

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lopinavir/Ritonavir Sandoz 200 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos son amarillos, ovalados, biconvexos, recubiertos con película (19,00 x 10,20 mm), grabados con una "H" en una cara y "L3" en la otra.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Lopinavir/ritonavir 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 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 deber prescribirse por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH. Los comprimidos recubiertos con película de lopinavir/ritonavir se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar.

#### Posología

##### *Uso en adultos y adolescentes:*

La dosis habitual recomendada de lopinavir/ritonavir comprimidos recubiertos con película 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 comprimidos recubiertos con película 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 se debe limitar a aquellos pacientes adultos que tengan muy pocas mutaciones asociadas al inhibidor de la proteasa (IP) (p.ej., menos de tres mutaciones del 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. La solución oral está disponible para pacientes que tengan dificultad al tragar. Lopinavir/ritonavir solución oral puede estar disponible para pacientes que no pueden tomar comprimidos recubiertos con película.

##### *Población pediátrica (niños mayores de 2 años):*

La dosis para adultos de lopinavir/ritonavir comprimidos recubiertos con película (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

m<sup>2</sup>. Para niños de menos 40 kg o con una ASC entre 0,5 y 1,4 m<sup>2</sup> y capaces de tragar comprimidos recubiertos con película, consultar las tablas orientativas de dosificación más abajo.  
Para niños incapaces de tragar comprimidos recubiertos con película, otras formas farmacéuticas pueden estar disponibles. Lopinavir/ritonavir una vez al día en pacientes pediátricos no ha sido evaluado.

\*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 recubiertos con película cuando se usa en niños en combinación con efavirenz o nevirapina en niños capaces de tragar comprimidos enteros. Algunas de estas dosis no se pueden alcanzar con Lopinavir/Ritonavir.

<b>Pauta de Dosificación Pediátrica cuando se administra de forma concomitante con efavirenz o nevirapina</b>	
Área de superficie corporal (m <sup>2</sup> )	Dosis (mg) recomendada de lopinavir/ritonavir dos veces al día.*
≥ 0,5 a < 0,8	200/50 mg
≥ 0,8 a < 1,2	300/75 mg <sup>†</sup>
≥ 1,2 a < 1,4	400/100 mg
≥ 1,4	500/125 mg <sup>†</sup>

\* Lopinavir/ritonavir comprimidos recubiertos con película no se debe masticar, romper o machacar.

† Lopinavir/ritonavir comprimidos recubiertos con película no se deben romper, esta dosis no se puede alcanzar con este medicamento.

#### 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 se debe administrar 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.

#### Embarazo y posparto

- No se requiere ajuste de dosis para lopinavir/ritonavir durante el embarazo ni en el posparto.
- No se recomienda la administración una vez al día de lopinavir/ritonavir en mujeres embarazadas debido a la falta de datos farmacocinéticos y clínicos.

#### Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película de lopinavir/ritonavir se administran por vía oral y se tienen que tragar enteros, sin masticar, romper o machacar. Los comprimidos recubiertos con película de lopinavir/ritonavir se pueden tomar con o sin alimentos.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática grave.

Este medicamento contiene lopinavir y ritonavir, ambos inhibidores de la isoforma CYP3A del P450. Lopinavir/ritonavir no se debe administrar 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:

<b>Grupo terapéutico del medicamento</b>	<b>Medicamentos dentro del grupo terapéutico</b>	<b>Razón</b>
<b>Aumento de los niveles del medicamento concomitante</b>		
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, dronedarona	Aumento de las concentraciones plasmáticas de amiodarona y dronedarona. 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.
Antigotosos	Colchicina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina. Potencial aparición de reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver las secciones 4.4 y 4.5).
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.
	Quetiapina	Aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina, lo que puede inducir al coma. La administración concomitante de quetiapina está contraindicada (ver sección 4.5).
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	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de

motilidad GI		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 rabdomiólisis (ver sección 4.5).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	Avanafil o	Aumento de las concentraciones plasmáticas de avanafil (ver secciones 4.4 y 4.5).
	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.
	Vardenafil	Aumento de las concentraciones plasmáticas de vardenafil (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.).
<b>Disminución de los niveles del medicamento lopinavir/ritonavir</b>		
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 bilirrubina en monoinfectados 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 test de laboratorio antes del inicio del tratamiento con lopinavir/ritonavir y se debe realizar una estrecha monitorización durante el mismo.

#### *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.

#### *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.

Se debe considerar 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. Se debe evaluar a estos pacientes y suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir si se ha diagnosticado una pancreatitis (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.

Se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en el marco de la reconstitución inmune; sin embargo, el tiempo notificado de inicio es más variable y puede ocurrir algunos meses después del inicio del tratamiento.

#### *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).

### Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

### Interacciones con medicamentos

Lopinavir/Ritonavir Sandoz 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).

La administración conjunta de delamanida con un inhibidor potente de CYP3A (como lopinavir/ritonavir) puede incrementar la exposición al metabolito de delamanida, el cual se ha asociado con la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, si la administración conjunta de delamanida con ritonavir se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanida (ver sección 4.5 y consultar la Ficha Técnica de delamanida).

Se han notificado interacciones medicamentosas mortales y potencialmente mortales en pacientes tratados con colchicina y con inhibidores potentes de CYP3A como ritonavir. La administración conjunta con colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver las secciones 4.3 y 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),
- riociguat no se recomienda (ver sección 4.5);
- vorapaxar 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 tadalafilo 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 cura la infección por VIH o 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..

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Este medicamento contiene lopinavir y ritonavir, que son ambos inhibidores de la isoforma CYP3A del P450 *in vitro*. La administración concomitante 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 medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (incluyendo el CYP2C9 y el CYP2C19) y por glucuronidación. Esto puede producir una reducción de las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se administran concomitantemente y la consiguiente disminución de su eficacia.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización que indican una interacción potencial entre los productos que contienen ritonavir y la levotiroxina. La hormona estimulante de la tiroides (TSH) debe

controlarse en los pacientes tratados con levotiroxina al menos el primer mes después de comenzar o finalizar el tratamiento con ritonavir.

Los medicamentos que están contraindicados específicamente debido a la magnitud esperada de la interacción y al potencial de reacciones adversas graves están recogidos en la sección 4.3.

Todos los estudios de interacción, a no ser que se indique lo contrario, se realizaron con lopinavir/ritonavir cápsulas, lo cual conlleva aproximadamente un 20 % menos de exposición a lopinavir que los comprimidos recubiertos con película de 200/50 mg.

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

#### Tabla de interacciones

En la tabla que se adjunta a continuación se enumeran las interacciones entre lopinavir/ritonavir y los medicamentos administrados concomitantemente (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).

Medicamento administrado concomitantemente, por área terapéutica	Efectos sobre los niveles del medicamento Media Geométrica del Cambio (%) en AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> Mecanismo de interacción	Recomendaciones clínicas sobre la co-administración con lopinavir/ritonavir
<b>Antirretrovirales</b>		
<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 zidovudina.
Tenofovir, 300 mg 1vD	Tenofovir: AUC: ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 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% C <sub>max</sub> : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 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)	Lopinavir: ↔  (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% C <sub>max</sub> : ↓ 19% C <sub>min</sub> : ↓ 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.
Etravirina  (Lopinavir / ritonavir comprimido 400/100 mg dos veces al día)	Etravirina : AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 45% C <sub>max</sub> : ↓ 30%  Lopinavir : AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 20% C <sub>max</sub> : ↔	No es necesario ajustar la dosis.
Rilpivirina  (Lopinavir / ritonavir cápsulas 400/100 mg dos veces al día)	Rilpivirina: AUC: ↑ 52% C <sub>min</sub> : ↑ 74% C <sub>max</sub> : ↑ 29%  Lopinavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↔  (inhibición de las enzimas CYP3A)	El uso concomitante de lopinavir/ritonavir con rilpivirina provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina, pero no se requiere ajuste de la dosis.
<i>Antagonista HIV CCR5</i>		
Maraviroc	Maraviroc: AUC: ↑ 295% C <sub>max</sub> : ↑ 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: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>12</sub> : ↓ 30%	No es necesario ajustar la dosis
<i>Administración conjunta con otros inhibidores de la proteasa (IP) del VIOH</i> Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales de tratamiento, no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.		

<p>Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg 2vD)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vD)</p> <p>ó</p> <p>Fosamprenavir (1400 mg 2vD)</p> <p>(Lopinavir/ritonavir 533/133 mg 2vD)</p>	<p>Fosamprenavir: Reducción significativa en las concentraciones de amprenavir</p>	<p>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.</p> <p>Lopinavir/ritonavir no se debe administrar en régimen de una vez al día cuando se administra conjuntamente con amprenavir.</p>
<p>Indinavir 600 mg 2 veces al día</p>	<p>Indinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 3,5 veces C<sub>min</sub>: ↓ (Comparado con 800 mg de indinavir 3veces al día administrado sólo) Lopinavir:↔ (partiendo de comparaciones históricas)</p>	<p>No se han establecido las dosis de seguridad y eficacia apropiadas para esta combinación.</p>
<p>Saquinavir 1000mg 2 veces al día</p>	<p>Saquinavir: ↔</p>	<p>No es necesario un ajuste de la dosis.</p>
<p>Tipranavir/ritonavir (500/100 mg 2 veces al día)</p>	<p>Lopinavir: AUC: ↓ 55% C<sub>min</sub>: ↓ 70% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p>	<p>No se recomienda la administración concomitante con estos medicamentos.</p>
<p><i>Antiulcerosos</i></p>		
<p>Omeprazol (40 mg 1 vez al día)</p>	<p>Omeprazol: ↔ Lopinavir: ↔</p>	<p>No es necesario un ajuste de la dosis.</p>
<p>Ranitidina (150 mg dosis única)</p>	<p>Ranitidina: ↔</p>	<p>No es necesario un ajuste de la dosis.</p>
<p><i>Antagonistas Alfa1-adrenérgicos</i></p>		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Alfuzosina: Se espera que las concentraciones de alfuzosina aumenten debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir / ritonavir.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Analgésicos</i></p>		

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 monitorizar cuidadosamente los efectos adversos (especialmente la depresión respiratoria pero también la sedación) cuando se administra fentanilo concomitantemente con lopinavir/ritonavir.
<i>Antiarrítmicos</i>		
Amiodarona, Dronedarona	Amiodarona, Dronedarona: Las concentraciones podrían incrementarse debido a la inhibición de CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.	La administración conjunta de lopinavir/ritonavir con amiodarona o dronedarona está contraindicada (ver sección 4.3) ya que podría aumentar el riesgo de arritmias o de otras reacciones adversas graves.
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.
Bepiridil, lidocaína sistémica y quinidina	Bepiridil, lidocaína sistémica y quinidina: Las concentraciones se pueden incrementar cuando se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución en estos casos y se recomienda una monitorización de las concentraciones terapéuticas del medicamento 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) se debe considerar 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>Antineoplásicos</i>		
Afatinib (Ritonavir 200 mg dos veces al día)	Afatinib: AUC: ↑ Cmax: ↑ El incremento depende del momento en el que se administra ritonavir. Debido a la inhibición de BCRP (proteína de resistencia de cáncer de mama/ABCG2) y a la inhibición aguda de P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra afatinib junto con lopinavir/ritonavir. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de afatinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con afatinib.
Ceritinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	Se debe tener precaución cuando se administra ceritinib junto con lopinavir/ritonavir. Para recomendaciones sobre el ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de ceritinib. Monitorizar las reacciones adversas relacionadas con ceritinib.
La mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, vincristina, vinblastina	La mayoría de los inhibidores de 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 lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.	Monitorizar cuidadosamente la tolerancia a estos medicamentos antineoplásicos.
<i>Anticoagulantes</i>		
Warfarina	Warfarina: Las concentraciones se pueden ver disminuidas debido a una inducción del CYP2C9.	Se recomienda el control del INR (cociente normalizado internacional).
Rivaroxaban (Ritonavir 600 mg dos veces al día)	Rivaroxaban: AUC: ↑ 153% C <sub>max</sub> : ↑ 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).

Vorapaxar	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A por lopinavir/ritonavir.	No se recomienda la administración conjunta de vorapaxar con lopinavir/ritonavir (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de vorapaxar).
<i>Anticonvulsivantes</i>		
Fenitoína	<p><b>Fenitoína:</b> Las concentraciones de fenitoína en estado estacionario disminuyeron debido a que lopinavir/ritonavir induce el CYP2C9 y el CYP2C19.</p> <p><b>Lopinavir:</b> La concentración de lopinavir puede disminuir ya que fenitoína induce el CYP3A.</p>	<p>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.</p>
Carbamazepina y Fenobarbital	<p><b>Carbamazepina:</b> Pueden aumentar las concentraciones séricas debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p> <p><b>Lopinavir:</b> La concentración de lopinavir puede disminuir ya que carbamazepina y fenobarbital inducen el CYP3A.</p>	<p>Se debe actuar con precaución cuando se administra carbamazepina o fenobarbital con lopinavir/ritonavir. Los niveles de carbamazepina y de fenobarbital 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 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>Lamotrigina: AUC: ↓ 50% C<sub>max</sub>: ↓ 46% C<sub>min</sub>: ↓ 56%</p> <p>Debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina</p> <p>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>En los pacientes que inician o interrumpen lopinavir/ritonavir mientras están tomando dosis de mantenimiento de lamotrigina: 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 se debe llevar 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>En pacientes que toman habitualmente lopinavir/ritonavir y comienzan con lamotrigina: No sería necesario ajuste de dosis en el escalado de dosis de lamotrigina recomendada.</p>
<i>Antidepresivos y Ansiolíticos</i>		
Trazodona en dosis única  (Ritonavir, 200 mg 2 veces al día)	<p>Trazodona: AUC: ↑ 2,4 veces</p> <p>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>
<i>Antifúngico</i>		
Ketoconazol e Itraconazol	<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 (&gt; 200 mg/día).</p>
Voriconazol:	<p>Voriconazol: Las concentraciones pueden reducirse.</p>	<p>Se debe evitar la administración conjunta de voriconazol y dosis bajas de ritonavir (100 mg 2 veces al día), como la contenida en lopinavir/ritonavir, a menos que la evaluación del balance beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.</p>
<i>Agentes para el tratamiento de la gota</i>		

<p>Colchicina dosis única</p> <p>(Ritonavir 200 mg dos veces al día)</p>	<p>Colchicina: AUC : ↑ 3 veces C<sub>max</sub> : ↑ 1,8 veces Debido a la inhibición de la gpP y/o del CYP3A4 por ritonavir.</p>	<p>Está contraindicada la administración concomitante de lopinavir/ritonavir con colchicina en pacientes con insuficiencia renal y /o hepática debido al potencial incremento de reacciones medicamentosas mortales y/o potencialmente mortales asociadas a la colchicina como la toxicidad neuromuscular (incluyendo rabdomiólisis) (ver sección 4.4). En caso de requerirse el tratamiento con lopinavir/ritonavir en pacientes con función hepática o renal normal, se recomienda una disminución de la dosis, o una interrupción del tratamiento con colchicina. Consultar la ficha técnica de colchicina.</p>
<p><i>Antifécciosos</i></p>		
<p>Ácido fusídico</p>	<p>Ácido fusídico: Se pueden incrementar las concentraciones debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir.</p>	<p>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).</p>
<p><i>Antimicobacterianos</i></p>		
<p>Bedaquilina (dosis única) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vd, dosis múltiple)</p>	<p>Bedaquilina: AUC: ↑ 22% C<sub>max</sub>: ↔ 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.</p>	<p>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).</p>

<p>Delamanida (100 mg 2vd) (Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2vd)</p>	<p>Delamanida: AUC: ↑22% DM-6705 (metabolito activo de delamanida) AUC: ↑30% Podría observarse un efecto más pronunciado en la exposición al metabolito DM-6705 durante la administración conjunta prolongada de delamanida con lopinavir/ritonavir.</p>	<p>Debido al riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado a DM-6705, si la administración conjunta de delamanida con lopinavir/ritonavir se considera necesaria, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento de delamanida (ver sección 4.4 y consultar la Ficha Técnica de delamanida).</p>
<p>Rifabutina, 150 mg 1vD</p>	<p>Rifabutina (el profármaco y el metabolito activo 25-O-desacetilado): AUC: ↑ 5,7 veces C<sub>max</sub>: ↑ 3,5 veces</p>	<p>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.</p>



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 ésta 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 se podría asociar a elevaciones de ALT/AST y un aumento de trastornos gastrointestinales. 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 titular al alza la dosis de lopinavir/ritonavir una vez iniciado el tratamiento con rifampicina (ver sección 4.4).</p>
<i>Antipsicóticos</i>		
Quetiapina	<p>Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten.</p>	<p>La administración concomitante de lopinavir/ritonavir y quetiapina está contraindicada, ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina.</p>
<i>Benzodiacepinas</i>		

Midazolam	<p>Midazolam oral: AUC: ↑ 13 veces</p> <p>Midazolam parenteral: AUC: ↑ 4 veces</p> <p>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	<p>Felodipino, nifedipino y nicardipino: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p>	<p>Cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir, se recomienda una monitorización terapéutica y de las reacciones adversas.</p>
<i>Corticosteroides</i>		
Dexametasona	<p>Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que dexametasona induce el CYP3A.</p>	<p>Cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con lopinavir/ritonavir, se recomienda una monitorización clínica y de eficacia antiviral.</p>

<p>Propionato de fluticasona, 50 µg intranasal 4 veces al día (100 mg de ritonavir 2 veces al día)</p>	<p>Propionato de fluticasona: Concentraciones plasmáticas ↑ Niveles de cortisol ↓ 86%</p>	<p>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 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.</p>
<p><i>Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)</i></p>		
<p>Avanafil (ritonavir 600 mg BID)</p>	<p>Avanafil: AUC: ↑ 13 veces Debido a la inhibición del CYP3A por lopinavir / ritonavir.</p>	<p>Está contraindicado el uso de avanafil con lopinavir/ritonavir (ver sección 4.3).</p>
<p>Tadalafilo</p>	<p>Tadalafilo: AUC: ↑ 2 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A4.</p>	<p><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. <u>Para disfunción eréctil:</u> se debe tener especial precaución e intensificar la monitorización de las reacciones adversas que incluyen hipotensión, síncope,</p>

Sildenafil	Sildenafil: AUC: ↑ 11 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.	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% C <sub>max</sub> : ↓ 50% C <sub>min</sub> : ↓ 57%  Lopinavir: AUC: ↓ 34% C <sub>max</sub> : ↓ 30% C <sub>min</sub> : ↓ 43%	No se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y boceprevir.
Simeprevir 200 mg una vez al día (ritonavir 100 mg dos veces al día)	Simeprevir: AUC: ↑ 7,2 veces C <sub>max</sub> : ↑ 4,7 veces C <sub>min</sub> : ↑ 14,4 veces	No se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y simeprevir.
Telaprevir 750 mg tres veces al día	Telaprevir: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 53% C <sub>min</sub> : ↓ 52%  Lopinavir: ↔	No se recomienda la administración concomitante de lopinavir/ritonavir y telaprevir.
<i>Medicamentos a base de plantas</i>		

<p>Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)</p>	<p>Lopinavir: La concentración de lopinavir puede disminuir ya que las preparaciones a base de plantas que contengan hierba de San Juan inducen el CYP3A.</p>	<p>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.</p>
<p><i>Inmunosupresores</i></p>		
<p>Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus</p>	<p>Ciclosporina, sirolimus (rapamicina) y tacrolimus: Las concentraciones pueden aumentar debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p>	<p>Se recomienda una monitorización más frecuente de las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos hasta que se hayan estabilizado sus niveles plasmáticos.</p>
<p><i>Agentes antilipemiantes</i></p>		
<p>Lovastatina y simvastatina</p>	<p>Lovastatina y simvastatina: Las concentraciones pueden aumentar notablemente debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p>	<p>Dado que el aumento de las concentraciones de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa puede producir miopatía, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos agentes con lopinavir/ritonavir está contraindicado (ver sección 4.3).</p>
<p>Atorvastatina</p>	<p>Atorvastatina: AUC: ↑ 5,9 veces C<sub>max</sub>: ↑ 4,7 veces Debido al efecto inhibitorio de lopinavir/ritonavir sobre el CYP3A.</p>	<p>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).</p>

Rosuvastatina, 20 mg 1 vez al día	Rosuvastatina: AUC: ↑ 2 veces C <sub>max</sub> : ↑ 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 co-administre lopinavir/ritonavir con rosuvastatina (ver sección 4.4).
Fluvastatina o pravastatina	Fluvastatina, pravastatina: No se espera interacciones clínicamente relevantes. Pravastatina no se metaboliza por el CYP450. 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 1 vez al día	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 C <sub>max</sub> ↓ ~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	<p>Lopinavir / ritonavir: La concentración plasmática de lopinavir / ritonavir puede disminuir debido a la inducción del CYP3A4 por bosentan.</p> <p>Bosentan: AUC: ↑ 5-veces C<sub>max</sub>: ↑ 6-veces Inicialmente, bosentan ↑ C<sub>min</sub> aproximadamente 48-veces. Debido a la inhibición del CYP3A4 por lopinavir/ritonavir.</p>	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.
Riociguat	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por lopinavir/ritonavir.	No se recomienda la administración conjunta de riociguat con lopinavir/ritonavir (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de riociguat).
<i>Otros medicamentos</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.

Lopinavir/ritonavir se ha evaluado en más de 3.000 mujeres durante el embarazo, incluyendo más de 1.000 durante el primer trimestre.

No se dispone de estudios adecuados y bien controlados 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 1000 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 para la reproducción (ver sección 5.3). En base a 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 materna. 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 realizados 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 ensayos de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de 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 recubiertos con película) 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. Al principio del tratamiento puede aparecer diarrea, náuseas y vómitos pueden ocurrir al inicio del tratamiento, mientras que más adelante se pueden desarrollar 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 se puede estimar 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-comercialización en pacientes adultos		
Clase (sistema/órgano)	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior.
	Frecuentes	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 frecuentes	Síndrome de inflamatorio 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, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, disminución del apetito.
	Poco frecuentes	Aumento de peso, aumento del apetito.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad.
	Poco frecuentes	Sueños extraños, 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, tremor.
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 <sup>1</sup> , 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 conocidos	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 conocidos	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia, dolor de espalda y trastornos musculares como debilidad y espasmos.
	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, 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.

<sup>1</sup> Ver sección 4.4: pancreatitis y lípidos

#### c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se ha notificado 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, rabdomiólisis con inhibidores de la proteasa, particularmente en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos.

#### *Parámetros metabólicos*

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (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 asintomáticas. Se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y hepatitis autoinmune) en el marco de la reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado

de inicio es más variable y puede ocurrir algunos meses después del inicio del tratamiento (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 las 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: [www.notificaram.es](http://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 se puede utilizar 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 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  $\geq 60$  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  $CI_{50}$  media de lopinavir frente a cinco cepas diferentes del VIH-1 de laboratorio fue 19 nM. En ausencia y presencia de suero humano al 50 %, la  $CI_{50}$  media de lopinavir frente a VIH-1<sub>III</sub>B en células MT4 fue 17 nM y 102 nM, respectivamente. En ausencia de suero humano, la  $CI_{50}$  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 más 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  $CI_{50}$  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  $EC_{50}$  media de lopinavir frente a aislados con 0 a-3, 4 -5, 6 - 7 y 8 - 10 mutaciones en las posiciones de aminoácidos anteriores fue 0,8; 2,7; 13,5 y 44,0 veces más alta que

la EC<sub>50</sub> frente al VIH de tipo silvestre, respectivamente. Los 16 virus que presentaron un cambio superior a 20 veces en la sensibilidad contenían 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 e 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 EC<sub>50</sub> de lopinavir frente a 56 aislados del virus basal fue desde 0,6 hasta 96 veces más alta que la EC<sub>50</sub> 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  $\leq 400$  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:* 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 CI<sub>50</sub> 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 CI<sub>50</sub> 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 CI<sub>50</sub> 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 salvaje 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 ensayos controlados 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/mm<sup>3</sup> (rango: 2 a 949 células/mm<sup>3</sup>) y el ARN del VIH-1 plasmático basal medio fue 4,9 log<sub>10</sub> copias/ml (rango: 2,6 a 6,8 log<sub>10</sub> copias/ml).

Tabla 1

<b>Resultados en la semana 48: estudio M98-863</b>		
	<b>Lopinovir/Ritonavir</b>	<b>Nelfinavir (N=327)</b>
ARN del VIH <400 copias/ml*	75%	63%
ARN del VIH <50 copias/ml*†	67%	52%
Aumento promedio en el recuento de células CD4+ (células/mm <sup>3</sup> ) 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 CD4+ fue 216 céls/mm<sup>3</sup> (rango 20 a 775 células/mm<sup>3</sup>) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 5,0 log<sub>10</sub> copias/ml (rango 1,7 a 7,0 log<sub>10</sub> copias/ml).

Tabla 2

<b>Respuesta virológica de los sujetos del estudio a la semana 48 y 96</b>						
	<b>Semana 48</b>			<b>Semana 96</b>		
	1vD	2vD	Diferencia (95% CI)	QD	BID	Diferencia (IC 95% )
NC= fallos	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 CD4+ (células/mm <sup>3</sup> ) 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. 39 pacientes (39%) abandonaron el tratamiento, incluyendo 16 (16%) del abandono por reacciones adversas, uno de los cuales se asoció a una 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

<b>Resultados en la semana 360: estudio M97-720</b>	
	<b>Lopinavir/ritonavir (N=100)</b>
ARN del VIH <400 copias/ml	61 %
ARN del VIH <50 copias/ml	59%
Aumento promedio en el recuento de células CD4+ (células/mm <sup>3</sup> ) 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 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 cels/mm<sup>3</sup> (rango 4

a 952 céls/mm<sup>3</sup>) y el ARN plasmático basal medio del VIH-1 fue 4,3 log<sub>10</sub> copias/ml (rango 1,7 a 6,6 log<sub>10</sub> copias/ml). Alrededor del 85% de los pacientes tenían una carga viral de <100.000 copias/ml.

Tabla 4

<b>Respuesta virológica de los sujetos del estudio en la semana 48 del estudio 802</b>			
	<b>QD</b>	<b>BID</b>	<b>Diferencia [95% IC]</b>
<b>NC= Fallo</b>	171/300 (57%)	161/299 (53,8%)	3,2% [-4,8%, 11,1%]
<b>Datos observados</b>	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 <sup>3</sup> ) 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 QD y 75 pacientes del grupo BID que tuvieron una respuesta virológica incompleta. En el grupo QD 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 BID.

#### *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 m<sup>2</sup> o 300 mg lopinavir/75 mg ritonavir por m<sup>2</sup>. 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 m<sup>2</sup>. 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/mm<sup>3</sup> y el ARN plasmático inicial medio del VIH-1 fue 4,7 log<sub>10</sub> copias/ml.

Tabla 5

<b>Resultados en la semana 48: estudio M98-940</b>		
	<b>Sin tratamiento previo con Antirretrovirales (N=44)</b>	<b>Experiencia con antirretrovirales (N=56)</b>
ARN del VIH <400 copias/ml	84%	75%
Aumento promedio en el recuento de células CD4+ (células/mm <sup>3</sup> ) desde el basal	404	284



El ensayo KONCERT/PENTA 18 fue un estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado, abierto que evaluó el perfil farmacocinético, la eficacia y la seguridad de la administración de lopinavir/ritonavir en comprimidos de 100 mg/ 25 mg dosificados por peso dos veces al día frente a una vez al día, como parte del tratamiento antirretroviral combinado (TARc) en niños infectados por el VIH-1 que estaban en supresión virológica (n=173). Los candidatos fueron niños < 18 años, con peso  $\geq$  15 kg, recibiendo TARc que incluía lopinavir/ritonavir, con ácido ribonucleico (ARN) del VIH-1 < 50 copias/ml durante al menos 24 semanas y capaces de tragar los comprimidos. En la semana 48, la eficacia y seguridad en la población pediátrica (n=87) con la administración de dos veces al día de comprimidos de lopinavir/ritonavir 100 mg/25 mg fue consistente con la eficacia y seguridad observada en estudios previos en adultos y en población pediátrica administrando lopinavir/ritonavir dos veces al día. El porcentaje de pacientes con un rebote confirmado de la carga viral  $\geq$  50 copias/ml durante las 48 semanas de seguimiento fue mayor en los pacientes pediátricos que recibieron comprimidos de lopinavir/ritonavir una vez al día (12 %) que en los pacientes que lo recibieron dos veces al día (8%; p=0,19), debido principalmente a la menor adherencia en el grupo de una dosis diaria. Los datos de eficacia a favor de la administración dos veces al día se refuerzan por la diferencia en los parámetros farmacocinéticos significativamente a favor de la administración dos veces al día (ver sección 5.2).

## 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  $1,3 \pm 5,4$  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  $^{14}C$ -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 a la sustancia activa 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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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 regimen 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 comprimidos de 100/25 mg dos veces al día dosificándose por rango de peso sin nevirapina en un total de 53 pacientes pediátricos. La media del AUC en estado estacionario  $\pm$  desviación estándar para lopinavir, la  $C_{\text{max}}$  y  $C_{12}$  fueron  $112,5 \pm 37,1$  microgramos  $\cdot$  h/ml,  $12,4 \pm 3,5$  microgramos/ml y  $5,71 \pm 2,99$  microgramos/ml, respectivamente. La dosificación por rango de peso dos veces al día sin nevirapina alcanza unas concentraciones plasmáticas de lopinavir similares a las obtenidas en pacientes adultos que recibieron 400/100 mg dos veces al día sin nevirapina. lopinavir/ritonavir una vez al día no ha sido evaluado en pacientes pediátricos.

#### *Sexo, origen étnico 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 a la raza.

#### Embarazo y posparto:

En un estudio farmacocinético abierto, con 12 mujeres infectadas por el VIH embarazadas de menos de 20 semanas de gestación y en terapia antirretroviral combinada, recibieron inicialmente 400 mg/100 mg de lopinavir/ritonavir (dos comprimidos de 200/50 mg) dos veces al día hasta una edad gestacional de 30 semanas. A las 30 semanas de gestación se aumentó la dosis a 500/125 mg (dos comprimidos de 200/50 mg más un comprimido de 100/25 mg) dos veces al día hasta las dos semanas posparto. Las concentraciones plasmáticas de lopinavir se midieron a lo largo de cuatro periodos de 12 horas durante el segundo trimestre (20-24 semanas de gestación), tercer trimestre previo al aumento de dosis (30 semanas de gestación), tercer

trimestre posterior al aumento de dosis (32 semanas de gestación), y a las 8 semanas posparto. El incremento de dosis no tuvo como resultado un incremento significativo en la concentración plasmática de lopinavir.

En otro estudio farmacocinético abierto, 19 mujeres infectadas por el VIH embarazadas recibieron lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día como parte de la terapia antirretroviral combinada durante toda la gestación desde antes de la concepción. Se recogieron una serie de muestras de sangre pre-dosis y a intervalos a lo largo de 12 horas en el primer, segundo y tercer trimestre, al nacimiento y a las 4-6 semanas posparto (en mujeres que continuaron el tratamiento tras el parto) para análisis farmacocinético de niveles libres y totales de lopinavir en plasma.

Los datos farmacocinéticos de mujeres embarazadas infectadas por el VIH-1 que recibieron comprimidos de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día se presentan en la Tabla 6 (ver sección 4.2).

Tabla 6

<b>Media (%CV) Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de Lopinavir en mujeres infectadas por el VIH embarazadas</b>			
<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>2º Trimestre n = 17*</b>	<b>3º Trimestre n = 23</b>	<b>Posparto n = 17**</b>
AUC <sub>0-12</sub> µg•hr/mL	68,7 (20,6)	61,3 (22,7)	94,3 (30,3)
C <sub>ma</sub>	7,9 (21,1)	7,5 (18,7)	9,8 (24,3)
C <sub>predosis</sub> µg /mL	4,7 (25,2)	4,3 (39,0)	6,5 (40,4)
* n = 18 para C <sub>max</sub>			
** n = 16 para C <sub>predosis</sub>			

#### *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 de la sustancia activa 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 K30  
Laurato de sorbitán  
Sílice coloidal anhidra  
Fumarato de estearilo y sodio.

#### Recubrimiento:

Hipromelosa HPMC 2910/6 cP (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol tipo 400  
Hidroxipropilcelulosa (E463)  
Hipromelosa HPMC 2910/15 cP (E464)  
Talco (E553b)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Macrogol tipo 3350  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Polisorbato 80 (E433).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

Frascos HPDE y blísters PVC/PVDC-AL: 2 años

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase de comprimidos de HDPE (polietileno blanco de alta densidad) con 2 g de gel de sílice como desecante) cerrado con tapón de rosca blanco de propileno.

Tamaños de envase:

- 1 envase de 120 comprimidos recubiertos con película.
- 3 envase de 120 comprimidos recubiertos con película (360 comprimidos).

Blísters de PVC/PVDC/AL

Tamaños de envase:

- 30 comprimidos recubiertos con película.
- 40 comprimidos recubiertos con película.
- 60 comprimidos recubiertos con película.
- 120 comprimidos recubiertos con película.
- 120 (3x40) comprimidos recubiertos con película.
- 360 (3x120) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Septiembre 2015

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**