/ritonavir, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>
<p><i>Agentes Anti-gota</i></p>		
<p>Colchicina dosis única (Ritonavir 200 mg dos veces al día)</p>	<p>Colchicina: AUC : ↑ 3 veces Cmax : ↑ 1,8 veces Debido a la inhibición de la gpP y/o del CYP3A4 por ritonavir.</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir con colchicina debido a que aumenta el potencial de toxicidad neuromuscular asociado a colchicina (incluyendo rabdomiólisis), especialmente en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.4).</p>
<p><i>Antifécciosos</i></p>		

Ácido fusídico	Ácido fusídico: Se pueden incrementar las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir.	La administración concomitante de Lopinavir/ritonavir con ácido fusídico está contraindicado en indicaciones dermatológicas, debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas asociadas al ácido fusídico, en particular, rabdomiolisis (ver sección 4.3). Cuando se utiliza para infecciones osteo-articulares, donde la administración conjunta es inevitable, se recomienda un estrecho seguimiento clínico de los reacciones adversas musculares (ver sección 4.4).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Bedaquilina (dosis única) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vd, dosis múltiple)	Bedaquilina: AUC: ↑ 22% Cmax: ↔ Se pueden observar mayores efectos en la exposición plasmática de bedaquilina durante la coadministración prolongada con lopinavir/ritonavir. Inhibición de CYP3A4 probablemente debida a lopinavir/ritonavir.	Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la bedaquilina, se debe evitar la coadministración de bedaquilina y lopinavir/ritonavir. En caso de que el beneficio compense el riesgo, la coadministración de bedaquilina con lopinavir/ritonavir se debe llevar a cabo con precaución. Se recomienda un seguimiento con electrocardiogramas más frecuentes y se recomienda el control de transaminasas (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de bedaquilina).
<i>Antimicobacterianos</i>		
Rifabutina, 150 mg 1vD	Rifabutina (la sustancia padre y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces Cmax: ↑ 3,5 veces	Cuando se administra con Lopinavir/ritonavir, la dosis recomendada de rifabutina es 150 mg 3 veces por semana en días fijos (por ejemplo Lunes-Miércoles-Viernes). Debido a un aumento esperado en la exposición a la rifabutina, se justifica una mayor monitorización de las reacciones adversas, incluyendo neutropenia y uveítis, asociadas a la rifabutina. Se recomienda una reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg dos veces en semana en días alternos a aquellos pacientes que no toleran la dosis de 150 mg 3 veces por semana. Hay que tener en cuenta que la dosis de 150 mg dos veces por semana puede no proporcionar una exposición óptima a la rifabutina lo que conduce a un riesgo de resistencia a rifamicina y a un fracaso del tratamiento. No es necesario un ajuste de la dosis de Lopinavir/ritonavir.

Rifampicina	<p>Lopinavir: Se han observado importantes disminuciones de la concentración debido al efecto inductor de la rifampicina sobre el CYP3A.</p>	<p>No se recomienda la coadministración de Lopinavir/ritonavir y rifampicina ya que esta coadministración produce un descenso marcado de las concentraciones de lopinavir, lo que puede resultar en una disminución significativa del efecto terapéutico de lopinavir. Un ajuste de dosis de Lopinavir/ritonavir 400 mg/400 mg (ej.: Lopinavir/ritonavir 400/100 mg + ritonavir 300 mg) dos veces al día permitió compensar el efecto inductor de rifampicina sobre CYP3A4. Sin embargo, este ajuste de dosis podría asociarse a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales.</p> <p>Por tanto, se debe evitar esta coadministración a menos que sea estrictamente necesario. Si se considera que la coadministración es inevitable, se puede incrementar la dosis de lopinavir/ritonavir a 400 mg/400 mg dos veces al día junto con rifampicina bajo una estrecha monitorización de la seguridad y el efecto terapéutico. Únicamente se debe utilizar al alza la dosis de lopinavir/ritonavir una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).</p>
<i>Benzodiacepinas</i>		
Midazolam	<p>Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces Debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p>	<p>No se debe coadministrar Lopinavir/ritonavir y midazolam oral (ver sección 4.3) y se debe tener precaución al coadministrar Lopinavir/ritonavir con midazolam parenteral. Si se coadministra Lopinavir/ritonavir con midazolam parenteral, se debe realizar en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un centro similar que asegure una estrecha monitorización clínica y una acción médica adecuada en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis.</p>
<i>Agonista Beta2-adrenérgico (de acción prolongada)</i>		
Salmeterol	<p>Salmeterol: Se espera un aumento de las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir.</p>	<p>La combinación puede producir mayor riesgo de reacciones adversas cardiovasculares asociadas a salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir con salmeterol (ver sección 4.4).</p>
<i>Bloqueantes de los canales del calcio</i>		

Felodipino, Nifedipino y Nicardipino	Felodipino, Nifedipino y Nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Lopinavir/ritonavir, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas
--------------------------------------	--	---

<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que la dexametasona induce el CYP3A.	Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Lopinavir/ritonavir, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.
Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día (100 mg de ritonavir 2vD)	Propionato de fluticasona: Concentraciones plasmáticas ↑ Niveles de cortisol ↓ 86%	Cabe esperar efectos más marcados cuando se administra propionato de fluticasona inhalado. Se han notificado efectos sistémicos de los corticoesteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal, en pacientes a los que se les administraba conjuntamente ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o intranasal, lo que podría también ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados por el P450 3A, como la budesonida. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir y dichos glucocorticoides salvo que el beneficio potencial del tratamiento sea mayor que el riesgo de los efectos sistémicos de los corticoesteroides (ver sección 4.4). Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide, con un control riguroso de los efectos locales y sistémicos, o cambiar a otro glucocorticoide que no se metabolice a través del CYP3A4 (como beclometasona). Además, en caso de interrumpir el tratamiento con el glucocorticoide, la dosis debe reducirse progresivamente durante un período prolongado.

Inhibidores de la fosfodiesterasa (FDE5)

Tadalafilo	Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	<u>Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar:</u> está contraindicada la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir con sildenafil (ver sección 4.3). No se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir con tadalafilo.
Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A	<u>Para disfunción eréctil:</u> se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope, alteraciones en la visión y erección prolongada cuando se prescriban sildenafil o tadalafilo en pacientes que están tomando Lopinavir/ritonavir (ver sección 4.4). Cuando se administra conjuntamente sildenafil con Lopinavir/ritonavir, la dosis de sildenafil no debe

		exceder, en ningún caso, los 25 mg en 48 horas y la dosis de tadalafilo administrada conjuntamente con Lopinavir/ritonavir no debe exceder los 10 mg cada 72 horas.
Vardenafilo	Vardenafilo: AUC: ↑ 49 veces Debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	El uso combinado de vardenafilo con Lopinavir/ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3).
<i>Inhibidores de la proteasa HCV</i>		
Boceprevir 800 mg tres veces al día	Boceprevir: AUC: ↓ 45% Cmax: ↓ 50% Cmin: ↓ 57% Lopinavir: AUC: ↓ 34% Cmax: ↓ 30% Cmin: ↓ 43%	No se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir y boceprevir.
Telaprevir 750 mg tres veces al día	Telaprevir: AUC: ↓ 54% Cmax: ↓ 53% Cmin: ↓ 52% Lopinavir: ↔	No se recomienda la administración concomitante de Lopinavir/ritonavir y telaprevir.
<i>Productos a base de plantas</i>		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.	Los medicamentos a base de plantas que contengan hierba de San Juan no se deben combinar con lopinavir y ritonavir. Si un paciente ya está tomando hierba de San Juan, se debe interrumpir la administración de hierba de San Juan y, si es posible, determinar la carga viral. Los niveles de lopinavir y ritonavir pueden aumentar tras interrumpir la administración de la hierba de San Juan. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de Lopinavir/ritonavir. El efecto inductor puede persistir durante al menos 2 semanas después de la interrupción del tratamiento con la hierba de San Juan (ver sección 4.3). Por tanto puede empezar a tomar Lopinavir/ritonavir con seguridad dos semanas después de dejar el uso de la Hierba de San Juan.
<i>Inmunosupresores</i>		
Ciclosporina, Sirolimus (rapamicina) y Tacrolimus	Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos fármacos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.
<i>Agentes antilipemiantes</i>		

Lovastatina y Simvastatina	Lovastatina y Simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiolisis, la combinación de estos agentes con Lopinavir/ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3).
Atorvastatina	Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces Cmax: ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de Lopinavir/ritonavir	No se recomienda el uso combinado de Lopinavir/ritonavir con atorvastatina. Si el uso de atorvastatina se considera estrictamente necesario, se debe administrar la dosis más baja posible de atorvastatina con una estrecha monitorización (ver sección 4.4).
Rosuvastatina, 20 mg 1vD	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces Cmax: ↑ 5 veces Dado que la rosuvastatina es débilmente metabolizada por el CYP3A4, se observó un incremento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina. El mecanismo de esta interacción puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de transporte.	Se debe tener especial cuidado y considerar una reducción de la dosis cuando se coadministre Lopinavir/ritonavir con rosuvastatina. (ver sección 4.4).
Fluvastatina o Pravastatina	Fluvastatina, Pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. La pravastatina no se metaboliza por el CYP450. La fluvastatina se metaboliza parcialmente por el CYP2C9.	Se recomienda utilizar pravastatina o fluvastatina si está indicado un tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa.
<i>Opioides</i>		
Buprenorfina, 16 mg 1vD	Buprenorfina: ↔	No es necesario un ajuste de dosis.
Metadona	Metadona: ↓	Se recomienda monitorizar las concentraciones de metadona en plasma.
<i>Anticonceptivos orales</i>		
Etinilestradiol	Etinilestradiol: ↓	En caso de administración conjunta de Lopinavir/ritonavir con anticonceptivos que contengan etinilestradiol (independientemente de la formulación anticonceptiva ej. oral o parche), se deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales.
<i>Productos que ayudan a dejar de fumar</i>		

Bupropión	Bupropión y su metabolito activo, hidroxibupropión: AUC y Cmax ↓ ~50% Este efecto se puede deber a la inducción del metabolismo de bupropión.	Si se considera que la combinación de lopinavir/ritonavir con bupropión es inevitable, se debe hacer bajo una estrecha monitorización de la eficacia de bupropión, sin exceder la dosis recomendada, a pesar de la inducción observada.
<i>Agentes vasodilatadores</i>		
Bosentan	Lopinavir / ritonavir: La concentración plasmática de lopinavir / ritonavir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por bosentan. Bosentan: AUC: ↑ 5-veces Cmax: ↑ 6-veces Inicialmente, bosentan ↑ Cmin aproximadamente 48-veces. Debido a la inhibición del CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución al administrar Lopinavir/ritonavir con bosentan. Cuando se administra de forma concomitante Lopinavir/ritonavir con bosentan, se debe controlar la eficacia de la terapia contra el VIH y los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a toxicidad por bosentan, especialmente durante la primera semana de la coadministración.
<i>Otros productos medicinales</i>		
Basándose en los perfiles metabólicos conocidos, no se espera que se produzcan interacciones clínicamente significativas entre Lopinavir/ritonavir y dapsona, trimetoprim/sulfametoxazol, azitromicina o fluconazol.		

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Como regla general, cuando se decide usar medicamentos antirretrovirales para el tratamiento de la infección del VIH en mujeres embarazadas y en consecuencia para reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, se debe tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas para categorizar la seguridad del feto.

No existen estudios adecuados ni bien controlados sobre el uso de lopinavir/ritonavir en mujeres embarazadas. En la vigilancia post-comercialización realizada por el Registro de Embarazo con Antirretrovirales (el "Antiretroviral Pregnancy Registry"), establecido desde Enero de 1989, no se ha notificado un incremento del riesgo en defectos en el nacimiento por exposición a Lopinavir/ritonavir en más de 600 mujeres tras ser expuestas durante el primer trimestre. La prevalencia en defectos en el nacimiento en mujeres expuestas a lopinavir en cualquier trimestre es comparable con la prevalencia observada en la población general. No se ha visto un patrón de defectos en el nacimiento que sugiera una etiología común. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Basándonos en los datos arriba mencionados, es improbable un riesgo de malformación en humanos. Lopinavir puede utilizarse durante el embarazo si es clínicamente necesario.

Lactancia

Los ensayos en ratas han revelado que lopinavir se excreta en la leche. No se sabe si este medicamento se excreta en la leche humana. Como regla general, se recomienda que las madres infectadas por VIH no den el pecho a sus bebés bajo ninguna circunstancia para evitar la transmisión del VIH.

Fertilidad

En estudios con animales no se han observado efectos sobre la fertilidad. No existen datos disponibles del efecto de lopinavir/ritonavir sobre fertilidad en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se han notificado náuseas durante el tratamiento con Lopinavir/ritonavir (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Lopinavir/ritonavir se ha investigado en más de 2.600 pacientes en los ensayos clínicos de Fase II-IV, de los cuales más de 700 recibieron una dosis de 800/200 mg (6 cápsulas ó 4 comprimidos) una vez al día. En algunos ensayos, Lopinavir/ritonavir se administró en combinación con efavirenz o nevirapina, junto con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (ITIN).

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento con Lopinavir/ritonavir durante los ensayos clínicos fueron diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. El riesgo de diarrea puede ser mayor con una dosis diaria de lopinavir/ritonavir. Al principio del tratamiento puede aparecer diarrea, náuseas y vómitos, mientras que más adelante pueden desarrollarse hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Los acontecimientos adversos durante el tratamiento dieron lugar al abandono prematuro del 7% de los sujetos de los estudios en fase II-IV.

Es importante tener en cuenta que se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Lopinavir/ritonavir, incluyendo aquellos que desarrollaron hipertrigliceridemia. Además, se han notificado casos raros de prolongación del intervalo PR durante el tratamiento con Lopinavir/ritonavir (ver sección 4.4).

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Reacciones adversas de ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización en pacientes adultos y pediátricos:

Los siguientes acontecimientos se han identificado como reacciones adversas. La frecuencia incluye todos los acontecimientos notificados de intensidad moderada a grave, independientemente de la evaluación individual de causalidad. Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los acontecimientos clasificados como “No conocidos” en cuanto a frecuencia fueron identificados a través de la vigilancia post-comercialización

Reacciones adversas en ensayos clínicos y post-marketing en pacientes adultos		
Clase (sistema/órgano)	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior.
	Frecuente	Infección del tracto respiratorio inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis y forúnculo.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Anemia, leucopenia, neutropenia y linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema.
	Poco frecuente	Síndrome de Reactivación Inmune.
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipogonadismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Trastornos de la glucosa en sangre incluyendo diabetes mellitus, hipertriglicemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito.
	Poco frecuentes	Aumento de peso, aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad.
	Poco frecuentes	Sueños anómalos, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio.
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, temor.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteración visual.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus, vértigo.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Arteriosclerosis tal como infarto de miocardio , bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión.
	Poco frecuentes	Trombosis venosa profunda.

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, náuseas.
	Frecuentes	Pancreatitis ¹ , vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia.
	Poco frecuentes	Hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatitis, incluyendo aumento de AST, ALT y GGT.

	Poco frecuentes	Esteatosis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia.
	No conocida	Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Lipodistrofia adquirida, incluyendo degeneración facial, erupción, incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito.
	Poco frecuentes	Alopecia, capilaritis, vasculitis.
	No conocida	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos.
	Poco frecuentes	Rabdomiolisis, osteonecrosis
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga, incluyendo astenia.

1 Ver sección 4.4: Pancreatitis y lípidos

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado el síndrome de Cushing en pacientes que reciben ritonavir y a los que se les ha administrado propionato de fluticasona inhalado o intranasal; lo que también podría ocurrir con otros corticoesteroides metabolizados vía del P450 3A, por ejemplo budesonida (ver sección 4.4 y 4.5).

Se ha notificado un aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK), mialgia, miositis y, raramente, rabdomiolisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes VIH, que incluye pérdida de grasa subcutánea periférica y facial, aumento de la grasa intra-abdominal y visceral, hipertrofia de las mamas y acumulación de grasa dorsocervical (joroba de búfalo).

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con anomalías metabólicas tales como hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia e hiperlactacidemia (ver sección 4.4).

En los pacientes infectados por VIH con inmunodeficiencia grave en el momento de inicio del tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticos (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo conocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). La frecuencia de esto es desconocida (ver sección 4.4).

d. Poblaciones pediátricas

En niños de 2 años de edad y mayores, la naturaleza del perfil de seguridad es similar a la observada en adultos (véase la Tabla en el apartado b).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

Hasta la fecha, la experiencia de sobredosis aguda de Lopinavir/ritonavir es limitada en humanos.

Los signos clínicos adversos observados en perros incluyeron salivación, emesis y diarrea/heces anormales. Los signos de toxicidad observados en ratones, ratas o perros incluyeron disminución de la actividad, ataxia, adelgazamiento, deshidratación y temblores.

No existe un antídoto específico para la sobredosis de Lopinavir/ritonavir. El tratamiento de la sobredosis de Lopinavir/ritonavir debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo la monitorización de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. En el caso de que estuviera indicado, la eliminación de la fracción no absorbida de principios activos se puede hacer por emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activo puede utilizarse para ayudar a eliminar el principio activo no absorbido. Como Lopinavir/ritonavir se une ampliamente a proteínas, es poco probable que la diálisis sea eficaz en la eliminación cuantitativa de principio activo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, antivirales para el tratamiento de infecciones por el VIH, combinaciones., código ATC: J05AR10.

Mecanismo de acción: lopinavir proporciona la actividad antiviral de Lopinavir/Ritonavir. Lopinavir es un inhibidor de las proteasas del VIH-1 y VIH-2. La inhibición de la proteasa del VIH previene el corte de la poliproteína gag-pol, dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso.

Efectos en el electrocardiograma: se evaluó el intervalo QTcF en un ensayo cruzado, aleatorizado, controlado con placebo y activo (moxifloxacino 400 mg una vez al día) en 39 adultos sanos, con 10 mediciones sobre las 12 horas en el día 3. La diferencia media máxima (límite superior de confianza 95%) en QTcF respecto a placebo fue 3,6 (6,3) y 13,1 (15,8) para lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día y la dosis supraterapéutica de 800/200 mg dos veces al día, respectivamente. La inducción de la prolongación del intervalo QRS de 6 mseg a 9,5 mseg con altas dosis de lopinavir/ritonavir (800/200 mg dos veces al día) contribuye a la prolongación del intervalo QT. Los dos regímenes resultaron en exposiciones en el día 3 que eran aproximadamente 1,5 y 3 veces mayores que las observadas en el estado estacionario con las dosis recomendadas de lopinavir/ritonavir 1 o 2 veces al día. Ningún sujeto experimentó incrementos en el intervalo QTcF ≥ 60 mseg desde el nivel basal o un intervalo QTcF que excediera el umbral potencial relevancia clínica de 500 mseg.

Además en el mismo ensayo en el día 3 se observó una prolongación moderada del intervalo PR en sujetos que recibían lopinavir/ritonavir. Los cambios medios respecto a la basal en el intervalo PR estuvieron comprendidos entre 11,6 y 24,4 mseg tras 12 horas de la toma de la dosis. El intervalo PR máximo fue de 286 mseg y no se observaron bloqueos cardíacos de segundo o tercer grado (ver sección 4.4).

Actividad antiviral in vitro: se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a las cepas clínicas y de laboratorio de VIH en líneas celulares linfoblásticas infectadas de forma aguda y en linfocitos de sangre periférica, respectivamente. En ausencia de suero humano, la concentración inhibitoria CI50 media de lopinavir frente a cinco cepas diferentes de 1 VIH-1 de laboratorio fue 19 nM. En ausencia y presencia de suero humano al 50 %, la CI50 media de lopinavir frente a VIH-1IIB en células MT4 fue 17 nM y 102 nM, respectivamente. En ausencia de suero humano, la CI50 media de lopinavir fue de 6,5 nM frente a varios aislados clínicos de VIH-1.

Resistencia

Selección in vitro de resistencias

Se han seleccionado *in vitro* aislados de VIH-1 con sensibilidad reducida a lopinavir. El VIH-1 se ha cultivado *in vitro* con lopinavir sólo y con lopinavir más ritonavir a concentraciones representativas del rango de las concentraciones plasmáticas alcanzadas durante la terapia con Lopinavir/ritonavir. Los análisis genotípico y fenotípico de los virus seleccionados en estos países sugieren que la presencia de ritonavir, a estas concentraciones, no influye de forma determinable sobre la selección de virus resistentes a lopinavir. Globalmente, la caracterización *in vitro* de la resistencia fenotípica cruzada entre lopinavir y otros inhibidores de la proteasa sugiere que la disminución de la sensibilidad a lopinavir está estrechamente relacionada con la disminución de sensibilidad a ritonavir e indinavir, pero no con la disminución de sensibilidad a amprenavir, saquinavir y nelfinavir.

Análisis de pacientes no tratados previamente con antirretrovirales (naïve)

En estudios clínicos con un número limitado de cepas analizadas, no se ha observado selección de resistencia a lopinavir en pacientes sin tratamiento previo y que no tenían resistencia significativa a inhibidor de la proteasa en la situación basal. Ver la descripción mas detallada de los estudios clínicos.

Análisis de pacientes tratados previamente con IPs

La selección de resistencia a lopinavir en pacientes en los que el tratamiento previo con inhibidores de la proteasa había fracasado, se caracterizó mediante un análisis longitudinal de aislados pertenecientes a 19 pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa en dos ensayos fase II y en uno fase III, que experimentaron una respuesta incompleta de supresión vírica o bien un rebrote de la carga vírica tras una respuesta inicial a Lopinavir/ritonavir y que mostraron un incremento paulatino de la resistencia *in vitro* entre los valores basales y el momento del rebrote (definido como la aparición de nuevas mutaciones o como un cambio en dos veces de la susceptibilidad fenotípica a lopinavir). El aumento de la resistencia fue más frecuente en aquellos pacientes cuyos aislados basales presentaban ya varias mutaciones asociadas a inhibidores de la proteasa, pero cuya susceptibilidad a lopinavir estaba reducida hasta en 40 veces su valor basal. Las mutaciones V82A, I54V y M46I fueron las que aparecieron con mayor frecuencia. También se observaron las mutaciones L33F, I50V y V32I combinadas con I47V/A. Los 19 aislados mostraron un aumento en 4,3 veces el valor de CI50 en comparación con los aislados basales (de 6,2 a 43 veces, comparado con la cepa silvestre del virus).

Correlación genotípica de la sensibilidad fenotípica reducida a lopinavir en virus seleccionados por otros inhibidores de la proteasa.

Se evaluó la actividad antiviral *in vitro* de lopinavir frente a 112 aislados clínicos tomados de pacientes en los que había fallado el tratamiento con uno o más inhibidores de la 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, M46I/L, F53L, I54L/T/V, L63P, A71I/L/T/V, V82A/F/T, I84V y L90M. La EC50 media de lopinavir frente a aislados con 0 a 3, 4 y 5, 6 y 7 y 8 a 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que la EC50 frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Los 16 virus que presentaron un cambio superior a 20 veces en la

sensibilidad contenían todas ellas mutaciones en las posiciones 10, 54, 63 más 82 y/o 84. Además, contenían una media de 3 mutaciones en los aminoácidos en las posiciones 20, 24, 46, 53, 71 y 90. Además de las mutaciones arriba descritas, en aislados de pacientes con rebotes de la carga viral tratados previamente con inhibidores de la proteasa que estaban en tratamiento con Lopinavir/ritonavir se han observado las mutaciones V32I y I47A con una susceptibilidad reducida a lopinavir y mutaciones I47A y L76V en aislamientos con sensibilidad reducida a lopinavir de pacientes con rebotes de la carga viral durante el tratamiento con Lopinavir/ritonavir.

Las conclusiones sobre la relevancia de las mutaciones específicas o de los patrones de mutaciones están sujetas a cambios debidos a datos adicionales, y se recomienda siempre consultar los sistemas de interpretación vigentes para analizar los resultados de las pruebas de resistencia.

Actividad antiviral de Lopinavir/ritonavir en pacientes en los que ha fallado el tratamiento con inhibidores de la proteasa.

Se ha examinado la relevancia clínica de la sensibilidad reducida a lopinavir *in vitro* valorando la respuesta virológica a la terapia con Lopinavir/ritonavir, con respecto al genotipo y fenotipo base del virus, en 56 pacientes en los que había fallado el tratamiento con múltiples inhibidores de proteasa. La EC50 de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC50 frente al VIH de tipo silvestre. Después de 48 semanas de tratamiento con Lopinavir/ritonavir, efavirenz e inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, se detectaron ≤ 400 copias/ml del ARN del VIH en plasma en el 93 % (25/27), 73 % (11/15) y 25 % (2/8) de los pacientes que al inicio tenían una reducción de la sensibilidad a lopinavir < 10 veces, 10 a 40 veces y > 40 veces, respectivamente. Además, la respuesta virológica se observó en el 91 % (21/23), 71 % (15/21) y 33 % (2/6) de los pacientes con 0 - 5, 6 - 7 y 8 - 10 mutaciones de las descritas anteriormente en la proteasa del VIH asociadas con una sensibilidad reducida *in vitro* a lopinavir. Ya que estos pacientes no habían estado expuestos previamente a Lopinavir/ritonavir o efavirenz, parte de la respuesta se puede atribuir a la actividad antiviral de efavirenz, particularmente en pacientes con virus altamente resistentes a lopinavir. El ensayo carecía de un grupo control con pacientes que no recibieran Lopinavir/ritonavir.

Resistencia cruzada

La actividad de otros inhibidores de la proteasa frente a aislados de pacientes tratados previamente con inhibidores de la proteasa que desarrollaron un aumento de la resistencia a lopinavir tras el tratamiento con Lopinavir/ritonavir: La presencia de resistencia cruzada a otros inhibidores de la proteasa se analizó en 18 aislados de pacientes con rebrote de la carga viral que habían mostrado una evolución de la resistencia a lopinavir durante 3 ensayos fase II y uno fase III de Lopinavir/ritonavir en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa. El incremento medio de la CI50 de lopinavir en estos 18 aislados a nivel basal y en el momento del rebrote de carga viral fue de 6,9 y 63 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus.

Por lo general, los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral mantuvieron (si ya había resistencia cruzada a nivel basal) o desarrollaron resistencia cruzada significativa a indinavir, saquinavir y atazanavir. Se percibió un modesto descenso en la actividad del amprenavir con un incremento medio de CI50 de 3,7 a 8 veces para los aislados basales y los aislados de pacientes con rebrote de la carga viral, respectivamente. Los aislados mantuvieron su susceptibilidad frente a tipranavir con un incremento medio de CI50 a nivel basal y en el momento del rebrote de la carga viral de 1,9 y 1,8 veces, respectivamente, comparado con la cepa silvestre del virus.

Consulte la ficha técnica de Aptivus para obtener información adicional sobre el uso de tipranavir, incluidos los factores pronóstico de respuesta genotípica, en el tratamiento de infección por VIH-1 resistente a lopinavir.

Resultados clínicos

Los efectos de Lopinavir/ritonavir (en combinación con otros antirretrovirales) sobre determinados marcadores biológicos (niveles en plasma del ARN del VIH y recuento de células T CD4+) han sido investigados en un ensayo controlado de Lopinavir/ritonavir de 48 a 360 semanas de duración.

Uso en adultos

Pacientes sin tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M98-863 doble ciego y aleatorizado con 653 pacientes no tratados previamente con tratamientos antirretrovirales, se comparó Lopinavir/ritonavir (400/100 mg dos veces al día) con nelfinavir (750 mg tres veces al día) más estavudina y lamivudina. El recuento basal medio de células T CD4+ fue de 259 células/mm³ (rango: 2 a 949 células/mm³) y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log₁₀ copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log₁₀ copias/ml).

Tabla 1

Resultados en la semana 48: estudio M98-863		
	Lopinavir/Ritonavir (N=326)	Nelfinavir (N=327)
ARN del VIH <400 copias/ml*	75%	63%
ARN del VIH <50 copias/ml*†	67%	52%
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	207	195

*en el análisis por intención de tratar se consideran los pacientes con datos ausentes como fallos en la respuesta virológica.

† p<0,001

Ciento trece pacientes tratados con nelfinavir y 74 tratados con lopinavir / ritonavir tuvieron un ARN del VIH por encima de 400 copias / ml, durante el tratamiento desde la semana 24 hasta la semana 96. De éstos, los aislamientos de 96 pacientes tratados con nelfinavir y 51 pacientes tratados con lopinavir / ritonavir pudieron ser amplificadas para verificar la resistencia. La resistencia a nelfinavir, definida como la presencia de las mutaciones D30N ó L90M en la proteasa, se observó en 41/96 (43%) pacientes. La resistencia a lopinavir, definida como la presencia de cualquier mutación primaria o en el centro activo de la proteasa (ver arriba), se observó en 0 / 51 (0%) pacientes. La falta de resistencia a lopinavir se confirmó mediante análisis fenotípico.

El estudio M05-730 era un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, que comparaba el tratamiento con Lopinavir/ritonavir 800/200 mg. una vez al día junto con tenofovir DF y emtricitabina con el tratamiento con Lopinavir/ritonavir 400/100 mg. dos veces al día más tenofovir DF y emtricitabina en 664 pacientes no previamente tratados con antirretrovirales. Considerando la interacción farmacocinética entre Lopinavir/ritonavir y tenofovir (ver la sección 4.5), los resultados de este estudio podrían no ser estrictamente extrapolables cuando se usan otros regímenes con Lopinavir/ritonavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir bien Lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (n = 333) o bien Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (n = 331). Hubo una estratificación adicional dentro de cada grupo, 1:1 (comprimido frente a cápsula blanda). Durante 8 semanas se administró a los pacientes la formulación de comprimidos o bien la de cápsulas blandas, después de las cuales se les administró a todos los pacientes el régimen de una vez al día o dos veces al día en comprimidos durante el resto del estudio. Se administró a los pacientes 200 mg de emtricitabina una vez al día y 300 mg de tenofovir DF una vez al día. La no inferioridad definida por protocolo de la dosis de una vez al día comparada con la dosis de dos veces al día se demostraba si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia en la proporción de sujetos respondedores (una vez al día menos dos veces al día) no alcanzaba el -12% en la semana 48. La edad media de los pacientes incluidos era de 39 años (rango: 19 a 71); el 75% eran caucásicos, y el 78% eran hombres. El recuento basal medio de células T CD4+ fue 216 céls/mm³ (rango 20 a 775 células/mm³) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 5,0 log₁₀ copias/ml (rango 1,7 a 7,0 log₁₀ copias/ml).

Tabla 2

Respuesta virológica de los sujetos del estudio en la semana 48 y en la semana 96						
	Semana 48			Semana 96		
	1vD	2vD	Diferencia [95% IC]	1vD	2vD	Diferencia [IC 95%]
NC=Fallo	257/333 (77,2%)	251/331 (75,8%)	1,3 % [-5,1; 7,8]	216/333 (64,9%)	229/331 (69,2%)	-4,3% [-11,5; 2,8]
Datos observados	257/295 (87,1%)	250/280 (89,3%)	-2,2% [-7,4; 3,1]	216/247 (87,4%)	229/248 (92,3%)	-4,9% [-10,2; 0,4]
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células / mm ³) desde el basal	186	198		238	254	

Hasta la semana 96, se obtuvieron resultados de las pruebas de resistencia genotípica de 25 pacientes en el grupo 1vD y 26 pacientes del grupo 2vD que tuvieron una respuesta virológica incompleta. En el grupo 1vD, ningún paciente demostró una resistencia a lopinavir, y en el grupo 2vD, un paciente que tenía una resistencia significativa al inicio del inhibidor de la proteasa demostró resistencia adicional a lopinavir en el estudio.

La respuesta virológica sostenida a Lopinavir/ritonavir [en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucléos(t)idos] también se ha observado en un ensayo Fase II (M97-720) durante 360 semanas de tratamiento con un número limitado de pacientes. En un principio se trató a 100 pacientes con Lopinavir/ritonavir (51 pacientes recibían 400 mg/ 100 mg dos veces al día y 49 pacientes recibían 200 mg/100 mg dos veces al día o 400 mg/200 mg dos veces al día). Posteriormente, todos los pacientes pasaron a formar parte de un ensayo abierto en el que se les administró 400 mg/100 mg de Lopinavir/ritonavir dos veces al día entre las semanas 48 y 72. Treinta y nueve pacientes (39%) abandonaron el tratamiento, incluyendo 16 (16%) del abandono por acontecimientos adversos, uno de los cuales se asoció a muerte. 61 pacientes completaron el ensayo (35 pacientes recibieron las dosis recomendadas de 400 mg/100 mg dos veces al día durante todo el ensayo).

Tabla 3

Resultados en la semana 360: estudio M97-720	
	Lopinavir/ritonavir (N=100)
ARN del VIH <400 copias/ml	61%
ARN del VIH <50 copias/ml	59%
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	501

A lo largo de 360 semanas de tratamiento, el análisis genotípico de aislados virales se realizó con éxito en 19 de 28 pacientes con ARN del VIH confirmado por encima de 400 copias / ml, sin encontrar mutaciones primarias o del centro activo de la proteasa (aminoácidos en las posiciones 8, 30, 32, 46, 47, 48, 50, 82, 84 y 90) o resistencia fenotípica a inhibidor de la proteasa.

Pacientes con tratamiento antirretroviral previo

En el ensayo M06-802 abierto, aleatorizado se compararon la seguridad, tolerancia y la actividad antiviral del régimen de una vez al día y del régimen de dos veces al día de lopinavir/ritonavir comprimidos en 599 sujetos con una carga viral detectable mientras tomaban su terapia antiviral habitual. Los pacientes no habían sido tratados previamente con lopinavir/ritonavir. Los pacientes fueron aleatorizados en una

proporción 1:1 para recibir bien lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (n = 300) o bien lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día (n = 299). A los pacientes se les administró al menos 2 nucleósidos/nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa elegidos por el investigador. Los pacientes incluidos tenían una experiencia moderada con IP, con más de la mitad de los pacientes sin ser tratados previamente con IP y alrededor del 80% de los pacientes presentaban una cepa vírica con menos de 3 mutaciones para IP. La edad media de los pacientes incluidos fue de 41 años (rango: 21 a 73); el 51% eran caucásicos, y el 66% eran hombres. El recuento basal medio de células CD4+ fue 254 céls/mm³ (rango 4 a 952 céls/mm³) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 4,3 log₁₀ copias/ml (rango 1,7 a 6,6 log₁₀ copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

Respuesta virológica de los sujetos del estudio en la semana 48 del estudio 802			
	1vD	2vD	Diferencia [95% IC]
NC= Fallo	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
Datos observados	171/225 (76,0%)	161/223 (72,2%)	3.8% [-4,3%, 11,9%]
Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	135	122	

En la semana 48, los resultados de las pruebas de resistencia genotípica estaban disponibles de 75 pacientes en el grupo 1vD y 75 pacientes del grupo 2vD que tuvieron una respuesta virológica incompleta.

En el grupo 1vD, 6 / 75 (8%) pacientes presentaron nuevas mutaciones primarias del inhibidor de la proteasa (codones 30, 32, 48, 50, 82, 84, 90), al igual que 12/77 (16%) pacientes del grupo 2vD.

Uso pediátrico

El ensayo M98-940 fue un estudio abierto de la formulación líquida de Lopinavir/ritonavir en 100 pacientes pediátricos naïve (44 %) y con terapia antirretroviral previa (56 %). Ninguno de los pacientes había sido tratado previamente con inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los pacientes se aleatorizaron a los grupos de tratamiento con 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 nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Se evaluó en cada paciente la seguridad, la eficacia y el perfil farmacocinético de dos dosis después de 3 semanas de tratamiento. 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 12 años), con 14 pacientes menores de 2 años y 6 pacientes de un año o menores. El recuento medio basal de células T CD4+ fue 838 células/mm³ y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log₁₀ copias/ml.

Tabla 5

Resultados en la semana 48: estudio M98-940		
	Sin tratamiento previo con antirretrovirales (N=44)	Experiencia con antirretrovirales (N=56)
ARN del VIH <400 copias/ml	84%	75%

Aumento promedio en el recuento de células T CD4+ (células/mm ³) desde el basal	404	284
---	-----	-----

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de lopinavir administrado con ritonavir en adultos voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH; no se han encontrado diferencias significativas entre los dos grupos. Lopinavir se metaboliza completamente por el CYP3A. Ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir, aumentando, por tanto, los niveles plasmáticos de lopinavir. A lo largo de todos los ensayos, la administración de Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día produjo unas concentraciones plasmáticas medias de lopinavir en el estado 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 EC₅₀ 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:

Dosis múltiples de 400/100 mg de Lopinavir/ritonavir dos veces al día durante 2 semanas sin restricción de comidas produjeron un pico de concentración plasmática máxima media (C_{max}) \pm DE de lopinavir de $12,3 \pm 5,4$ microgramos/ml, alcanzada aproximadamente a las 4 horas de la administración. La concentración mínima media en equilibrio estacionario antes de la dosis de la mañana fue $8,1 \pm 5,7$ microgramos/ml. El AUC de lopinavir en un intervalo de 12 horas fue de $113,2 \pm 60,5$ microgramos•h/ml. No se ha establecido la biodisponibilidad absoluta de lopinavir coformulado con ritonavir en humanos.

Efecto de los alimentos en la absorción oral:

La administración de una dosis única de Lopinavir/ritonavir comprimidos 400 mg/100 mg con alimentos (ricos en grasas, 872 Kcal de las cuales el 56 % proviene de la grasa) comparada con la situación de ayuno se asoció con cambios no significativos en la C_{max} y el AUC_{inf}. Por tanto, Lopinavir/ritonavir comprimidos se puede tomar con o sin alimentos. Lopinavir/ritonavir comprimidos también mostró una menor variabilidad farmacocinética bajo todas las condiciones de ingesta de alimentos respecto a Lopinavir/ritonavir cápsulas blandas.

Distribución:

En el estado estacionario, lopinavir se une aproximadamente en un 98 - 99 % a proteínas plasmáticas. Lopinavir se une a la alfa-1 glicoproteína ácida (AGA) y a la albúmina, aunque tiene una afinidad más alta por la AGA. En estado estacionario, la unión de lopinavir a proteínas plasmáticas permanece constante en el rango de las concentraciones observadas con la dosis de 400/100 mg Lopinavir/ritonavir dos veces al día y es similar entre voluntarios sanos y pacientes VIH-positivos.

Biotransformación:

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que lopinavir se metaboliza extensa y principalmente por la vía oxidativa, en el sistema hepático del citocromo P450, casi exclusivamente por la isoenzima CYP3A. Ritonavir es un potente inhibidor del CYP3A que inhibe el metabolismo de lopinavir y, por tanto, aumenta sus niveles plasmáticos. Un ensayo con ¹⁴C-lopinavir en humanos mostró que el 89 % de la radiactividad en plasma después de una dosis única de 400/100 mg de Lopinavir/ritonavir fue debida al fármaco padre. Se han identificado como mínimo 13 metabolitos por oxidación. El par epimérico de los 4-oxo y 4-hidroxi metabolitos constituye los productos mayoritarios con actividad antiviral, pero únicamente aportan una cantidad mínima de la radiactividad plasmática total. Se ha demostrado que ritonavir induce enzimas metabólicas, dando como resultado la inducción de su propio metabolismo y probablemente también la de lopinavir. Las concentraciones de lopinavir antes de la administración de la dosis disminuyen con el tiempo durante la administración de dosis múltiples, estabilizándose aproximadamente después de 10 días a 2 semanas.

Eliminación:

Después de administrar una dosis de 400/100 mg ¹⁴C-lopinavir/ritonavir, aproximadamente se puede recuperar en orina y heces el $10,4 \pm 2,3$ % y el $82,6 \pm 2,5$ % de la dosis administrada de ¹⁴C-lopinavir, respectivamente. Se recuperó en orina y heces aproximadamente un 2,2 % y 19,8 % de lopinavir sin metabolizar, respectivamente. Después de administrar dosis múltiples, se excretó por orina menos del 3 % de la dosis de lopinavir sin metabolizar. La semivida de eliminación efectiva (pico a valle) de lopinavir en un intervalo de dosificación de 12 horas fue 5 - 6 horas de media y el aclaramiento aparente (CL/F) de lopinavir administrado por vía oral es 6 a 7 l/h.

Dosis una vez al día: se ha evaluado la farmacocinética de la dosis de una vez al día de Lopinavir/ritonavir en pacientes infectados por el VIH sin tratamiento previo con antirretrovirales. Se administró 800/200 mg de Lopinavir/ritonavir en combinación con 200 mg de emtricitabina y de 300 mg de tenofovir DF como parte de un régimen de administración una vez al día. Dosis múltiples de lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día durante 2 semanas sin restricción de comidas (n=16) produjeron una media \pm DS del pico de la concentración plasmática de lopinavir ($C_{\text{máx}}$) de $14,8 \pm 3,5$ $\mu\text{g/ml}$, que tuvo lugar aproximadamente 6 horas después de la administración. La media de la concentración valle en el estado estacionario previo a la dosis matinal fue $5,5 \pm 5,4$ $\mu\text{g/ml}$. La AUC media de lopinavir sobre un intervalo de administración de 24 horas fue $206,5 \pm 89,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Comparado con el régimen de dos veces al día, la dosificación una vez al día se asocia con una reducción en los valores $C_{\text{min}}/C_{\text{valle}}$ de aproximadamente el 50%.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

Existen datos farmacocinéticos limitados en niños menores de 2 años. Se ha estudiado la farmacocinética de Lopinavir/ritonavir en solución oral de 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, entre 6 meses y 12 años. . La media del AUC en estado estacionario \pm desviación estándar para lopinavir , la C_{max} y C_{min} fueron $72,6 \pm 31,1$ microgramos \cdot h /ml, $8,2 \pm 2,9$ microgramos /ml y $3,4 \pm 2,1$ microgramos/ml, respectivamente tras solución oral de lopinavir/ritonavir 230/57,5 mg/m² dos veces al día sin nevirapina (n=12) y de $85,8 \pm 36,9$ microgramos \cdot h /ml, $10,0 \pm 3,3$ microgramos/ml y $3,6 \pm 3,5$ microgramos /ml respectivamente tras solución oral de 300/75 mg/m² dos veces al día con nevirapina. Lopinavir/ritonavir una vez al día no ha sido evaluado en pacientes pediátricos.

Género, raza y edad:

No se ha estudiado la farmacocinética de Lopinavir/ritonavir en personas de edad avanzada. En pacientes adultos no se han observado diferencias con respecto a la edad y el género. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas al raza.

Insuficiencia renal:

No se ha estudiado la farmacocinética de Lopinavir/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, ya que el aclaramiento renal de lopinavir es despreciable, no se espera una disminución del aclaramiento total corporal en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

En un ensayo de dosis múltiple con 400/100 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día se compararon los parámetros farmacocinéticos de lopinavir en el estado estacionario en pacientes infectados por el VIH con insuficiencia hepática leve a moderada con los obtenidos en pacientes infectados por el VIH con función hepática normal. Se observó un aumento discreto en las concentraciones totales de lopinavir de aproximadamente un 30%, que no se espera que sea clínicamente relevante (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los ensayos de toxicidad de dosis repetidas en roedores y perros se identificó que el hígado, el riñón, el tiroides, el bazo y las células rojas de la sangre circulante eran los órganos diana más importantes. Los cambios hepáticos indicaron la hiperplasia celular con degeneración focal. Aunque la exposición que produjo estos cambios fue comparable o menor a la exposición clínica en humanos, las dosis en animales fueron 6 veces mayores que la dosis clínica recomendada. La degeneración leve de los túmulos renales sólo se observó en ratones tras una exposición superior al doble de la recomendada en humanos; el riñón no se vio afectado en ratas y perros. En ratas la disminución de tiroxina en suero produjo un aumento de la liberación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) con la consiguiente hipertrofia de células foliculares en las glándulas tiroideas. Estos cambios fueron reversibles tras la retirada del fármaco y no se presentaron en ratones y perros. En ratas se observó anisocitosis y poiquilocitosis Coombs-negativas, pero no en ratones y perros. Se observó esplenomegalia en ratas, pero no en otras especies. El colesterol sérico aumentó en roedores, pero no en perros, mientras que los triglicéridos aumentaron solamente en ratones.

En los ensayos *in vitro*, las concentraciones más altas probadas de lopinavir/ritonavir, correspondientes a una exposición a lopinavir 7 veces mayor que los niveles plasmáticos totales y 15 veces mayor que los de lopinavir libre alcanzados en humanos con las dosis terapéuticas máximas recomendadas, produjeron una inhibición del 30% de los canales cardiacos de potasio humanos clonados (human ether-à-go-go related gene, hERG). En contraste, concentraciones similares de lopinavir/ritonavir no produjeron un retraso en la repolarización de las fibras cardiacas de Purkinge caninas. Concentraciones menores de lopinavir/ritonavir tampoco produjeron un bloqueo significativo de la corriente en canales de potasio (hERG). Los ensayos de distribución en tejidos realizados en ratas no sugieren una retención significativa del principio activo a nivel cardiaco; a las 72 horas el AUC en el corazón fue aproximadamente el 50% del AUC medido en plasma. Por tanto, es razonable esperar que los niveles cardiacos de lopinavir no sean significativamente más altos que los niveles plasmáticos.

En perros se han observado ondas U prominentes en el electrocardiograma, asociadas a una prolongación del intervalo PR y bradicardia. Se cree que estos efectos se deben a trastornos electrolíticos.

La relevancia clínica de estos datos preclínicos es desconocida. Sin embargo, no se pueden descartar potenciales efectos cardiacos de este medicamento en humanos (ver secciones 4.4 y 4.8).

En ratas se observó, con dosis tóxicas para la madre, embriotoxicidad (abortos, disminución de la viabilidad fetal, disminución del peso del feto, aumento de la frecuencia de modificaciones esqueléticas) y toxicidad en el desarrollo postnatal (disminución de la supervivencia de las crías). La exposición sistémica a lopinavir/ritonavir con las dosis tóxicas para la madre y durante el desarrollo fue menor que la exposición con las dosis terapéuticas recomendadas en humanos.

Los ensayos de carcinogénesis a largo plazo con lopinavir/ritonavir en ratones revelaron una inducción mitogénica no genotóxica de tumores de hígado, considerada de pequeña relevancia para el riesgo en humanos.

Los ensayos de carcinogénesis en ratas no han revelado hallazgos tumorogénicos. No se encontró que lopinavir/ritonavir fuera mutagénico o clastogénico en una batería de ensayos *in vitro* e *in vivo*, incluyendo el ensayo de mutación inversa de Ames en bacterias, el ensayo de linfoma en ratón, el de micronúcleos en ratón y el de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Copovidona K 28

Laurato de sorbitán

Sílice coloidal anhidra
Estearil fumarato de sodio
Lactosa monohidrato

Cubierta pelicular (Opadry II Amarillo 85F42187):

Alcohol polivinílico.
Dióxido de titanio E171
Talco
Macrogol tipo 3350 (Polietilenglicol 3350)
Óxido de hierro amarillo E-172

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

2 años

Frasco HDPE
Tras la primera apertura: 30 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones de temperatura especiales de conservación.
Frasco HDPE: Mantener el envase correctamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Blíster: Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

Frasco HDPE: Tras su primera apertura, conservar por debajo de 25°C en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy 100 mg/25 mg

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de propileno (PP).
Cada frasco contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

Blíster (oPA-AI-PE-desecante/AI-PE) en un estuche que contiene 60 comprimidos recubiertos con película.

Lopinavir / Ritonavir Ranbaxy 200 mg / 50 mg

Frasco blanco opaco de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapón de propileno (PP).
Cada frasco contiene 120 comprimidos recubiertos con película.

Se encuentran disponibles dos tamaños de envase:

- 1 frasco de 120 comprimidos
- 3 frascos de 120 comprimidos (360 comprimidos)

Blíster (oPA-AI-PE-desecante/AI-PE)

Se encuentran disponibles dos tamaños de envase:

- 120 comprimidos recubiertos con película
- 40 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 3 estuches (120 comprimidos).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Ranbaxy, S.L.
Passeig de Gràcia 9
08007 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.aemps.gob.es/>.